

Материал поступил в редакцию: 26-11-2013

Принят к печати: 21-12-2013

УДК 616-089.843

Stem Cells Therapy of Lower Extremity Ulcers

Turlybek Tuganbekov¹, Manarbek Askarov², Nurlan Ashimov³, Dana Saipiyeva⁴

¹*Surgical Diseases Department, Astana Medical University*

²*Centre of Cell Technologies and Transplantation, National Scientific Medical Centre*

³*Docent of Surgical Diseases Department, Astana Medical University*

⁴*Astana Medical University*

Therapy of lower extremity ulcers remains one of the biggest challenges in the contemporary surgical world. Failure to guarantee stable results with traditional techniques has forced to seek for alternative ways. Various clinical and experimental studies speak for effectiveness of stem cells transplantation in the treatment of leg ulcers and complicated wounds due to their multifactorial impact on regeneration aspects such as cell proliferation, extracellular matrix synthesis, growth factors release, neovascularisation and angiogenesis. Moreover, stem cells can differentiate into skin and vascular components themselves. Stimulation of angiogenesis appears to be a key aspect in the wounds regeneration where microcirculation is affected, therefore effect of stem cell therapy on this primary pathogenetic mechanism allows to consider stem cells in conjunction with the basic therapy of underlying condition an effective alternative for the traditional therapy. The article highlights etiology and pathogenesis of lower extremity ulcers, the main treatment techniques and their brief description. A separate attention is given to the types and characteristics of stem cells and growth factors as well as their effects on healing of low extremities ulcers. Advantages and limitations of stem cell therapy are also discussed.

Key words: lower extremity ulcers, stem cells, growth factors.

J Clin Med Kaz 2013;4(30):14-20

Автор для корреспонденции:

Сайпиева Д.Т., магистрант 1 года, специальность «Медицина», Медицинский университет Астана, Казахстан, г. Астана, пр.Женис, д.51/1, кв. 30, дом. тел: 31 99 72, моб.: 8 705 703 07 29
e-mail: ualikd@mail.ru

ТРОФИКАЛЫҚ ЖАРАНЫ ЕМДЕУДЕГІ ЖАСУША ТЕХНОЛОГИЯСЫН ҚОЛДАНУ

Тұрлыбек Ү.Туғанбеков¹, Манарбек Б.Асқаров², Нұрлан Т.Әшімов³,

¹№2 хирургиялық аурулар кафедрасының меңгерушісі, Астана медициналық университеті

²Ұлттық ғылыми медициналық орталығының жасушалық технология мен трансплантациялау орталығы

³№2 хирургиялық аурулар кафедрасы доценті, Астана медициналық университеті ⁴Астана медициналық университеті

Трофикалық жараны емдеу және жараның ұзақ уақыт бойы жазылмауы заманауи хирургия саласының басты мәселесі болып отыр. Дәстүрлі терапияны (емді) қолданудағы тұрақты әсердің болмауынан емдеудің басқа амал-тәсілдерін іздеуге тура келеді. Түрлі клиникалық және ғылыми зерттеулердің нәтижесі трофикалық жаралардың жазылуындағы өзекті жасушалардың трансплантациялау әсерінің жасушалар профилиерациясы, экстрацеллюлярлық матриксінің жинақталуы, өсу (даму) қабілетінің шектелуіне, неоваскуляризациялану мен ангиогенездену сияқты регенарция әрекеттеріне әкеліп соғады, сонымен қатар, өзекті жасушалар өздігімен тері және көк тамырлар жасушаларына саралануы (ауысуы) мүмкін. Ангиогенездің стимуляциясы (қоздыруы) жара жазылуының негізгі аспектісі ретінде танылады, яғни оның пайда болуы нәтижесінде микроциркуляцияның бұзылу әрекеті байқалады, оның салдарынан негізі патогенетикалық механизмге өзекті жасушалардың әсер етуі дәстүрлі емдеуге жаңа тиімді тәсіл болып танылатын эритроциттік емдеумен қабысудың жасушалық терапиясын қарастыруға болады.

