

ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ РОСТА И РЕЦЕПТОРОВ К НИМ В НЕЙРОПАТИЧЕСКИХ ЯЗВЕННЫХ ДЕФЕКТАХ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

© Е.Ю. Комелягина^{1*}, М.Б. Анциферов¹, Е.А. Коган², Н.В. Жарков²

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Факторы роста (ФР) играют одну из ведущих ролей в заживлении ран. Их дефицит при синдроме диабетической стопы продемонстрирован в экспериментальных работах, в большинстве своем выполненных на острых ранах. При этом в настоящее время эффективность местной терапии ФР этой категории больных, а также показания и противопоказания к ней противоречивы и являются предметом для дискуссии. Данных о содержании ФР в язвенных дефектах при синдроме диабетической стопы различной длительности нет. Между тем полученные результаты помогут расширить представление о патогенетических механизмах течения и исходов хронических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы, находящихся на разных стадиях заживления.

ЦЕЛЬ. Проведение сравнительного анализа экспрессии ФР и рецепторов к ним в хронических незаживающих язвенных дефектах разной длительности при синдроме диабетической стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследовались 89 образцов нейропатических язвенных дефектов. Иммуногистохимический анализ биоптатов выполнялся при помощи антител к следующим ФР и их рецепторам: сосудистый эндотелиальный ФР (СЭФР), инсулиноподобный ФР (ИФР), эпидермальный ФР (ЭФР). В зависимости от длительности существования раны биоптаты были разделены на 3 группы: группа 1 — ≤90 дней, группа 2 — 91–365 дней, группа 3 — >365 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В образцах ран, длительность которых не превышала 90 дней, экспрессия ФР и рецепторов к ним была значимо выше, чем в ранах большей длительности ($p=0,0001$). Значимой разницы в количественных показателях экспрессии ФР и рецепторов к ним между ранами длительностью от 91 до 365 дней и более 365 дней не получено. Согласно данным корреляционного анализа, экспрессия СЭФР, ИФР, ЭФР и рецепторов к ним имеет значимую отрицательную зависимость от длительности существования раны ($p=0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В язвенных дефектах при нейропатической форме синдрома диабетической стопы длительностью ≤90 дней экспрессия таких ФР, как СЭФР, ИФР, ЭФР, и рецепторов к ним статистически значимо выше, чем в ранах большей длительности. Выявлена зависимость экспрессии ФР от длительности существования язвенного дефекта. Полученные данные могут объяснять различия в исходах течения хронических ран и отсутствие в ряде случаев эффекта от местной терапии ФР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром диабетической стопы; незаживающие язвенные дефекты; факторы роста; сосудистый эндотелиальный фактор роста; инсулиноподобный фактор роста; эпидермальный фактор роста

GROWTH FACTORS AND THEIR RECEPTORS IN NEUROPATHIC DIABETIC FOOT ULCERS OF DIFFERENT DURATIONS

© Elena Y. Komelyagina^{1*}, Mikhail B. Antsiferov¹, Eugenia A. Kogan², Nikolay V. Zharkov²

¹Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND. Growth factors play a leading role in wound healing. Their deficiency in diabetic foot syndrome has been demonstrated in experimental studies, most of them performed on acute wounds. At the same time, currently the effectiveness of local therapy with growth factors of this category of patients, as well as indications and contraindications to it are contradictory and are a subject for discussion. There is no data on the content of growth factors in diabetic foot ulcers of various durations. Meanwhile, the results obtained will help to expand the understanding of the pathogenetic mechanisms of the course and outcomes of diabetic foot ulcers at different stages of healing.

AIM: To evaluate the level of growth factors and their receptors in non-healing neuropathic diabetic foot ulcers of different duration.

MATERIALS AND METHODS. 89 samples of neuropathic diabetic foot ulcers were examined. Immunohistochemical analysis of biopsies was performed using antibodies to the following growth factors and their receptors: vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor (IGF), epidermal growth factor (EGF). Depending on the duration of the wound, the biopsies were divided into 3 groups: group 1 — ≤ 90 days, group 2 — 91–365 days, group 3 — > 365 days.

RESULTS. In the samples of wounds, the duration of which did not exceed 90 days, the expression of growth factors and receptors to them was significantly higher than in wounds of longer duration ($p=0.0001$). There was no significant difference

in quantitative indicators of the expression of growth factors and their receptors between wounds lasting from 91 to 365 days and more than 365 days. According to the data of correlation analysis, the expression of VEGF, IGF, EGF and their receptors has a significant negative dependence on the duration of the wound ($p=0.0001$).

CONCLUSION. In diabetic foot ulcers lasting less than 90 days, the expression of growth factors such as VEGF, IGF, EGF and their receptors is significantly higher than in wounds of longer duration. The dependence of the expression of growth factors on the duration of the ulcer was revealed. The data obtained may explain the differences in the outcomes of chronic wounds and the absence in some cases of the effect of local therapy with growth factors.

KEYWORDS: *diabetic foot syndrome; hard to heal ulcers; growth factors; vascular endothelial growth factor; insulin-like growth factor; epidermal growth factor*

ОБОСНОВАНИЕ

При сахарном диабете (СД) изменяется количество факторов роста (ФР), которые участвуют в процессе заживления [1]. Следует отметить, что данных, объективизирующих дефицит ФР у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС), немного. В указанном аспекте в обзорных работах [2, 3] обсуждается недостаточное количество инсулиноподобного ФР (ИФР), трансформирующего ФР β (ТФР- β), ФР нервов, тромбоцитарного ФР, сосудистого эндотелиального ФР (СЭФР) [4–6]. При этом к одному из существенных по своим негативным последствиям воздействий на процесс заживления хронических ран при СДС относится разрушающее действие протеаз, уровень которых у больных с СД значительно превышает нормальные показатели. Протеолизу подвергаются не только ФР, воздействующие на синтез и пролиферацию компонентов грануляционной ткани, но и рецепторы к ним [7, 8]. Таким образом, эти биологически активные вещества становятся неактивными и процесс репарации язв замедляется.

Следует отметить, что большинство работ, изучающих особенности заживления хронических ран при СДС, выполняются в эксперименте и на острых ранах [2]. Между тем, несмотря на универсальность процесса заживления ран, хронические раны по многим параметрам значительно отличаются от острых. Кроме того, нельзя исключить, что молекулярный состав незаживающей раны длительностью несколько недель будет отличаться от такового в ране длительностью более 12 мес. Работ, оценивающих содержание ФР в ране в зависимости от длительности ее существования, нет.

ЦЕЛЬ

Проведение сравнительного анализа экспрессии ФР и рецепторов к ним в хронических незаживающих язвенных дефектах разной длительности при синдроме диабетической стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. В исследовании приняли участие пациенты, обратившиеся за помощью в отделение диабетической стопы ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы».

Время исследования. Были проанализированы образцы нейропатических язвенных дефектов больных с СДС в период с 01.2014 г. по 12.2018 г.

Исследуемые популяции

Критерии включения в исследование были следующими:

- СД 1 или 2 типа;
- возраст старше 18 лет;
- наличие нейропатического язвенного дефекта I–II степени по Вагнеру;
- отсутствие клинических признаков инфекционно-воспалительного процесса;
- подписанное информированное согласие.

Дизайн исследования

Одноцентровое сравнительное исследование.

Способ формирования выборки

Сплошной.

Методы

Всем пациентам при первичном обращении проводилось стандартное обследование состояния периферической чувствительности и магистрального кровотока [9]. Вибрационная чувствительность оценивалась при помощи биотезиометра на уровне 1-х плюснефаланговых сочленений обеих стоп. Полученные значения выражались в вольтах (В). Значения более 25 В соответствовали выраженной нейропатии. Состояние коленных и ахилловых рефлексов проводилось по стандартной методике с использованием неврологического молоточка. Для суммарной оценки состояния болевой, температурной, тактильной чувствительности, коленных и ахилловых рефлексов вычислялся нейропатический дисфункциональный счет (шкала НДС). Значения ≥ 14 баллов соответствовали выраженной нейропатии [10]. Состояние магистрального кровотока оценивалось при помощи пальпации тибиальных артерий с проведением ультразвуковой доплерографии и вычислением лодыжечно-плечевого индекса. По показаниям выполнялись ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей и транскутанная оксиметрия пораженной стопы [9].

Местное лечение язвенных дефектов проводилось в соответствии со стандартами оказания помощи больным с нейропатической формой СДС и включало в себя назначение режима разгрузки пораженной конечности, иссечение окружающего рану гиперкератоза, промывание раствором антисептика, механическое удаление

некротических масс, наложение перевязочного средства. В качестве перевязочных средств использовались мажевые повязки, содержащие 10% повидон-йод, в случае умеренно или обильно экссудующих ран применялись покрытия, содержащие альгинаты или гидроволо-
локна [9].

Морфологические методы исследования

Биопсийный материал забирался из краев и из центра раны после промывания ее физиологическим раствором и очищения от некротических масс. Скальпелем срезался верхний слой раны в объеме до 0,5 см³, фиксировался в 10% нейтральном растворе формалина и заливался в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимические реакции ставились по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в ретривере на серийных парафиновых срезах биоптата раны. Блокирование эндогенной пероксидазы проводилось 3% пероксидом водорода в депарафиновых срезах. В качестве первичных специфических антител использовались антитела к СЭФР (Mo anti-Hu, клон VG1, Dako) и рецепторам к нему (СЭФР_p; Rb anti-Hu, поликлональные, Abcam), ИФР (Rb anti-Hu, поликлональные, Abcam) и рецепторам к нему (ИФР_p; Mo anti-Hu, клон JWB902, LifeSpan BioSciences), ЭФР (Rb anti-Hu, поликлональные, Abcam) и рецепторам к нему (ЭФР_p; Mo anti-Hu, клон H11, Dako). