

Н.В. Максимова¹, А.В. Ляндуп¹, Р.О. Любимов¹, Г.А. Мельниченко¹, В.Н. Николенко^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация

Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы

Традиционно причинами длительного заживления язв при синдроме диабетической стопы (СДС) считают прямое механическое повреждение при ходьбе в связи со снижением болевой чувствительности на фоне нейропатии, гипергликемии, инфицирования и нарушения кровоснабжения. Данные факторы определяют стандартные подходы к лечению СДС, включающие в себя: разгрузку пораженной конечности, гликемический контроль, хирургическую обработку язв, антибактериальную терапию и реваскуляризацию. Однако в последнее время нарушения непосредственно в процессе заживления кожных покровов при сахарном диабете (СД) признают отдельным фактором, определяющим вероятность и сроки излечения пациента с СДС. Улучшение понимания и коррекция клеточных, молекулярных и биохимических нарушений в хронической ране в сочетании с соблюдением стандартов лечения СДС дают новую надежду в решении проблемы заживления язв при СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, заживление, рана, дефект кожи, язва.
(Вестник РАМН. 2014; 11–12: 110–117)

110

К одному из грозных хронических осложнений сахарного диабета (СД) относят синдром диабетической стопы (СДС), при котором язвы — наиболее частое проявление [1]. Известно, что заживление язв при СДС происходит длительно, и, по данным исследований, даже при хорошем уровне оказания медицинской помощи за 12 недель полной эпителизации можно достигнуть только в 24,2% случаев [2]. Подтверждают эту статистику результаты европейского многоцентрового исследования, в котором у 23% пациентов с СДС после 1 года лечения язвы так и не зарубцевались [3]. Таким образом, несмотря на наличие разработанных протоколов, лечение СДС — это длительный, трудоемкий, высокочастотный процесс, причем риск ампутации нижней конечности составляет 12–24% [4].

Улучшение понимания и коррекция клеточных, молекулярных и биохимических нарушений в процессе заживления язв при СДС в сочетании с соблюдением стандартов многофакторного лечения дает новую надежду в решении проблем лечения данной категории пациентов.

В представленном обзоре литературы мы уделим внимание патофизиологическим аспектам заживления раны в норме и причинам развития хронических язв при СДС.

Патофизиология раневого процесса в норме

Кожа — самый большой, анатомически сложный и многофункциональный орган. Она играет важнейшую роль в поддержании жизни человека посредством терморегуляции и сохранения водно-электролитного баланса, действует как барьер для внешних воздействий, включая микроорганизмы, и представляет собой поле рецепторов различных видов чувствительности. Поэтому при повреждении целостности кожных покровов немедленно происходит запуск процесса заживления, который заканчивается полным восстановлением ткани. Классический вариант заживления острой раны представляет собой сложный, динамичный и великолепно спланиро-

N.V. Maksimova¹, A.V. Lyundup¹, R.O. Lubimov¹, G.A. Melnichenko¹, V.N. Nikolenko^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

² M.V. Lomonosov Moscow State University, Russian Federation

Pathophysiological aspects of wound healing in normal and diabetic foot

The main cause of long-term healing of ulcers in patients with diabetic foot is considered to be direct mechanical damage when walking due to reduced sensitivity to due to neuropathy, hyperglycemia, infection and peripheral artery disease. These factors determine the standard approaches to the treatment of diabetic foot, which include: offloading, glycemic control, debridement of ulcers, antibiotic therapy and revascularization. Recently, however, disturbances in the healing process of the skin in diabetes recognized an additional factor affecting the timing of healing patients with diabetic foot. Improved understanding and correction of cellular, molecular and biochemical abnormalities in chronic wound in combination with standard of care for affords new ground for solving the problem of ulcer healing in diabetes.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot, wound healing, skin defect, ulcer.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 11–12: 110–117)

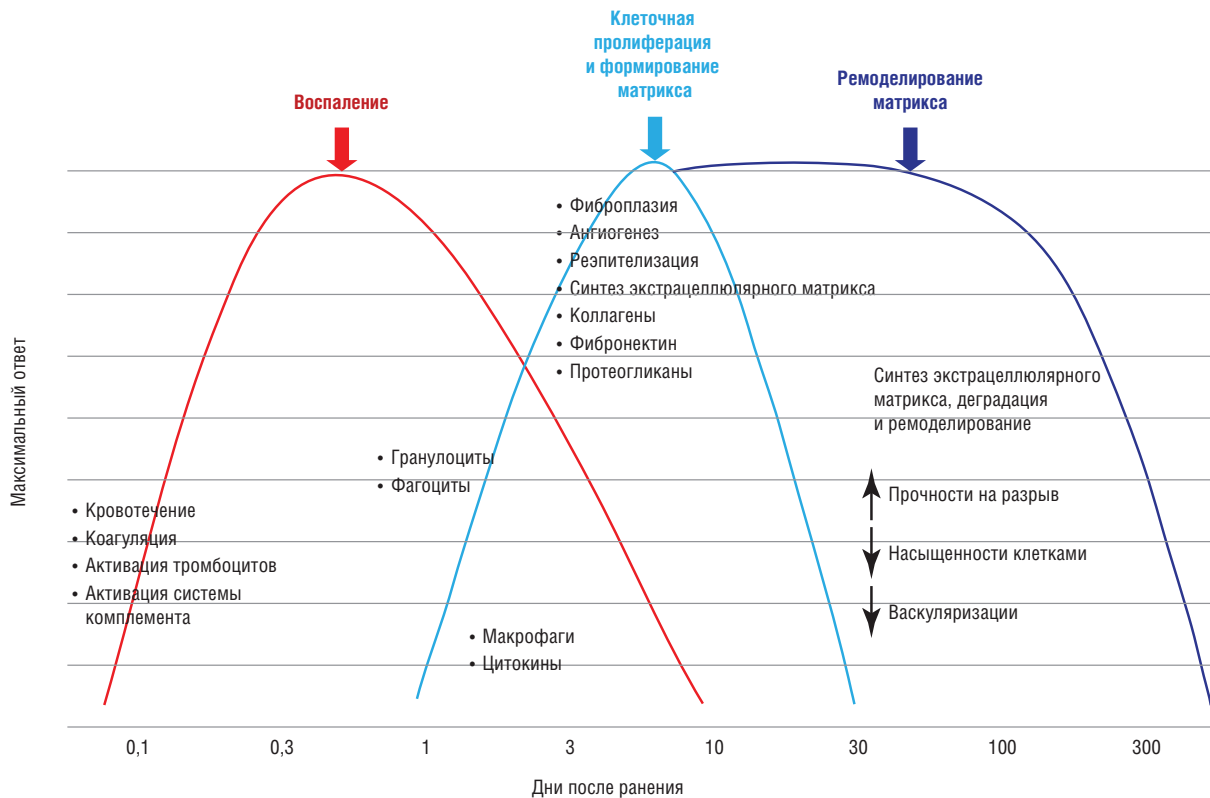


Рис. 1. Фазы заживления острой раны в норме.

ванный процесс, состоящий из четырех основных последовательных и в то же время накладывающихся друг на друга, регулируемых несколькими факторами этапов: гемостаз, воспаление, пролиферация, ремоделирование (рис. 1) [5].

При повреждении кожных покровов происходит травма микрососудистого русла и, следовательно, выход крови в рану. С целью ограничения потери крови возникает быстрая вазоконстрикция и активация каскада свертывания крови, что приводит к образованию сгустка и агрегации тромбоцитов. Сгусток крови, состоящий из фибрина, фибронектина, витронектина, фактора фон Виллебранда и тромбоспондина, обеспечивает предварительную матрицу для клеточной миграции. Тромбоциты, находящиеся в сгустке, необходимы для гемостаза, а также для нормальной воспалительной реакции. При дегрануляции тромбоцитов происходит высвобождение vasoактивных веществ и факторов роста, в том числе тромбоцитарного фактора роста (ТФР; platelet-derived growth factor, PDGF), трансформирующего фактора роста β (ТФР β ; transforming growth factor- β , TGF- β), основного фактора роста фибробластов (ФРФ; basic fibroblast growth factor, bFGF), эпидермального фактора роста (ЭФР; epidermal growth factor, EGF), инсулиноподобного фактора роста (ИПФР; insulin-like growth factor, IGF), фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактора роста кератиноцитов (ФРК; keratinocyte growth factor, KGF), фактора роста соединительной ткани (ФРСТ; connective tissue growth factor, CTGF) и др. [6].

Эти белки инициируют процесс заживления раны путем привлечения и активации фибробластов, эндотелиальных клеток и макрофагов.

Воспалительная фаза

Следующий этап восстановления в месте повреждения — воспаление, которое на ранней стадии начинается с активации системы комплемента и классического молекулярного каскада, приводящего к инфильтрации раны гранулоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилы, ПЯЛ). Эти клетки мигрируют в область раны в течение 24–48 ч после травмы за счет действия нескольких агентов (белок системы комплемента C5a, тромбоциты, формил-метионил пептидные продукты бактерий и ТФР β). Далее ПЯЛ путем диапедеза из кровеносного русла попадают в окружающие рану ткани, где активно фагоцитируют бактерии и продукты распада тканей, разрушая их лизосомными ферментами, пероксидом и его радикалами. За короткий период, равный жизни ПЯЛ, происходит реализация их основной функции — предотвращение инфицирования тканей раны, однако данные клетки мало способствуют непосредственно процессу заживления [6].

На поздних стадиях воспаления (48–72 ч) число ПЯЛ начинает уменьшаться, в область раны мигрируют моноциты, которые приобретают макрофагальный фенотип. Они продвигаются по градиенту концентрации различных хемоаттрактантов: белки систем комплемента и свертывания, фрагменты иммуноглобулина G (IgG), продукты распада коллагена и эластина, цитокины, такие как ТФР β , ТФР, лейкотриен B4, тромбоцитарный фактор IV [7].

Макрофаги — наиболее важные клетки фазы воспаления, поскольку помимо бактерицидной функции, они способны секретировать цитокины и факторы роста, необходимые для пролиферативной фазы заживления [8]. Кроме того, макрофаги могут высвобождать про-

теолитические ферменты, такие как коллагеназы, очищающие ткани. Истощение циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов вызывает серьезные изменения в заживлении раны и приводит к недостаточной ее очистке, задержке пролиферации фибробластов, неадекватному ангиогенезу и фиброзу. Дополнительные факторы роста, такие как ТФР α , гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF) и фактор роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor, FGF2), секретируемые ПЯЛ и макрофагами, дополнительно стимулируют воспалительную реакцию.

Через 72 ч в ране появляется последний тип клеток фазы воспаления — лимфоциты, которые могут быть привлечены интерлейкином (ИЛ) 1 и IgG. Полагают, что ИЛ 1 играет ключевую роль в регуляции коллагеназы, указывая на то, что лимфоцит вовлечен в ремоделирование коллагена и внеклеточного матрикса (ВКМ). Предполагают, что роль лимфоцитов значительна при хроническом воспалении, однако до сих пор их функция в заживлении ран четко не определена [9].

Пролиферативная фаза

Третий этап заживления начинается примерно через 3-е сут после возникновения раны, длится 2 нед и характеризуется замещением предварительной фибрин / фибронектин матрицы на новообразованную грануляционную ткань. На 2–4-е сут в рану мигрируют фибробласты и миофибробласты. Фибробласты начинают синтезировать ВКМ, состоящий из фибриновых элементов (коллаген I и III типов, эластин, ламинин-1, нидоген) и гликозаминогликанов (хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота и дерматансульфат), которые привлекают большое количество воды и натрия. Фибробласты выделяют цитокины и факторы роста, оказывающие аутокринный и паракринный эффекты. Обеспечение аутокринного эффекта фибробластов происходит за счет секреции ряда ростовых факторов, в частности ФРСТ, синтез которого, в свою очередь, стимулирует ТФР β , который активизирует хемотаксис фибробластов [10]. ФРСТ оказывает стимулирующее действие на синтез коллагена и пролиферацию фибробластов [11].

Паракринный эффект обеспечивается секретией фибробластами ФРК, ЭФР, фактора роста колоний гранулоцитов-макрофагов (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), ИЛ 6, фактора роста фибробластов-10 (fibroblast growth factor, FGF-10) [12, 13]. Фибробласты вырабатывают цитокины, стимулирующие кератиноциты к синтезу компонентов базальной мембраны: коллагена IV и VII типов, ламинина-5, перликана [14]. Взаимодействие между фибробластами и ВКМ определяет синтез и ремоделирование последнего [15].

В свою очередь, кератиноциты синтезируют ИЛ 1, который стимулирует фибробласты к синтезу ФРК, образуя, таким образом, стройную систему взаимно стимулирующих положительных обратных связей [16].

Формирование новых кровеносных сосудов происходит одновременно на всех стадиях процесса заживления. ТФР β и ТФР, секретируемые тромбоцитами во время фазы гемостаза, привлекают макрофаги, гранулоциты и стимулируют ангиогенез. Макрофаги, в частности, играют ключевую роль в ангиогенезе, секретируя фактор некроза опухоли α (ФНО α , tumour necrosis factor- α , TNF α) и ФРФ-2. Капиллярные ростки внедряются в фибрин / фибронектин раневой сгусток и за несколько дней организуют в грануляционной ткани развитую микроваскулярную сеть [17]. Как только коллаген накапливается в грануляционной ткани, плотность кровеносных сосудов

уменьшается. Нарушение баланса в этом динамичном процессе может приводить к замедлению заживления ран [18].

Грануляционная ткань (от лат. *granum* — зерно, *granulatio* — превращение или приведение чего-либо в форму зерен) состоит в основном из пролиферирующих фибробластов, капилляров и тканевых макрофагов в матриксе из коллагена, гликозаминогликанов, гиалуронана, фибронектина и тенасцина. Формирование грануляций происходит в ране уже через 48 ч после ранения, а через 96 ч фибробласты становятся преобладающим типом клеток в этой ткани [19].

Процесс эпителизации обеспечивают кератиноциты, которые, кроме того, управляют неоангиогенезом, экспрессируя VEGF [8, 20]. Разрастание капилляров внутри ткани обеспечивает фибробласты кислородом и питанием, стимулирует рост клеток и поддерживает производство постоянной матрицы раны. Постепенно уменьшаются экссудация и отек, грануляционная ткань со дна раны заполняет весь дефект.

Отдельный слой кератиноцитов в рамках процесса эпителиации начинает мигрировать с краев раны уже в первые несколько часов после ранения, формируя тонкое покрытие взамен утраченного эпидермиса. Примерно через 12 ч после образования раны происходит повышение митотической активности в базальных клетках краев раны и вокруг придатков кожи под действием таких факторов роста, как ЭФР, основной ФРФ, ФРК. Эти клетки теряют связь с подлежащей дермой и хаотично передвигаются через временный матрикс. Процесс пролиферации кератиноцитов завершается путем контактного торможения, после чего начинается процесс синтеза базальной мембраны. Дальнейший рост и дифференцировка эпителиальных клеток приводит к восстановлению многослойного эпидермиса. Скорость покрытия эпидермисом увеличивается, если рана не требует хирургической обработки, не повреждена базальная мембрана и сохранена влажная среда. Таким образом, образование струпа над раной замедляет ее заживление [6].

Фаза ремоделирования

Эта стадия процесса заживления начинается с развития грануляционной ткани и наиболее продолжительна по времени. В процессе созревания матрикса количество фибронектина и гиалуронана уменьшается, а пучки коллагеновых волокон увеличиваются в диаметре, что способствует повышению прочности раны на разрыв [21, 22].

Однако новообразованные коллагеновые волокна достигают лишь 80% прочности неповрежденной кожи [23].

Ремоделирование представляет собой тонкое равновесие между формированием и деградацией тканей, контролируемое активностью протеолитических ферментов, главным образом, матриксными металлопротеиназами (ММП; matrix metalloproteinases, MMPs) и их природными тканевыми ингибиторами. Коллагеназы и другие ММП приводят к деградации коллагена I и III типов. В зрелой коже коллаген I и III типов присутствует в пропорции приблизительно 4:1.

Сначала коллаген откладывается неструктурированно, но в дальнейшем стягивание раны происходит за счет взаимодействия фибробластов и ВКМ, на которое предположительно оказывает влияние ряд внеклеточных факторов, включая ТФР β , ТФР и ФРФ [24]. Стягивание раны обеспечивает организованный порядок фибрилл и прочность ткани. Со временем численность макрофагов и фибробластов снижается путем апоптоза, происходящего по неизвестным причинам [25].

Существуют предположения, что апоптоз может быть вызван высвобождением цитокинов и определенных факторов реэпителизации или дифференцировкой миофибробластов [26]. Далее в процессе ремоделирования происходит остановка роста капилляров, что приводит к снижению метаболической активности в области раны. Рубец без клеток и сосудов — это финальный результат процесса заживления острой раны [6].

Процесс восстановления кожи чувствителен к воздействиям разного характера, и часто при длительном воздействии неблагоприятных системных и местных факторов в ране может быть отмечено замедление заживления. Рану, которая в течение 3 мес не проходит через упорядоченный и своевременный путь, направленный на получение анатомической и функциональной целостности кожных покровов, по мнению американского Общества лечения ран (Wound Healing Society), считают хронической [27].

Патофизиология раневого процесса при синдроме диабетической стопы

Острая рана, возникшая на стопе у пациента с СД, может принять характер хронической в результате прямого механического повреждения тканей пораженной области во время ходьбы, наличия декомпенсации СД, инфицирования и нарушения кровоснабжения конечностей. В литературе рассматривают и другие предикторы длительного заживления язв при СД: пожилой возраст, мужской пол, наличие сердечной недостаточности, терминальной стадии хронической почечной недостаточности, неспособность передвигаться и обслуживать себя без посторонней помощи, срок существования раны до начала лечения, большие размеры и их динамика в первые 4 нед лечения [28]. Влияние этих факторов на раневую процесс при СДС разноплановое, при этом некоторые его механизмы до конца не изучены. В результате патогенного воздействия происходит более 100 молекулярных и клеточных нарушений, рана не проходит этапы заживления, которое останавливается в большинстве случаев на фазе воспаления [29, 30].

Известно, что своевременная и адекватная терапия СДС в большинстве случаев позволяет обеспечить заживление язв в оптимальные сроки и таким образом снизить риск ампутации нижней конечности. Однако до настоящего времени проблема лечения СДС сохраняет свою актуальность. К причинам этого, прежде всего, относят неполное выполнение всех рекомендаций пациентами и отступления, сделанные медицинским персоналом в ходе терапии. Как показали научные исследования, наибольшую проблему для больных представляет длительное соблюдение режима разгрузки конечности [31]. При этом у 15–20% пациентов с СДС язвы «не отвечают» на подобранное стандартное лечение (динамика площади раны к концу 4-й нед <50%) и имеют риск осложнений в результате присоединения инфекции [32, 33]. Данный феномен можно объяснить тем, что заживление язв при СД происходит с участием клеток с измененным фенотипом, при наличии отклонений в экспрессии и активности цитокинов и факторов роста, необходимых для координации процесса заживления [34, 35].

Гипергликемия — не только основной патогенетический фактор развития СДС. Она также оказывает многоплановое негативное влияние на регенеративные возможности кожных покровов. Отрицательное воздействие гипергликемии на заживление ран основано на эффекте

конечных продуктов гликирования, которые индуцируют продукцию факторов воспаления (ФНО α , ИЛ 1) и нарушают синтез коллагена фибробластами [36].

Высокие концентрации глюкозы в крови приводят к изменениям в клеточной морфологии, снижению пролиферации и неправильной дифференциации кератиноцитов [37]. На фоне длительной декомпенсации СД происходят изменения в иммунной системе: снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов, нарушение основных функций у нейтрофилов и макрофагов, в том числе адгезия, хемотаксис и фагоцитоз [38], редукция бактерицидной способности, уменьшение адгезии ПЯЛ и снижение функции апоптоза [39]. Установлено, что у пациентов с хронической гипергликемией имеет место повышение выделения провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ 6, ИЛ 8, активных форм кислорода) и снижение секреции эндотелиального оксида азота, что способствует вазоконстрикции (рис. 2) [40–42].

Снижение активности иммунной системы повышает риск инфицирования раны, при возникновении которого нейтрофилы и макрофаги в избытке выделяют ММП и оксиданты [32].

Повышение уровня активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов также приводит к росту концентрации ММП в раневой жидкости, что вызывает постоянный оборот ткани, приводя к расщеплению и распаду компонентов ВКМ и, следовательно, приостановке закрытия раны. Кроме того, ММП могут разрушать факторы роста и цитокины, необходимые для заживления [43, 44].

В результате недостаток продукции цитокинов в процессе рубцевания приводит к хронизации раневого процесса, а чрезмерная продукция — к образованию гипертрофического рубца [45].

Известно, что содержащиеся в раневой жидкости длительно незаживающей раны цитокины ингибируют рост и способствуют морфологическим изменениям нормальных фибробластов кожи [46]. Фибробласты хронических ран в литературе описаны как большие широкие полигональные клетки в отличие от компактных и веретенообразных фибробластов острых ран [47].

При СДС фибробласты язв могут быть по фенотипу «стареющими», демонстрировать низкий ответ на ТФР β и ТФР, миграционную и пролиферативную способность, а также склонность к апоптозу [48–50].

Низкая интенсивность реэпителизации в длительно незаживающих язвах связана со снижением скорости миграции и пролиферации кератиноцитов [51]. На скорость миграции кератиноцитов влияют многие факторы, к основным из которых относят состав матрикса и активность цитокинов, выделяемых фибробластами и макрофагами в раневую среду. При острых ранах мигрирующие кератиноциты экспрессируют $\alpha_5\beta_1$ -интегрин [6]. В длительно незаживающих ранах его уровень снижен, кератиноциты имеют немигрирующие фенотипы [51].

В хронических ранах показано общее снижение митотической активности по сравнению с острыми ранами [6].

Большие размеры язв (диаметр >2 см²) также определяют сроки полного заживления. Кроме того, при воздействии на такую рану нагрузки в фазе ремоделирования происходит более активная дифференцировка фибробластов в миофибробласты, которые характеризуются измененным синтезом фибронектина и гликозаминогликанов, повышенным синтезом ТФР β_1 , ТФР β_2 , коллагена I типа и рецептора ИПФР-II / манноза 6-фосфата. Миофибробласты вызывают перерождение кератиноцитов, что способствует склерозу тканей и образованию грубых

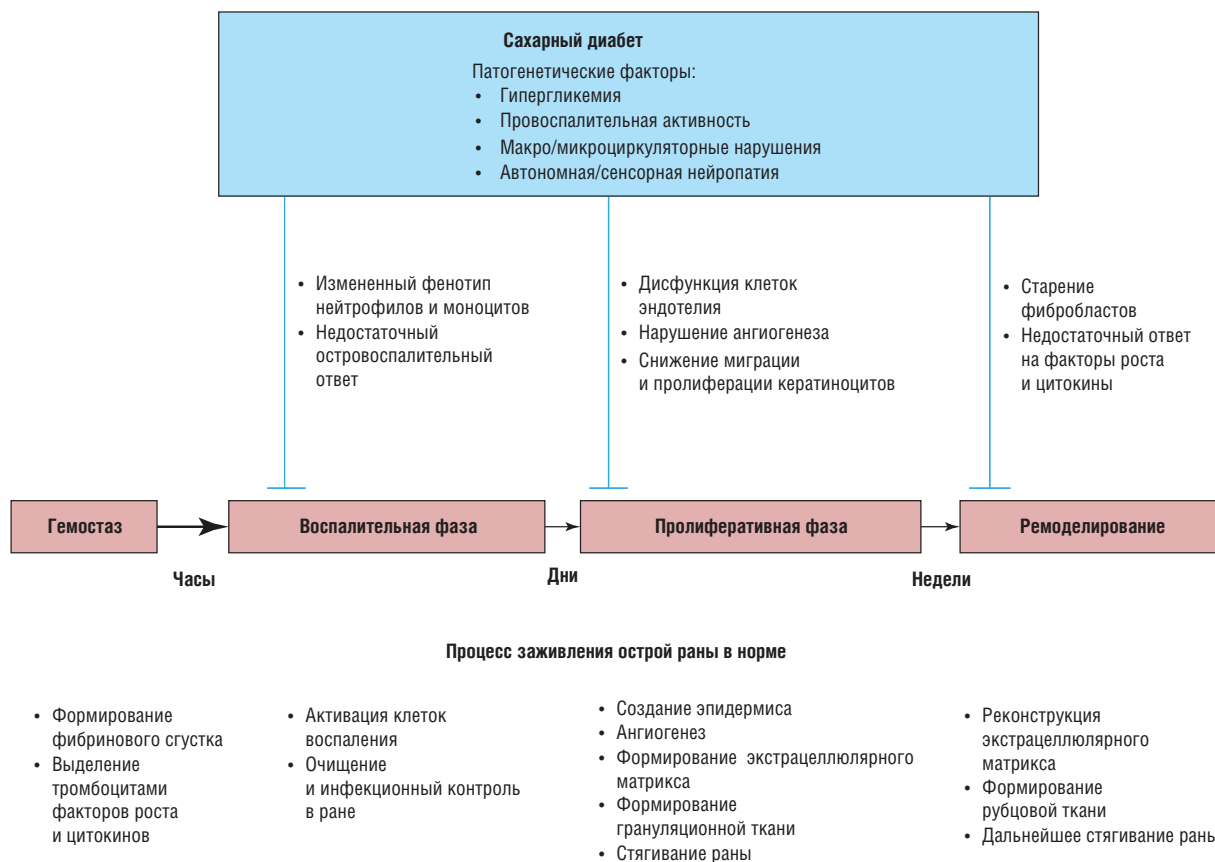


Рис. 2. Патофизиология заживления острой раны и язвы при синдроме диабетической стопы.

рубцов, на месте которых у пациентов с СД в дальнейшем могут возникать рецидивы язв [52, 53].

Достоверных данных о влиянии диабетической нейропатии на заживление ран при СДС до настоящего времени нет, и только в некоторых исследованиях на животных показано, что денервация приводит к увеличению сроков заживления [54, 55], поэтому важными стали полученные недавно результаты исследований, выявляющих двунаправленную связь между нервной и иммунной системами, которую рассматривают как один из патофизиологических факторов замедления процессов репарации при СДС. В нейроиммунную ось включают нейропептиды, нейромедиаторы и цитокины. К нейропептидам, участвующим в регуляции иммунитета, относят субстанцию P, связанный с геном кальцитонина пептид, нейропептид Y, вазоинтестинальный пептид, α-меланоцит стимулирующий гормон и др. Медиаторы этой системы — катехоламины и ацетилхолин. Цитокины, такие как ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО α, β и др., могут быть активированы перечисленными нейропептидами в определенные фазы раневого процесса. При СД в кожных покровах имеет место повышение концентрации нейтральной эндопептидазы, которая расщепляет субстанцию P, снижение нейропептида Y и связанного с геном кальцитонина пептида, а также активация кортикотропин-рилизинг-гормона, α-меланоцит стимулирующего гормона и нейротензина, что приводит к выраженному дисбалансу цитокинов, и, как следствие, нарушению восстановления тканей и ослабле-

нию клеточного и гуморального механизмов иммунной защиты [56].

В последнее время в научной литературе широко обсуждают роль коннексина-43 в патогенезе длительного заживления хронических ран при СДС. Коннексин-43 является одним из 21 различных коннексинов человека, которые относят к ключевым составляющим нексусов — каналов, соединяющих прилежащие клетки и обеспечивающих возможность передачи различных молекул и ионов, преимущественно низкомолекулярных внутриклеточных сигнальных молекул. Опубликована серия исследований, посвященных роли нексусов в миграции клеток [57, 58] и их пролиферации [59], в воспалении [60] и сократительной функции [61, 62]. Коннексин-43 — наиболее распространенный белок в эпидермисе человека, и после повреждения кожи в процессе заживления показано изменение характера его экспрессии [63, 64]. На краю раны, где происходит миграция клеток, первоначально имеет место снижение содержания коннексина-43, а в более отдаленных участках с пролиферацией клеток, напротив, происходит повышение его экспрессии [63, 65, 66]. По результатам иммуногистохимического анализа, в ранах стоп при СД отмечена намного более сильная активация экспрессии коннексина-43 по сравнению с венозными язвами нижних конечностей. Кроме того, при СДС описано гораздо более выраженное утолщение эпидермиса. Полученные данные свидетельствуют в поддержку гипотезы о том, что коннексин-43 играет определенную роль в за-

живлении ран при СДС. Это дает основание предполагать, что модуляция межклеточного взаимодействия посредством угнетения экспрессии коннексина-43 может быть полезна в лечении данной категории пациентов [67].

Таким образом, изменение состояния кожи на фоне нейропатии и ангиопатии приводит к образованию раневых дефектов на стопах у пациентов с СД, а процесс заживления, имеющий патологический характер, — одна из основных причин их длительного заживления. В связи с этим существует потребность в создании инновационных медицинских технологий, которые дополнят

базовые подходы к лечению СДС и в рамках мультидисциплинарной медицинской помощи значительно сократят сроки заживления язв, снизят риск и частоту ампутаций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галстян Г.Р., Дедов И.И. Организация помощи больным с синдромом диабетической стопы в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2009; 1: 4–7.
2. Margolis D.J., Kantor J., Berlin J.A. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. *Diabetes Care*. 1999; 22 (5): 692–695.
3. Prompers L., Huijberts M., Schaper N., Apelqvist J., Bakker K., Edmonds M., Holstein P., Jude E., Jirkovska A., Mauricio D., Piaggese A., Reike H., Spraul M., Van Acker K., Van Baal S., Van Merode F., Uccioli L., Urbancic V., Ragnarson Tennval G. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008; 51: 1826–1834.
4. Vamos E.P., Bottle A., Majeed A., Millett C. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in England, 1996–2005. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87: 275–282.
5. Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341: 738–746;
6. Enoch S., Price P.E. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. *World Wide Wounds*. 2004. URL: <http://www.worldwidewounds.com> (available: 27.11.2014).
7. Leibovich S.J., Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am. J. Pathol*. 1975; 78 (1): 71–100.
8. Schreml S., Szeimies R.M., Prantl L., Landthaler M., Babilas P. Wound healing in the 21st century. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2010; 63 (5): 866–881.
9. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *ПМЖ*. 2013; 5: 282–289.
10. Kane C.J., Hebda P.A., Mansbridge J.N., Hanawalt P.C. Direct evidence for spatial and temporal regulation of transforming growth factor beta 1 expression during cutaneous wound healing. *J. Cell. Physiol*. 1991; 148 (1): 157–173.
11. Igarashi A., Okochi H., Bradham D.M., Grotendorst G.R. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair. *Mol. Biol. Cell*. 1993; 4 (6): 637–645.
12. Marchese C., Felici A., Visco V., Lucania G., Igarashi M., Picardo M., Frati L., Torrisi M.R. Fibroblast growth factor 10 induces proliferation and differentiation of human primary cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol*. 2001; 116 (4): 623–628.
13. Werner S., Beer H.D., Mauch C., Lüscher B., Werner S. The Mad1 transcription factor is a novel target of activin and TGF- β action in keratinocytes: possible role of Mad1 in wound repair and psoriasis. *Oncogene*. 2001; 20 (51): 7494–7504.
14. Sorrell J.M., Baber M.A., Caplan A.I. Site matched papillary and reticular human dermal fibroblasts differ in their release of specific growth factors/cytokines and in their interaction with keratinocytes. *J. Cell. Physiol*. 2004; 200 (1): 134–145.
15. Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts and wound contraction. *J. Cell. Biol*. 1994; 124 (4): 401–404.
16. Blomme E.A., Sugimoto Y., Lin Y.C., Capen C.C., Rosol T.J. Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts. *Mol. Cell. Endocrinol*. 1999; 152 (1–2): 189–197.
17. Tonnesen M.G., Feng X., Clark R.A. Angiogenesis in wound healing. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc*. 2000; 5 (1): 40–46.
18. Lauer G., Sollberg S., Cole M., Flamme I., Stürzebecher J., Mann K., Krieg T., Eming S.A. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J. Invest. Dermatol*. 2000; 115 (1): 12–18.
19. Clark R.A., Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K. Mechanisms of cutaneous wound repair. *Dermatology in General Medicine*. *New York: McGraw-Hill*. 1993; 1: 473–486.
20. Wilgus T.A., Matthies M.A., DiPietro L.A. Novel Function for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 on Epidermal Keratinocytes. *Am. J. Pathol*. 2005; 167 (5): 1257–1266.
21. Clark R.A., Nielsen L.D., Welch M.P., McPherson J.M. Collagen matrices attenuate the collagen-synthetic response of cultured fibroblasts to TGF- β . *J. Cell. Sci*. 1995; 108 (3): 1251–1261.
22. Welch M.P., Odland G.F., Clark R.A. Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression to wound contraction. *J. Cell. Biol*. 1990; 110 (1): 133–145.
23. Levenson S.M., Geever E.F., Crowley L.V., Oates J.F., Bernard C.W., Rosen H. The healing of rat skin wounds. *Ann. Surg*. 1965; 161: 293–308.
24. Tonnesen M.G., Feng X., Clark R.A. Angiogenesis in wound healing. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc*. 2000; 5 (1): 40–46.
25. Desmoulière A., Redard M., Darby I., Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am. J. Pathol*. 1995; 146 (1): 56–66.
26. Jürgensmeier J.M., Schmitt C.P., Viesel E., Höfler P., Bauer G. Transforming growth factor beta-treated normal fibroblasts eliminate transformed fibroblasts by induction of apoptosis. *Cancer Res*. 1994; 54 (2): 393–398.
27. Wound Healing Society. Guidelines for the best care of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2006; 14: 647–710.
28. International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and the Prevention of the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot. 2007. URL: <http://www.iwgdf.org> (available: 27.11.2014).
29. Brem H., Golinko M.S., Stojadinovic O., Kodra A., Diegelmann R.F., Vukelic S. et al. Primary cultured fibroblasts derived from patients with chronic wounds: a methodology to produce human cell lines and test putative growth factor therapy such as GMCSF. *J. Transl. Med*. 2008; 6: 75.
30. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005; 366 (9498): 1736–1743.
31. Токмакова А.Ю., Доронина Л.П., Страхова Г.Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения. *Сахарный диабет*. 2010; 4: 63–68.

32. Mulder G.D. Diabetic foot ulcers: old problems — new technologies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (4): 695–669.
33. Silhl N. Diabetes and wound healing. *J. Wound Care.* 1998; 7: 47–51.
34. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. *Diabetes Care.* 1999; 22 (8): 1354–1360.
35. Expert Recommendations for Optimizing Outcomes Utilizing Apligraf for Diabetic Foot Ulcers. URL: http://www.podiatrytoday.com/files/PT_orgo.pdf (available: 27.11.2014).
36. Hennessey P.J., Ford E.G., Black C.T., Andrassy R.J. Wound collagenase activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetic rats. *J. of Pediatric Surgery.* 1990; 25 (1): 75–78.
37. Spravchikov N., Sizyakov G., Gartsbein M., Accili D., Tennenbaum T., Wertheimer E. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes.* 2001; 50 (7): 1627–1635.
38. Marhoffer W., Stein M., Maeser E., Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care.* 1992; 15 (2): 256–260.
39. Tsourdi E., Barthel A., Rietzsch H., Reichel A., Bornstein S.R. Current Aspects in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Wounds in Diabetes Mellitus. *Biomed. Res. Intern.* 2013; 6.
40. Creager M.A., Lüscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. Review: Clinical Cardiology: New Frontiers Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology. URL: <http://circ.ahajournals.org/content/108/12/1527.full> (available: 27.11.2014).
41. Devaraj S., Venugopal S.K., Singh U., Jialal I. Hyperglycemia Induces Monocytic Release of Interleukin-6 via Induction of Protein Kinase C- α and - β . *Diabetes.* 2005; 54 (1): 85–91.
42. Gonzalez Y., Herrera M.T., Soldevila G., Garcia-Garcia L., Fabián G., Pérez Armendariz E.M., Bobadilla K., Guzmán-Beltrán S., Sada E., Torres M. High glucose concentrations induce TNF- α production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes. *BMC.* 2012; 13: 19.
43. VanDam S., Gispen W.H., Bravenboer B., Asbeck B.S., Erkelens D.W., Marx J.M. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metabol. Rev.* 1995; 11 (3): 181–192.
44. Страхова Г.Ю., Арбузова М.И., Токмакова А.Ю. Эффективность коллагеносодержащих повязок в комплексной терапии хронических раневых дефектов у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2007; 4: 30–34.
45. Schultz G.S. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases and growth factors. *Wounds.* 1998; 10: 1–9.
46. Schultz G.S. Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds. URL: <http://www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace-Matric-Acute-Chronic-Wounds.html> (available: 27.11.2014).
47. Vasquez R., Marien B.J., Gram C., Goodwin D.G., Menzoian J.O., Raffetto J.D. Proliferative capacity of venous ulcer wound fibroblasts in the presence of platelet derived growth factor. *Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 38 (4): 355–360.
48. Brem H., Golinko M.S., Stojadinovic O., Kodra A., Diegelmann R.F., Vukelic S. Primary cultured fibroblasts derived from patients with chronic wounds: a methodology to produce human cell lines and test putative growth factor therapy such as GM-CSF. *J. Transl. Med.* 2008; 6: 75.
49. Loots M.A., Lamme E.N., Mekkes J.R., Bos J.D., Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch. Dermatol. Res.* 1999; 291 (2–3): 93–99.
50. Siqueira M.F., Li J., Chehab L., Desta T., Chino T., Krothpali N. et al. Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF-alpha dysregulation and associated with enhanced activation of fork head box O1 (FOXO1). *Diabetologia.* 2010; 53 (2): 378–388.
51. Agren M.S., Eaglstein W.H., Ferguson M.W., Harding K.G., Moore K., Saarialho-Kere U.K., Schultz G.S. Causes and effects of chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm. Venereol. (Stockh).* 2000; 210: 3–17.
52. Desmoulière A., Chaponnier C., Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Reg.* 2005; 13 (1): 7–12.
53. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J. Pathol.* 2003; 200 (4): 500–503.
54. Gibran N.S., Jang Y.C., Isik F.F., Greenhalgh D.G., Muffley L.A., Underwood R.A., Usui M.L., Larsen J., Smith D.G., Bunnett N., Ansel J.C., Olerud J.E. Diminished neuropeptide levels contribute to the impaired cutaneous healing response associated with diabetes mellitus. *J. Surg. Res.* 2002; 108: 122–128.
55. Richards A.M., Floyd D.C., Terenghi G., McGrouther D.A. Cellular changes in denervated tissue during wound healing in a rat model. *Brit. J. Dermatol.* 1999; 140: 1093–1099.
56. Pradhan L., Andersen N.D., LoGerfo F.W., Veves A. Molecular Targets for Promoting Wound Healing in Diabetes. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery.* 2007; 1: 1–13.
57. Kwak B.R., Pepper M.S., Gros D.B., Meda P. Inhibition of endothelial wound repair by dominant negative connexin inhibitors. *Mol. Biol. Cell.* 2001; 12 (4): 831–845.
58. Oviedo-Orta E., Errington R.J., Evans W.H. Gap junction intercellular communication during lymphocyte trans endothelial migration. *Cell. Biol. Int.* 2002; 26 (3): 253–263.
59. Locke D., Perusinghe N., Newman T., Jayatilake H., Evans W.H., Monaghan P. Developmental expression and assembly of connexins into homomeric and heteromeric gap junction hemichannels in the mouse mammary gland. *J. Cell. Physiol.* 2000; 183 (2): 228–237.
60. Oviedo-Orta E., Hoy T., Evans W.H. Intercellular communication in the immune system: differential expression of connexin 40 and 43, and perturbation of gap junction channel functions in peripheral blood and tonsil human lymphocyte subpopulations. *Immunology.* 2000; 99 (4): 578–590.
61. Bowman N.N., Donahue H.J., Ehrlich H.P. Gap junctional intercellular communication contributes to the contraction of rat osteoblast populated collagen lattices. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13 (11): 1700–1706.
62. Ehrlich H.P., Rittenberg T. Differences in the mechanism for high- versus moderate-density fibroblast-populated collagen lattice contraction. *J. Cell Physiol.* 2000; 185 (3): 432–439.
63. Coutinho P., Qiu C., Frank S., Tamber K., Becker D. Dynamic changes in connexin expression correlate with key events in the wound healing process. *Cell. Biol. Int.* 2003; 27 (7): 525–541.
64. Salomon D., Masgrau E., Vischer S., Ullrich S., Dupont E., Sappino P. Topography of mammalian connexins in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 1994; 103 (2): 240–224.
65. Goliger J.A., Paul D.L. Wounding alters epidermal connexin expression and gap junction-mediated intercellular communication. *Mol. Biol. Cell.* 1995; 6 (11): 1491–1501.
66. Saitoh M., Oyamada M., Oyamada Y., Kaku T., Mori M. Changes in the expression of gap junction proteins (connexins) in hamster tongue epithelium during wound healing and carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 1997; 18 (7): 1319–1328.
67. Qiu C., Coutinho P., Frank S., Franke S., Law L.Y., Martin P. et al. Targeting connexin 43 expression accelerates the rate of wound repair. *Curr. Biol.* 2003; 13 (19): 1697–1703.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Максимова Надежда Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 530-32-16, **e-mail:** maximova.nadezhda@gmail.com

Люндуп Алексей Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом биомедицинских исследований НИИ молекулярной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** lyundup@gmail.com

Любимов Роман Олегович, аспирант Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 530-32-16, **e-mail:** lubimov@onet.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** teofrast2000@mail.ru

Николенко Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** nikolenko@mma.ru