Мақалада трофикалық жаралардың этиологиясы мен патогенезі суреттеліп, заманауи емдік жолдардың қысқаша шолу жолдары келтіріледі. Ерекше назарды өзекті жасушалардың түрі мен ерекшелігіне, өсу факторына аударуға болады, сонымен бірге трофикалық жараларды емдеуде олардың тигізер әсері сөз етіледі. Жасушалық терапияның (емнің) шектеуі мен басымдығы талқыланады.

Маңызды сөздер: трофикалық жаралар, өзекті жасушалар, өсу факторлары.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВТурлыбек У.Туганбеков¹, Манарбек Б.Аскараров², Нурлан Т.Ашимов³, Дана Т.Сайпиева⁴¹Кафедра хирургических болезней №2, Медицинский университет Астана.²Центр клеточных технологий и трансплантации Национального Научного Медицинского Центра³Кафедра хирургических болезней №2, Медицинский университет Астана⁴Медицинский университет Астана

Лечение трофических язв и длительно незаживающих ран остается одной из ключевых проблем в современной хирургии. Отсутствие устойчивого эффекта от применения традиционной терапии заставляет искать альтернативные методы лечения. Разного рода клинические и научные исследования демонстрируют эффективность трансплантации стволовых клеток в заживлении трофических язв путем разностороннего воздействия на многие факторы регенерации, такие как клеточная пролиферация, синтез экстрацеллюлярного матрикса, выработка факторов роста, а также неоваскуляризация и ангиогенез, кроме того стволовые клетки могут также сами дифференцироваться в клетки кожи или сосудов. Стимуляция ангиогенеза представляется ключевым аспектом в заживлении язв, в основе образования которых лежат нарушения микроциркуляции, поэтому воздействие стволовых клеток на этот основной патогенетический механизм позволяет рассматривать клеточную терапию в сочетании с этиотропным лечением в качестве эффективной современной альтернативы традиционным методам. В статье описываются этиология и патогенез трофических язв, приведен краткий обзор современных методик лечения. Особое внимание уделено видам и свойствам стволовых клеток и факторов роста, а также эффектам от их применения в лечении трофических язв, кроме того обсуждаются преимущества и ограничения клеточной терапии.

Ключевые слова: трофические язвы, стволовые клетки, факторы роста.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭТИОЛОГИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

Несмотря на многочисленные достижения медицины 21 века, лечение трофических язв остается одной из ключевых проблем современной хирургии. Около 1-2% трудоспособного населения развитых стран страдает этой патологией [1,2], среди лиц старше 70 лет это соотношение достигает 5-7% [3]. По разным данным, около 60-70% больных с трофическими язвами имеют в качестве этиологического фактора венозную недостаточность (Malvern P, 2005), остальные нозологии распределены примерно следующим образом: язвы, образовавшиеся в результате критической ишемии – 14%, смешанного генеза – 13%, диабетические – 5%,

(среди больных сахарным диабетом число лиц, имеющих язвенные дефекты стоп, достигает 15%), нейротрофические – 1% [4]. 15% заболевших страдают рецидивирующими и декомпенсированными формами с выраженными трофическими нарушениями кожи [5,6]. По разным данным число больных с рецидивами язв после оперативного вмешательства составляет от 4,8 до 31,6%, рецидивы после консервативной терапии возникают в 15-100%. Трофические язвы нижних конечностей значительно снижают качество жизни пациентов, зачастую приводя к стойкой инвалидизации больных [7].

ПАТОГЕНЕЗ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

В основе патогенеза трофических язв независимо от их происхождения лежат однотипные механизмы, а именно нарушение микроциркуляции, клеточной активности, синтеза ЭЦМ, высвобождения факторов роста и неоваскуляризации [8]. Для кератиноцитов из язвенного дефекта характерно повышение пролиферации, снижение дифференцировки и способности к миграции [9]. Фибробласты, в норме продуцирующие коллаген, в осложненных ранах характеризуются снижением способности к пролиферации, миграции, а также увеличением апоптоза [10]. В результате нарушенной функции фибробластов снижается синтез экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), кроме того наблюдается избыточное разрушение ЭЦМ вследствие повышения продукции матричной металлопротеиназы [11]. Недостаток коллагена, основного компонента ЭЦМ, ведет в хроническому дефекту соединительной ткани [12].

Для патологических ран характерно снижение выработки почти всех факторов роста [13], которые в норме высвобождаются из тромбоцитов, макрофагов, нейтрофилов, фибробластов, кератиноцитов и эндотелиоцитов, влияя на каждую фазу заживления, «подавая сигналы» для различной активности клеток (см. Таблицу 1) [14,15].

Ангиогенез и неоваскуляризация также играют важную роль в заживлении ран. Термин «ангиогенез» относится к росту микрососудов из существующей

капиллярной сети, в то время как неоваскуляризация означает образование сосудов из дифференцированных эндотелиальных прогениторных клеток или эндотелиоцитов, пролиферирующих *in situ* [16]. Эти процессы не только обеспечивают питание и оксигенацию для заживления ран, доставляют клетки воспаления циркулирующие стволовые клетки в область раны. Недавние исследования показывают, что в нарушении микроциркуляции участвует эндотелиальная дисфункция [17]. В других исследованиях выявлено, что низкий уровень VEGF наряду со снижением уровня эндотелиальных прогениторных клеток также играет важную роль в снижении неоваскуляризации при заживлении осложненных ран [18].

Воспаление является неотъемлемой частью нормального заживления ран, играя важную роль в борьбе с инфекцией, очищении от нежизнеспособных тканей и запуске клеточной пролиферации. Однако, при затягивании этого процесса, оно само приводит к дополнительному повреждению тканей, феномена, наблюдаемого в трофических язвах [19]. Исследования показывают, что продолжительное воспаление в незаживающих ранах характеризуется повышенным содержанием воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1) и TNF- α , а также большого количества полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов, что задерживает эпителизацию. Кроме того, при затянувшемся воспа-

лении повышается уровень матричных металлопротеиназ (ММП), семейства ферментов, разрушающих белки экстрацеллюлярного матрикса. При нормальном заживлении ран задействуются различные виды ММП, каждый из которых расщепляет свой специфичный комплекс белков матрикса. Например ММП-9 разру-

шает белки базальной мембраны, высвобождая кератиноциты, участвующие в заживлении раны. Однако неуправляемое образование ММП связано с нарушением заживления раны, способствуя образованию язвы и неэффективности введения факторов роста извне.

Таблица 1. Список факторов роста, используемых для заживления трофических язв

Фактор	Источник	Мишень	Стимулирующее действие:	Клинические испытания
EGF	Макрофаги, моноциты	Эпителий, эндотелиоциты	Пролиферация и миграция кератиноцитов, фибробластов, эндотелиоцитов.	Венозные язвы
FGF	Макрофаги, моноциты, эндотелиоциты	эндотелиоциты фибробласты, кератиноциты	Пролиферация эндотелиоцитов, кератиноцитов, фибробластов. Хемотаксис, ЭЦМ	Диабетические, венозные язвы, пролежни
GMCSF	Макрофаги, фибробласты эндотелиоциты	Клетки гемопоэза, и воспаления, нейтрофилы, фибробласты	Хемотаксис эндотелиоцитов, воспалительных компонентов, пролиферация кератиноцитов, активация нейтрофилов	Венозные и артериальные язвы
HGH	гипофиз	Гепатоциты, кости, фибробласты	Выработка ИФР-1	Венозные язвы
IL-1	Лимфоциты, макрофаги, кератиноциты	Моноциты, нейтрофилы, фибробласты, кератиноциты	Моноциты, нейтрофилы, хемотаксис макрофагов	Пролежни
PDGF	Тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, гладкие миоциты	Фибробласты, гладкие миоциты	Пролиферация гладких миоцитов и фибробластов, хемотаксис, ЭЦМ, сокращение раны	Диабетические язвы, пролежни
TGF-β	Тромбоциты, кости, большинство видов клеток	Фибробласты, эндотелиоциты, кератиноциты, лимфоциты, моноциты	ЭЦМ, активность фибробластов, хемотаксис. Подавление пролиферации кератиноцитов и эндотелиоцитов	Венозные язвы Пролежни

* EGF = фактор роста эпидермиса; FGF = фактор роста фибробластов; GMCSF = гранулоцитарно-макрофагальный колонienstимулирующий фактор; HGH = соматотропный гормон; IL-1 = интерлейкин-1; PDGF = фактор роста тромбоцитов; TGF-β = трансформирующий фактор роста -β

