

А.А. ГЛУХОВ<sup>1</sup>, М.В. АРАЛОВА<sup>2</sup>**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ  
РАН И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СТИМУЛЯЦИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА**ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»<sup>1</sup>,БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»<sup>2</sup>,

Российская Федерация

Лечение длительно незаживающих ран, к которым относятся совершенно разные по этиологии, патогенезу, клиническому течению процессы, до настоящего времени представляет одну из сложнейших проблем хирургии. На клеточном и субклеточном уровнях они характеризуются наличием хронического воспаления и признаков одновременно всех 3 фаз раневого процесса. В статье описаны сложные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, медиаторы и регуляторы репаративных процессов, участие отдельных клеточных элементов в различные временные периоды при нормальном и патологическом заживлениях, факторы, моделирующие раневой процесс. Представлены современные данные морфологов о регенерации тканей, полученные с помощью электронной микроскопии, иммуногистохимических исследований, автордиографии, позволяющие врачам хирургических специальностей обеспечить эффективный поиск радикальных и рациональных методов лечения длительно незаживающих ран. Описывается широкий спектр новых направлений тканевой и генной инженерии, клеточной терапии, применяемых в практической медицине – препараты коллагена, средства на основе отрицательно заряженных инертных полистирольных микросфер, применение богатой тромбоцитами плазмы и препаратов, содержащих факторы роста, в том числе эндотелия сосудов, методики культивирования фибробластов, кератиноцитов, эпидермальных клеток. Указаны новые технологии, проходящие пока лабораторные испытания, но имеющие большие клинические перспективы.

*Ключевые слова:* длительно незаживающие раны, патогенез, раневой процесс, трофические язвы, местное лечение, новые технологии, перспективы

Treatment of persistent chronic wounds completely differentiated in the etiology, pathogenesis, clinical pictures so far represents one of the most difficult issues of surgery. At the cellular and subcellular levels they are characterized by existence of a chronic inflammation and signs of all 3 phases of wound process simultaneously. In the article the difficult intercellular and cellular matrix interactions, mediators and regulators the reparative processes, participation of separate cellular elements during various temporary periods in normal and pathological healing, the factors modeling wound process are described. The current data of morphology of tissue regeneration obtained by electron microscopy, immunohistochemical researches, an autoradiography allowing the physicians of surgical specialties to provide the effective search of radical and rational methods of treatment of this problem are presented. The wide range of the new directions of tissue and genetic engineering, the cellular therapy used in practical medicine: the preparations of collagen, agents on the basis of negatively charged inert polystyrene microspheres, use of platelet-rich plasma and the preparations containing growth factors, including an endothelium of vessels, techniques of cultivation of fibroblasts, keratinocytes, epidermal cells have been described. The new technologies which are passing still laboratory researches, but having great clinical prospects are specified.

*Keywords:* persistent chronic wounds, pathogenesis, wound process, trophic ulcers, local treatment, new methods, perspectives

**Novosti Khirurgii. 2015 Nov-Dec; Vol 23 (6): 673-679**

**Pathophysiology of Persistent Chronic and Current Methods of Stimulation of Wound Process**

**A.A. Gluhov, M.V. Aralova**

**Введение**

Проблема лечения длительно незаживающих ран постоянно находится в поле зрения специалистов различных медицинских специальностей, но до настоящего времени представляет одну из сложнейших проблем [1]. Очевидно, что на современном этапе развития хирургии прогресс в этом вопросе невозможен без выявления морфологических особенностей хронических ран.

Заживление тканевого дефекта представляет собой многокомпонентный процесс с участием различных типов клеток, имеющих сложные взаимоотношения в различные временные периоды. В области длительно существующего раневого дефекта изменяются межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия [2, 3]. Понимание этих особенностей создает фундаментальные предпосылки для разработки перспективных методов лечения.

### Течение нормального раневого процесса

В норме в течении раневого процесса выделяют три фазы: воспаления, пролиферации-эпителизации, контракции. Травма сопровождается разрушением эпителиального покрова, внеклеточного матрикса, эндотелия кровеносных сосудов, в результате чего запускается процесс тромбообразования. Кроме гемостатической функции, кровяной сгусток обеспечивает миграцию клеток в область повреждения. Первые полиморфно-ядерные лейкоциты появляются в ране уже через несколько минут после повреждения, достигая максимума через 24-48 часов, затем их количество постепенно снижается, но даже на поздних стадиях заживления они встречаются в воспалительном инфильтрате. Лейкоциты и медиаторы воспаления активируют систему комплимента, взаимодействуют с калликреин-кининовой системой, системами свертывания крови и фибринолиза, фактором Хагемана, производными арахидоновой кислоты. С участием нейтрофилов и протеолитических ферментов происходит частичный лизис сгустка крови, тканевого детрита, инородных тел, бактериальной микрофлоры [4, 5]. В результате дегрануляции тромбоцитов высвобождается один из основных регуляторов репаративных процессов — трансформирующий фактор роста (ТФР-β), который усиливает экспрессию гена рецепторов в клетках-мишенях и влияет на продукцию ими цитокинов ростовых факторов — интерлейкина-1(ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО-α), фактора роста фибробластов (ФРФ), эпидермального фактора роста (ЭФР), тромбоцитарного фактора роста (PDGF); последний увеличивает пролиферацию фибробластов. ТФР-β является мощным хемоаттрактантом для моноцитов/макрофагов, которые являются основным источником провоспалительных цитокинов и фиброгенных факторов роста [6].

Моноциты/макрофаги взаимодействуют с межклеточным матриксом и другими клеточными популяциями посредством секретируемых ими медиаторов. Через интегриновые рецепторы макрофаги связываются с компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ), активируя фагоцитоз. Макрофаги стимулируют синтез мононуклеарными лейкоцитами ФНО-α (мощного фактора воспаления) и колониестимулирующего фактора 1 (необходимого для поддержания постоянного количества клеток в зоне повреждения), PDGF, ТФР-β, ИЛ-1, ФРФ, ЭФР. В результате сложных межклеточных взаимодействий возникает миграция, ускоренная пролиферация и дифференцировка

фибробластов, синтез и секреция коллагена, других компонентов матрикса. Образуется грануляционная ткань, которая заполняет раневое пространство. В норме начало данного процесса приходится на 4-5 сутки после травмы [6, 7].

В образованной строме (грануляционной ткани) активно происходит неоваскуляризация — сложный комплексный процесс, тесно связанный с ремоделированием ВКМ и митогенной активацией эндотелиальных клеток. Последние экспрессируют на поверхности фибронектиновые рецепторы. В результате расположенный периваскулярно фибронектин служит направляющим для растущих кровеносных сосудов. Для нормального ангиогенеза также необходимы синтез и активация протеиназ [7, 8].

Основными элементами соединительной ткани являются коллагены I и III типов. Микроокружение, изменение спектра синтезируемых субстратспецифичных протеиназ и их ингибиторов вызывает качественные и количественные изменения коллагенов, их соотношения. В индукции синтеза коллагена участвуют медиаторы эффекторных клеток [7, 9].

На ход раневого процесса большое влияние оказывают прилегающие к области повреждения кератиноциты, синтезирующие различные изоформы ТФР-β, PDGF. На пролиферацию самих кератиноцитов влияют инсулиноподобный фактор роста (ИФР), ЭФР, фактор роста кератиноцитов (ФРК). Под влиянием ростовых факторов через 2 дня после травмы эпителиальные клетки, расположенные по краям раны, начинают активно пролиферировать и мигрировать, закрепляются на вновь образованной базальной мембране и формируют нормальные структурные связи с ней и с подлежащей дермой. Одновременно происходит процесс деградации и ремоделирования ВКМ, что облегчает реэпителизацию и играет ключевую роль в процессе перехода от грануляционной ткани к рубцовой [9].

Комплексное взаимодействие различных клеток, медиаторов и компонентов ВКМ приводит к контракции раны. С 7 по 14 сутки раневого процесса фибробласты приобретают фенотип миофибробластов, что свидетельствует о формировании полноценной соединительной ткани.

Описанное течение раневого процесса характерно для ран, явившихся результатом одномоментного внешнего воздействия повреждающего фактора. Применение современных методов (электронной микроскопии, иммуногистохимических, автордиографии и др.) расширяет сложившийся за последние 100

лет стереотип классических представлений о динамике раневого процесса. Выявление неизвестных ранее патофизиологических процессов дает возможность искать новые способы воздействия на них [2, 9, 10].

### Длительно незаживающие раны

Выделяют два варианта патологического заживления:

— избыточное накопление соединительной ткани и формирование рубца;

— вторым вариантом нарушения нормального заживления являются длительно незаживающие раны, которые возникают при длительном или постоянном неблагоприятном воздействии и к которым относятся трофические язвы нижних конечностей, диабетические язвы, незаживающие раны, пролежни, раны, развившиеся на месте травмы, оперативного вмешательства, термического или химического поражения кожных покровов. Если рассматривать эти совершенно разные по этиологии, патогенезу, клиническому течению процессы на клеточном и субклеточном уровнях, то все они характеризуются наличием хронического воспаления, признаков одновременно всех 3 фаз раневого процесса. Дно хронической раны одновременно покрыто фибрином и грануляциями, возможно наличие участков некроза и гнойного отделяемого; грануляции обычно вялые и бледные, края раны и ткани вокруг уплотнены; часто имеет место краевая эпителизация [11, 12, 13, 14, 15].

В любой хронической ране изменяются межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия. Для длительно незаживающей раны характерно преобладание в воспалительном инфильтрате клеток моноцитарно-макрофагального ряда, повышение уровня плазматических клеток, Т- и В-лимфоцитов, при этом нарушается соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров. В длительно незаживающих ранах снижена экспрессия дермальными фибробластами м-РНК проколлагенов I и III типов в результате изменения их фенотипа. В результате такого «старения» фибробластов уменьшается их пролиферативная активность, снижается синтез компонентов ВКМ. Есть данные, что угнетение синтеза проколлагена связано с накоплением в дерме частично разрушенных коллагеновых волокон [6].

К длительному незаживлению раны может приводить нарушение экспрессии цитокина МВБ-1, регулирующего миграцию мононуклеарных лейкоцитов в очаг воспаления. Две его высокомолекулярные изоформы — МВБ-1 $\alpha$  и

МВБ-2 $\beta$  оказывают разные эффекты, а в некоторых случаях выступают как антагонисты [6, 12].

Процессы ангиогенеза и реэпителизации регулируют ФИММ (фактор, ингибирующий миграцию моноцитов-макрофагов); мононуклеарные лейкоциты (основной источник провоспалительных агентов, большого числа цитокинов и факторов роста). Подтверждено, что к замедлению репарации могут приводить снижение экспрессии PDGF и рецепторов к нему, ростового фактора, повышенный уровень экспрессии ФНО- $\alpha$ , снижение уровня экспрессии ТФР- $\beta$ , ТФР — ассоциированного фактора и их рецепторов. При этом снижается синтез компонентов ВКМ, нарушается образование  $\alpha$ -ГМА, трансформация фибробластов в миофибробласты. В результате нарушается контракция раневого дефекта [6, 12].

Другими причинами нарушения действия цитокинов и факторов роста является увеличение их утилизации при нормальном или даже повышенном уровне синтеза, нарушение функционирования внутриклеточных ферментных систем и систем, ответственных за ремоделирование ВКМ. К молекулам последней проявляют субстрат-специфическую активность матриксные металлопротеиназы (ММПs), являясь эндопептидами, они принимают участие в ремоделировании ВКМ, обеспечивают миграцию клеток. Регуляция экспрессии ММПs на этапе транскрипции осуществляется с помощью промоторов (AP-1/AP-2, PEA-3) и ингибиторов, на посттранскрипционном этапе при участии плазминоген/плазминовой системы и матриксных металлопротеиназ происходит активация ММПs из неактивной формы — proMMPs. На функциональную активность ММПs влияют многие цитокины, факторы роста, адгезивные молекулы (интегрины и каттерины), некоторые компоненты ВКМ [6, 12].

В длительно незаживающих ранах в зоне раневого дефекта и в прилегающих областях происходит дисрегуляция систем, ответственных за ремоделирование матрикса, в результате увеличивается количество фибронектина, изменяется соотношение протеогликанов, накапливается тенасцин во всех слоях раны, в ВКМ снижается содержание интерстициального коллагена. Тенасцин проявляет антиадгезивные свойства и препятствует ремоделированию ВКМ, формированию БМ, клеточной миграции и адгезии к субстрату. Причинами накопления тенасцина в ране являются недостаточная активность сериновых протеиназ, в норме обеспечивающих его деградацию, нарушение экспрессии ТФР- $\beta$ , bФРФ и ИЛ-1. К наруше-

нию организации и ремоделирования ВМК, замедлению реэпителизации приводит отклонение экспрессии тромбоспондина, который является эндогенным регулятором ангиогенеза, обеспечивает клеточную миграцию [6, 12].

Для длительно незаживающих ран характерны изменения со стороны внутриклеточных микрофиламентов и поверхностных адгезивных молекул, что сопровождается изменением спектра цитокератинов, появляющиеся цитокератины 16 и цитокератины 18 не характерны для нормального эпидермиса и могут использоваться как диагностический критерий. В миофибробластах уменьшается содержание  $\alpha$ -ГМА, что вызывает снижение контракции раны. Изменение спектра адгезивных молекул, экспрессируемых на клеточной поверхности, влияет на ход воспалительно-репаративной реакции, снижая миграцию клеток воспалительного инфильтрата в зону повреждения, нарушая ангиогенез, ослабляя межклеточные и клеточно-матриксные контакты в процессе заживления раны [6, 16].

#### **Методы стимуляции репаративных процессов**

После очищения раны и купирования воспаления, с целью стимуляции репаративных процессов в хронических ранах предложено много методов и средств. Знания о роли коллагена в формировании соединительной ткани легли в основу создания препаратов коллагена в виде пленок, губок, порошков, паст с различными лекарственными включениями. Широкое распространение получили комбуктек, метуракол, коллахит, альгикол, колоцил и др. В последние годы с успехом используется изготовленный на основе растворимого высокоочищенного коллагена кожи крупного рогатого скота материал Коллост. Способ получения позволяет сохранить трехспиральную структуру волокна, но при этом дает высокую степень очистки от балластных веществ. Максимально приближенный к коллагену человека, он является матрицей для направленной тканевой регенерации: когда имплант связывается с раной, фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна из окружающей здоровой ткани, внедряясь в коллагеновую решетку, распространяются строго по ней. Создается переходный матрикс, который стимулирует иммунную систему организма, улучшает перенос факторов роста, активизирует гранулоциты, макрофаги, фибробласты, усиливает миграцию последних и пролифериацию эпителиальных клеток. В процессе заживления биоматериал

направленно замещается собственной соединительной тканью, исключается беспорядочный рост грануляционной ткани как ответной реакции организма на скорейшее закрытие раны [17, 18, 19, 20].

Новым направлением в лечении ран, в том числе трофических язв различной этиологии, является медицинское средство на основе отрицательно заряженных инертных полистирольных микросфер. Механизм действия препарата состоит из нескольких компонентов: активации мембранных ферментных протеолитических комплексов, усилении секреции факторов роста и клеточной миграции, увеличении скорости пролиферации клеток. Препарат не разрушается под воздействием биологических компонентов, а простота использования обеспечивает необходимую кратность перевязок в домашних условиях [21, 22].

Применение концентрированной суспензии тромбоцитов основано на высвобождении из них в результате дегрануляции основных регуляторов репаративных процессов, источников факторов роста, которые привлекают в область повреждения прогениторные клетки и стимулируют их пролиферативную активность. Это одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии. Доказана эффективность богатой тромбоцитами аутоплазмы (БотП) для ускорения заживления мягких тканей и эпителизации, стимуляции неоангиогенеза в ишемизированных тканях нижней конечности, при пересадке свободного соединительнотканного трансплантата, манипуляциях со слизистонадкостничным лоскутом и наращивании мягких тканей. Данные исследований позволили сделать вывод о том, что применение богатой тромбоцитами аутоплазмы в комплексном лечении трофических язв голени венозной этиологии обеспечивает широкий спектр местных и системных лечебных эффектов, улучшающих результаты и сроки лечения [23, 24, 25, 26].

Разработаны препараты местного действия, содержащие факторы роста: Регранекс® — препарат рекомбинантного человеческого тромбоцитарного фактора роста, Эбермин®, Биоплен-ЭФР®. В 2006 году на основе эпидермального фактора роста был создан препарат Эберпрот-П®, который в 2014 году получил разрешение к применению на территории РФ. Местная инфильтрация Эберпрот-П® стимулирует пролиферацию и дифференцировку фибробластов, эндотелиальных клеток и кератиноцитов, а введение препарата непосредственно в ткань позволяет избежать воздействия протеаз, обеспечить взаимодействие эпидермального фактора роста с рецептором.

Препараты на основе факторов роста фибробластов — Trafermin® spray, Fiblast-spray® не зарегистрированы в Российской Федерации. Однако стоимость описанных медикаментов высокая, а эффективность — значительно ниже, чем у богатой тромбоцитами аутоплазмы [27, 28, 29].

Новым подходом в лечении ишемии является применение эволюционно запрограммированного процесса образования и роста кровеносных сосудов. Неоваскулген® — оригинальный инновационный, «первый в классе», российский геннотерапевтический препарат, механизм действия которого называют терапевтическим ангиогенезом. Препарат, разработанный ОАО «ИСКЧ» для лечения ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза, представляет собой кольцевую ДНК (плазмиду), несущую человеческий ген VEGF 165, кодирующий синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor). Стимулируя образование и рост коллатеральных сосудов, Неоваскулген® призван оказать длительный лечебный эффект и улучшить качество жизни пациентов. Развитие микроциркуляторного русла в ишемизированной ткани нижней конечности способствует насыщению тканей кислородом, заживлению язв, увеличивает дистанцию безболевого ходьбы. По данным клинических исследований, терапевтический эффект после курса Неоваскулгена® сохраняется до 3 лет, но предполагается, что механизм действия препарата может обеспечить более длительный эффект [30, 31, 32, 33].

Известны клеточные технологии, направленные на стимуляцию регенераторных процессов, — методики культивирования кератиноцитов на коллагеновом геле, эпидермальных клеток на культуре фибробластов, создание «живого эквивалента кожи» и комбинированных субстратов (Apligraf — аллофибробласты на коллагеновом гелевом матриксе и культивированные кератиноциты), двухслойной «искусственной кожи» — силиконовой пленки и биодеградирующей мембраны из коллагена и хондроитин-6-сульфата (Integra), «культивируемых эпидермальных аутоотрансплантатов» (Epicell, Epidex, Myskin), суспензии культивируемых аутогенных кератиноцитов (ReCell), аллофибробластов на кремний-органической основе, продуктов на основе бесклеточной аллогенной дермы (AlloDerm) и др. Увеличению скорости репаративных процессов, в том числе при лечении трофических язв венозной этиологии, способствует использование дермального эквивалента, представляющего собой коллагеновый гель, содержащий аллогенные дермальные фибробласты человека. Источни-

ком дифференциальных фибробластов являлись ткани кожи, полученные при выполнении пластических операций. Культивирование фибробластов осуществлялось в питательной среде DMEM с добавлением 10% фетальной сыворотки коров в течение 2-8 суток с периодической сменой среды. Выделение факторов роста приводит к повышению функциональной активности фибробластов и их непосредственного действия на кератиноциты. В результате ускоряются процессы закрытия дефектов кожи, сокращаются сроки формирования и созревания грануляционной ткани [28, 32, 34, 35].

Большие перспективы для оптимизации заживления длительно незаживающих ран имеет технология использования культивированных *in vitro* аутогенных и аллогенных фибробластов. Использование культуры аллофибробластов сопровождается выраженными репаративными процессами с повышенным количеством пролиферирующих фибробластов. Доказано, что пролиферативная активность и морфофункциональные изменения клеток в зоне раневого дефекта могут быть целенаправленно модулированы с помощью специфического воздействия, например, ретиноидными препаратами, или неспецифического воздействия углеродными сорбентами [35, 36, 37, 38].