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

Лечение трофических язв включает комбинированные методы. В качестве хирургической коррекции венозного кровотока применяется видеондоскопическая технология - SEPS (Subfascial Endoscopic Perforant Surgery), часто в комбинации с другими методами, такими как эндовенозная лазерная коагуляция и радиочастотная облитерация. Вероятность рецидива составляет до 13% [20]. Существует большая группа пациентов с трофическими язвами, у которых местное лечение язв является единственно возможным. Это больные с рецидивирующими язвами, у которых хирургические методы коррекции уже неэффективны или не показаны, пожилые больные с тяжелой сопутствующей патологией, являющейся противопоказанием для оперативного вмешательства. Для местного лечения трофических язв, их санации и заживления предложено большое количество малоинвазивных механических и физических вме-

шательства, химических и биологических препаратов и их комбинаций. В частности, распространены методы, нацеленные на каждую стадию раневого процесса, они включают очищение язвы с помощью энзимов, аппликации раневых покрытий (альгипор, гишиспон), аппаратную терапию озоном, ультразвуком, вакуумом. Кожная пластика эффективна для закрытия язв больших размеров, однако также известны проблемы, связанные с этим видом лечения [21]. В последнее десятилетие из комбустиологии был заимствован метод применения клеточных продуктов для заживления трофических язв, а именно аллогенных и аутологичных фибробластов, многослойных пластов кератиноцитов, дермального эквивалента [22-26], раневого покрытия на основе богатой тромбоцитами аутоплазмы [27].

Результаты терапии, тем не менее, далеки от удовлетворительных, по разным данным от 14 до 20% па-

циентов подвергаются ампутации конечностей [28]. Различные подходы в лечении трофических язв в большинстве своем являются односторонними, т.е. сфокусированными на одном из множества факторов поражения, а следовательно малоэффективными [29]. Кроме того воздействие только на язвенный дефект с целью его закрытия без устранения причинного фактора, вызвавшего образование язвы, заранее обречено на неудачу в виде рецидива язвы. На этом фоне лечение трофических язв с использованием стволовых клеток выглядит

перспективным направлением. Клинические и научные исследования показывают, что клеточная терапия предоставляет всеобъемлющее решение, адресуясь ко многим факторам заживления трофических язв, таких как клеточная пролиферация, синтез экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), высвобождение факторов роста и васкуляризация. Стимуляция ангиогенеза представляется ключевым аспектом в заживлении язв, в основе образования которых лежат нарушения микроциркуляции [30].

ВИДЫ И СВОЙСТВА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.

Стволовые клетки представляют из себя недифференцированные клетки, обладающие свойствами самообновления и мультипотентности, т.е. дифференцировки по различным направлениям. Клеточная терапия трофических язв является вмешательством, основанным на внедрении стволовых клеток в поврежденные ткани. Вследствие этических проблем, возникающих

при использовании эмбриональных СК, данная статья сфокусирована на стволовых клетках, получаемых от взрослых людей, сюда будут включены мезенхимальные стволовые клетки (МСК), эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), костно-мозговые мононуклеарные клетки (КМ-МНК) и фиброциты (Таблица 2).

Таблица 2: Стволовые клетки и их терапевтический эффект

Клетки	Маркеры	Эффект
КМ-МСК	CD105+, CD73+, CD90+, CD45-, CD34-, CD14-, CD11b-, CD79- α , CD19-, HLA-DR-	Ускоряют пролиферацию клеток, синтез коллагена, высвобождение факторов роста, сокращение раны, неоваскуляризацию и миграцию клеток в область раны.
Жировые МСК	CD31-, CD34+/-, CD45-, CD90+, CD105-, и CD146-	Ускоряют пролиферацию клеток, синтез коллагена, способствуют образованию сосудов и ремоделированию тканей.
ЭПК	CD34+, VEGFR-2+, CD133+	Способствуют васкуляризации, образованию проангиогенных факторов роста и цитокинов, дифференцируются в эндотелиальные клетки.
КМ-МНК	Маркеры гемопоэтических прогениторных клеток: CD133+, CD117+, CD34 маркеры МСК и популяции прогениторных эндотелиоцитов CD34+/-, CD133+, VEGFR2+	Повышают образование ангиогенных факторов роста, снижают местное воспаление, способствуют васкуляризации, дифференцируются в эндотелиоциты.
Фиброциты	CD 34+, CD11b+, CD13+, MHC II+, CD86+, CD45+, коллаген-1+, проколлаген-1+, CD3-, CD4-, CD8-, CD19-, CD25-	Ускоряют пролиферацию клеток, накопление ЭЦМ, стимулируют сокращение раны и васкуляризацию. Секреция факторов роста и хемокинов.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) - мультипотентные стромальные клетки, впервые обнаруженные в костном мозге, а затем в других тканях, включая пуповинную кровь, жировая ткань и амниотическая мембрана. МСК способны дифференцироваться в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro* и являются наиболее часто используемыми в клинической практике и научных исследованиях. Их мультипотентность, относительная легкость получения и невыраженные иммуногенные свойства делают их хорошим субстратом для терапии. Различные источники указывают, что МСК могут оказывать многосторонний эффект на заживление трофических язв, включая ускорение клеточной пролиферации, синтез коллагена, высвобождение фактора роста, неоваскуляризацию и клеточную миграцию в область раны [31]. Костно-мозговые мезенхимальные стволовые клетки (КМ-МСК) также известны под названием костно-мозговые стро-

мальные клетки представляют из себя фибробластоподобные самообновляющиеся стволовые клетки, содержащиеся в костном мозге. КМ-МСК составляют почти 10% от числа гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), они рассматриваются как компонент ниши ГСК. В различных исследованиях также было отмечено увеличение выработки различных факторов роста под влиянием МСК, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), тканевой фактор роста (TGF- β 1), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), интерлейкин-8 (IL-8), фактор роста кератиноцитов (KGF), Стромальный фактор роста-1 α (SDGF-1 $\alpha\alpha$), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), а также ангиопоэтин-1 [32]. Эти факторы роста участвуют в репаративных, регенеративных процессах, а также неоваскуляризации трофических язв. Интересная особенность этих факторов роста в том, что в дополнение к их роли в васкуляризации *in situ*, они также

способствуют миграции стволовых клеток из кровотока или даже костного мозга для участия в ангиогенезе [33]. Имеется растущее число доказательств, что именно паракринная секреция факторов роста является основным терапевтическим механизмом этих стволовых клеток [34]. Другим возможным механизмом может быть их непосредственная трансдифференцировка в сосудистые эндотелиальные клетки и компоненты кожи. Однако, с учетом слабой жизнеспособности этих клеток после трансплантации и низкого уровня дифференцировки *in vivo*, этот механизм считается менее значимым, эффект паракринной секреции.

МСК уже применяются в клинике для лечения трофических язв. Несмотря на значимые результаты, для получения достаточного количества клеток требуется расширение времени культивирования *in vitro*, что наряду с достаточно сложными процедурами обработки все еще представляют собой ограничения для широкого клинического использования, кроме того увеличивают риск инфицирования.

Эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) были впервые выделены из периферической крови, позднее также найдены в костном мозге и пуповинной крови. Имеются данные, что ЭПК могут мигрировать из костного мозга или периферической крови в область неоваскуляризации и участвовать в нормальных и патологических процессах, включающих заживление ран и ишемическое повреждение [35].

В экспериментальной модели заживления ран у мышей Lee et al. [36] выявили, что эмбриональные ЭПК могут ускорять заживление ран и неоваскуляризации. Кроме того, были отмечены быстрая трансформация грануляций и реэпителизация ран после лечения. Предположительно терапевтический механизм был вызван влиянием выработки факторов роста и цитокинов. Кроме своего паракринного эффекта ЭПК также обладают потенциалом дифференцировки в эндотелиоциты. Кроме того, в некоторых исследованиях, посвященных изучению критической ишемии, была обнаружена миграция ЭПК в область ишемии из периферического кровотока и даже костного мозга [37].