### Заключение

Таким образом, основой механизмов развития длительно незаживающих ран является нарушение межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, изменение метаболизма внеклеточного матрикса. Понимание этих процессов определяет поиск новых методов лечения. Знание широкого спектра методик и их освоение дает возможность специалистам найти индивидуальный подход к каждому пациенту и к любой хронической ране. Дальнейшее расширение морфологического анализа и разработка новых патогенетически обоснованных способов воздействия на раневой процесс позволит приблизиться к решению сложной задачи, имеющей большое медицинское, социальное и экономическое значение, — лечению длительно незаживающих ран.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чур Н. Н. Современный взгляд на лечение трофических язв нижних конечностей венозного генеза / Н. Н. Чур, И. Н. Гришин, С. Н. Чур // *Новости хирургии*. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 139–48.
2. Алексеева Н. Т. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран / Н. Т. Алексеева, А. А. Глухов, А. П. Остроушко // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. – 2012. – Т. 5, №3. – С. 601–608.
3. Экспериментальное обоснование сочетанного применения наночастиц меди и низкоинтенсивного лазерного облучения при хирургическом лечении инфицированных ожоговых ран кожи / В. В. Алипов [и др.] // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. – 2013. – Т. 6, №4. – С. 411–17.
4. Комплексный подход в лечении обширных трофических язв голени в многопрофильном стационаре / Ю. Л. Шевченко [и др.] // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 221–27.
5. Randomized controlled trial comparing treatment outcome of two compression bandaging systems and standard care without compression in patients with venous leg ulcers / I. K. Wong [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. – 2012 Jan. – Vol. 26, N 1. – P. 102–10. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04327.x.
6. Дерматопластика раневых дефектов / В. И. Хрупкин [и др.]. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 192 с.
7. Кузин М. И. Раны и раневая инфекция : рук. для врачей / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – М. : Медицина, 1990. – 592 с.
8. Стимуляция II-III стадии регенерации венозных трофических язв гидроактивными раневыми покрытиями / Л. И. Богданец [и др.] // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. – 2009. – № 6. – С. 61–66.
9. Данилов Р. К. Раневый процесс: гистогенетические основы / Р. К. Данилов. – СПб. : ВМедА им. С. М. Кирова, 2008. – 380 с.
10. Wu S. C. Wound care: the role of advanced wound healing technologies / S. C. Wu, W. Marston, D. G. Armstrong // *J Vasc Surg*. – 2010 Sep. – Vol. 52, N 3. – Suppl. – P. 59S–68S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.009.
11. Кукольникова Е. Л. Способ местного лечения трофических язв венозной этиологии / Е. Л. Кукольникова, Б. Н. Жуков // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. – 2011. – № 7. – С. 67–69.
12. Липницкий Е. М. Лечение трофических язв нижних конечностей / Е. М. Липницкий. – М. : Медицина, 2001. – 160 с.
13. Alipov V. V. Lazer nanotechnology in experimental surgery / V. V. Alipov // *EuroMedica 2012 : Proceedings Int Kongr*. – Hannover, 2012. – P. 22–23.
14. Głowiczki P. Handbook of venous disorders / P. Głowiczki, S. T. James Yao James. – London : Arnold, 2001. – P. 73–79.
15. Diegelmann R. F. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing / R. F. Diegelmann, M. C. Evans // *Front Biosci*. – 2004 Jan 1. – N 9. – P. 283–89.
16. Widgerow A. D. Chronic wound fluid-thinking outside the box / A. D. Widgerow // *Wound Repair and Regeneration*. – 2011 May-Jun. – Vol. 19, N 3. – P. 287–91. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00683.x.
17. Корейба К. А. Биопластические материалы на основе нативного коллагена I типа при лечении больных с синдромом диабетической стопы / К. А. Корейба А. Р. Минабутдинов // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. – 2014. – № 10. – С. 83–87.
18. Оболенский В. Н. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии / В. Н. Оболенский, Д. А. Ермолова // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. – 2012. – № 5. – С. 42–47.
19. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration / E. Anitua [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2004 Jan. – Vol. 91, N 1. – P. 4–15.
20. Cobana Y. K. Treatment of gun-shot defect of the foot with bovine collagen matrix application / Y. K. Cobana, A. M. Kalender // *Foot*. – 2009 Dec. – Vol. 19, Is. 4. – P. 222–23.
21. New method for treating hard-to-heal wounds: clinical experience with charged polystyrene microspheres / G. Govrin [et al.] // *Wounds*. – 2010. – Vol. 6, N 4. – P. 52–61.
22. Othman D. Negative pressure wound therapy literature review of efficacy, cost effectiveness, and impact on patients' quality of life in chronic wound management and its implementation in the United Kingdom [Electronic resource] / D. Othman // *Plast Surg Int*. – Vol. 2012. – Article ID 374398. – 6 p. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/374398>. doi: 10.1155/2012/374398.
23. Драгунов А. Г. Применение внутритканевого введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (АОТ), при лечении ишемии нижних конечностей / А. Г. Драгунов, Ю. В. Александров, С. А. Хрипунов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 17–19.
24. Committee on research, science, and therapy of the american academy of periodontology. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration // *J Periodontol*. – 1996 May. – Vol. 67, N 5. – P. 545–53. [No authors listed]
25. A platelet derived growth factor delivery system for bone regeneration / J. J. Delgado [et al.] // *J Mater Sci Mater Med*. – 2012 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 1903–12. doi: 10.1007/s10856-012-4661-z.
26. Lacci K. M. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing / K. M. Lacci, A. Dardik // *Yale J Biol Med*. – 2010. – Vol. 83, N 1. – P. 1–9.
27. Клинико-экономический анализ применения препарата эпидермального фактора роста (Эберпрот-П) у больных с синдромом диабетической стопы / Г. Р. Галстян [и др.] // *Эндокрин. хирургия*. – 2013. – № 1. – С. 4–15.
28. Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments / V. Sarrazy [et al.] // *Wound Repair Regen*. – 2011 Sep. – Vol. 19. – Suppl. 1. – P. s10–15. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00708.x.
29. Nonactivated versus thrombin-activated platelets on

wound healing and fibroblast-to-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro / S. Scherer [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2012 Jan. – Vol. 129, N 1. – P. 46e–54e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182362010.

30. Мировой опыт генотерапии ишемических заболеваний / Р. В. Деев [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 145–54.

31. Гавриленко А. В. Генные технологии стимуляции ангиогенеза как инновационное направление в ангиологии и сосудистой хирургии / А. В. Гавриленко, Д. А. Воронов // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 7–14.

32. Increased perfusion and angiogenesis in a hind limb ischemia model with plasmid FGF-2 delivered by noninvasive electroporation / B. Ferraro [et al.] // *Gene Therapy.* – 2010. – Vol. 17. – P. 763–69. doi:10.1038/gt.2010.43

33. Ruiters M., Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms / M. Ruiters // *Clin Sci (Lond).* – 2010 Jun 8. – Vol. 119, N 6. – P. 225–38. doi: 10.1042/CS20100082.

34. Перспективы клинического применения стволовых клеток жировой ткани в пластической хирургии и регенеративной медицине / Н. О. Миланов [и др.] // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* – 2014. – № 5. – С. 71–74.

35. Porter S. The role of the fibroblast in wound contraction and healing / S. Porter // *Wounds.* – 2007. –

Vol. 3. – P. 33–40.

36. Бабушкина И. В. Влияние наночастиц металлов на регенерацию экспериментальных ран / И. В. Бабушкина // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 217–21.

37. A pilot study to evaluate the safety and clinical performance of leucopatch, an autologous, additive-free, platelet-rich fibrin for the treatment of recalcitrant chronic wounds / B. Jorgensen [et al.] // *Int J Low Extrem Wounds.* – 2011 Dec. – Vol. 10, N 4. – P. 218–23. doi: 10.1177/1534734611426755.

38. Клинико-патогенетическое обоснование применения антимикотических средств в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы / А. А. Глухов [и др.] // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 639–43.

#### Адрес для корреспонденции

396310, Российская Федерация,  
г. Воронеж, Московский проспект, д. 151,  
«Воронежская областная  
клиническая больница №1»,  
отделение амбулаторно-поликлинической хирургии,  
тел. раб.: 8 803 854-05-43,  
e-mail: Mashaaralova@mail.ru,  
Аралова Мария Валерьевна

#### Сведения об авторах

Глухов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко».

Аралова М.В., к.м.н., заведующая отделением амбулаторно-поликлинической хирургии БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1».

*Поступила 10.06.2015 г.*