Костномозговые мононуклеарные клетки (КМ-МНК) - группа клеток, состоящая из нескольких видов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация стволовых клеток может ускорить заживление трофических язв путем воздействия на многие факторы, такие как клеточная пролиферация, синтез экстрацеллюлярного матрикса, выработка факторов роста и неоваскуляризация. Трансплантированные стволовые клетки выступают в роли «насоса» для секреции факторов роста. Они также могут дифференцироваться в клетки кожи или сосудов. Несмотря на их значительный терапевтический потенциал, некоторые вопросы остаются открытыми. В частности, большинство видов стволовых клеток, кроме мононуклеарных клеток, нуждаются в культивировании *in vitro* для накопления

стволовых клеток, а также из дифференцированных клеток, включающих гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, эндотелиальные прогениторные клетки, прекурсорные клетки и их прототипы. Мононуклеары находятся в большом количестве в периферическом кровотоке и костном мозге и могут быть выделены для трансплантации напрямую без культивирования *in vitro*. Ruiz-Salmeron et al. выполнили трансплантацию аутологичных МНК пациентам, страдающим сахарным диабетом и заболеваний периферических артерий. Через 3-12 месяцев у всех пациентов наблюдалось клиническое улучшение со значительным увеличением сосудистой сети [38]. Сложная структура МНК затрудняет изучение терапевтических механизмов. Однако несмотря на это отсутствие необходимости культивирования *in vitro* делает МНК подходящими клетками для клинического применения.

Фibroциты были описаны в 1994 как циркулирующие косто-мозговые клетки способные принимать мезенхимальный фенотип. Фиброциты в основном выявляются в периферической крови, составляя 0.1%-0.5% всей популяции лейкоцитов. Они принимают веретенообразную форму при культивировании *in vitro*. Эти клетки имеют черты как фибробластов так и моноцитов, подобное сочетание свойств соединительнотканых и миелоидных клеток позволяет идентифицировать их с помощью нескольких маркеров, таких как CD34, CD11b+, CD13+, МНС II+, CD86+, и CD45+. После местной инъекции фиброцитов Као et al. обнаружили, что эти клетки могут ускорять заживление ран путем стимуляции клеточной пролиферации, накопления экстрацеллюлярного матрикса, реэпителизации и ангиогенеза. Повышенное образование факторов роста (VEGF, bFGF, TGF-beta, PDGF-A, FGF-7), хемокинов (MCP-1 и MIP-1alpha), и экстрацеллюлярного матрикса (коллаген I и альфа-SMA) было отмечено в ранах, после курса лечения с фиброцитами, наводя на мысль, что секреторные воздействия фиброцитов могут влиять на заживление ран [39]. Ряд исследований показал, что фиброциты могут влиять на заживление ран путем дифференцировки в фибробласты, миообласты и мезенхимальные клетки [40].

достаточного количества, что сильно ограничивает их клиническое применение. Аутологичные клетки, полученные от больных диабетом, по некоторым данным, функционально неполноценны, и методы их восстановления нуждаются в дальнейшей разработке. В целом, воздействие стволовых клеток на один из основных патогенетических механизмов, а именно нарушение микроциркуляции, позволяет рассматривать клеточную терапию в сочетании с этиотропным лечением в качестве эффективной современной альтернативы традиционным методам.

СОКРАЩЕНИЯ

ECM: (Extracellular matrix) Экстрацеллюлярный матрикс,
ADSCs: (Adipose-derived stem cells) Выделенные из жировой ткани стволовые клетки;
MMP: (Matrix metallo proteinase) матричная металлопротеиназа
EGF: (Epidermal growth factor) – эпидермальный фактор роста
PDGF: (Platelet-derived growth factor) – тромбоцитарный фактор роста
TGF-beta: (Transforming growth factor-beta) – трансформирующий фактор роста β
IGF-1: (Insulin-like growth factor 1) – инсулиноподобный фактор роста 1
VEGF: (Vascular endothelial growth factor) сосудистый эндотелиальный фактор роста
FGF: (Fibroblast growth factor) – фактор роста фибробластов
KGF: (Keratinocyte growth factor) – фактор роста кератиноцитов
SDGF-1alpha: (Stromal cell-derived factor-1 alpha) – стромальный фактор роста-1 α
IL-8: (Interleukin-8) – интерлейкин-8
GM-CSF: (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
EPCs: (Endothelial progenitor cells) – эндотелиальные прогениторные клетки
MSCs: (Mesenchymal stem cells) – мезенхимальные стволовые клетки
BM-MNCs: (Bone-marrow-derived mononuclear cells) – костно-мозговые мононуклеарные стволовые клетки

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология. Руководство для врачей. под ред. В. С. Савельева. / М., Медицина. – 2001. – 664 с
2. Стойко Ю.М., Шайдаков Е.В., Ермаков Н.А. Комплексное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств. *Consilium medicum*. Приложение.- 2001.-С. 28–31
3. Jamieson W.G, DeRose G., Harris K.A. Management of venous stasis ulcer: long-term follow-up. *Can J Surg*. 1990; 33: 22–223
4. В.С.Савельев, Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Гриненко Т.Ф., Алекперова Т.В. Хирургическое лечение варикозной болезни вен нижних конечностей в амбулаторно–поликлинических условиях. Методические рекомендации под ред. В.С.Савельева.– М.: Издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.-2001.-20 с.
5. Wagner F.W. A classification and treatment program for diabetic, neuropatic and dysvascular foot problems. / In *The American Academy of Ortopaedic Surgeons instructional course lectures*. – St. Louis. – Mosby Year Book. – 1979. – P. 143 – 165.
6. Flanagan M. Improving accuracy of wound measurement in clinical practice // *Ostomy Wound Manage*. 2003. Vol. 49 (10). P. 28–40
7. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Венозные трофические язвы. Мифы и реальность. *Флебология*. 2000.-№11.-С.5–10.
8. Q. L. Zhong, F. R. Liu, D. W. Liu, et al., “Expression of β -catenin and cyclin D1 in epidermal stem cells of diabetic rats,” *Molecular Medicine Reports*, vol. 4, no. 2, pp. 377–381, 2011.
9. M. L. Usui, J. N. Mansbridge, W. G. Carter, M. Fujita, and J. E. Olerud, “Keratinocyte migration, proliferation, and differentiation in chronic ulcers from patients with diabetes and normal wounds,” *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, vol. 56, no. 7, pp. 687–696, 2008.
10. T. Desta, J. Li, T. Chino, and D. T. Graves, “Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds,” *Journal of Dental Research*, vol. 89, no. 6, pp. 609–614, 2010.
11. Boateng J.S., Matthews M., Stevens H., Eccleston G. (2008) Wound healing dressings and drug delivery systems: a review // *J Pharmaceutical Sci*. 2008. Vol. 97 (8). P. 2892–2923.
12 D. M. Bermudez, B. J. Herdrich, J. Xu et al., “Impaired biomechanical properties of diabetic skin: implications in pathogenesis of diabetic wound complications,” *American Journal of Pathology*, vol. 178, no. 5, pp. 2215–2223, 2011.
13. J. Berlanga-Acosta, “Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment,” *International Wound Journal*, vol. 8, no. 6, pp. 612–620, 2011.
14. S. Y. Aghdam, S. A. Eming, S. Willenborg, et al., “Vascular endothelial insulin/IGF-1 signaling controls skin wound vascularization,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 421, no. 2, pp. 197–202, 2012.;
15. E. K. Tiaka, N. Papanas, A. C. Manolakis, et al., “Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update,” *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, vol. 24, no. 1, pp. 37–44, 2012
16. M. Yang, Q. Li, L. Sheng, H. Li, et al., “Bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation accelerates tissue expansion by promoting skin regeneration during expansion,” *Annals of Surgery*, vol. 253, no. 1, pp. 202–209, 2011.
17. G. K. Kolluru, S. C. Bir, and C. G. Kevil, “Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing,” *International Journal of Vascular Medicine*, vol. 2012, Article ID 918267, 30 pages, 2012.
18. Z. J. Liu and O. C. Velazquez, “Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing,” *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 10, no. 11, pp. 1869–1882, 2008
19. S. Guo and L. A. DiPietro, “Factors affecting wound healing,” *Journal of Dental Research*, vol. 89, no. 3, pp. 219–229, 2010
20. TenBrook J.A., Iafrati M.D., O'Donnell T.F., Wolf M.P., Hoffman S.N., Pauker S.G., Lau J., Wong J.B. Systematic

review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery // *Journal of Vascular Surgery*. 2004. Vol. 39. P. 583–589

21. Cullum N., Nelson E.A., Fletcher A.W., Sheldon T.A. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD000265. DOI: 10.1002/14651858.CD000265.
22. Boyce S.T., Goretsky M.J., Greenhalgh et al. Comparative assesment of cultured skin substitutes and native skin autograft for treatment of full- thickness burns // *Annals of surgery* .-1995.- Vol.22.-№2.- p.743-752.
23. Seidman C.E., Raffeto J.D. bFGF induced alterations in cellular markers of senescence in growth rescued fibroblasts from chronic venous ulcer and venous reflux patients// *Ann.Vase.Surg*- 2003 - Vol.17.-№3. - P.239-244.
24. Hjerpe A., Hjerpe M. Treatment of cronical leg ulcer with a Humen fibroblast-derived dermal substitute: A Case Series off 114 Patiens // *Wonds*.- 2004.-Vol.16.-№3.-P.97-104.
25. Седов В.М., Андреев Д.Ю., Смирнова Т.Д. Культивируемые фибробласты плода человека в комплексном лечении язв нижних конечностей.// *Клеточные культуры /Информ.бюл.-2006.-№21.- С.44-54.*
26. Лазаренко В.А., Андрухина Е.Г. Клеточная трансплантация в терапии венозных трофических язв.// *Материалы X международного хирургического конгресса. -Ростов н/Д, 2005.- С.298.*
27. Griffin XL, Smith CM, Costa ML (2009). “The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review”. *Injury* 40 (2): 158–62. doi:10.1016/j.injury.2008.06.025. PMID 19084836
28. R. Eldor, I. Raz, A. B. Yehuda, and A. J. M. Boulton, “New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies,” *Diabetic Medicine*, vol. 21, no. 11, pp. 1161–1173, 2004.
29. N. B. Menke, K. R. Ward, T. M. Witten, D. G. Bonchev, and R. F. Diegelmann, “Impaired wound healing,” *Clinics in Dermatology*, vol. 25, no. 1, pp. 19–25, 2007.
30. M. Yang, Q. Li, L. Sheng, H. Li, et al., “Bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation accelerates tissue expansion by promoting skin regeneration during expansion,” *Annals of Surgery*, vol. 253, no. 1, pp. 202–209, 2011
31. A. M. Hocking and N. S. Gibran, “Mesenchymal stem cells: paracrine signaling and differentiation during cutaneous wound repair,” *Experimental Cell Research*, vol. 316, no. 14, pp. 2213–2219, 2010.
32. T. Desta, J. Li, T. Chino, and D. T. Graves, “Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds,” *Journal of Dental Research*, vol. 89, no. 6, pp. 609–614, 2010.
33. L. Chen, E. E. Tredget, P. Y. G. Wu, Y. Wu, and Y. Wu, “Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing,” *PLoS ONE*, vol. 3, no. 4, article e1886, Article ID e1886, 2008
34. C. Peng, B. Chen, H. K. Kao, et al., “Lack of FGF-7 further delays cutaneous wound healing in diabetic mice,” *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 128, no. 6, pp. 673e–684e, 2011
35. X. Deng, S. Szabo, L. Chen et al., “New cell therapy using bone marrow-derived stem cells/endothelial progenitor cells to accelerate neovascularization in healing of experimental ulcerative colitis,” *Current Pharmaceutical Design*, vol. 17, no. 16, pp. 1643–1651, 2011
36. M. J. Lee, J. Kim, K. I. Lee, J. M. Shin, J. I. Chae, and H. M. Chung, “Enhancement of wound healing by secretory factors of endothelial precursor cells derived from human embryonic stem cells,” *Cytherapy*, vol. 13, no. 2, pp. 165–178, 2011
37. O. Z. Lerman, R. D. Galiano, M. Armour, J. P. Levine, and G. C. Gurtner, “Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia,” *American Journal of Pathology*, vol. 162, no. 1, pp. 303–312, 2003
38. R. Ruiz-Salmeron, A. de la Cuesta-Diaz, M. Constantino-Bermejo, et al., “Angiographic demonstration of neoangiogenesis after intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischemia,” *Cell Transplantation*, vol. 20, no. 10, pp. 1629–1639, 2011
39. I. Hartlapp, R. Abe, R. W. Saeed et al., “Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo,” *FASEB Journal*, vol. 15, no. 12, pp. 2215–2224, 2001
40. J. F. Wang, H. Jiao, T. L. Stewart, H. A. Shankowsky, P. G. Scott, and E. E. Tredget, “Fibrocytes from burn patients regulate the activities of fibroblasts,” *Wound Repair and Regeneration*, vol. 15, no. 1, pp. 113–121, 2007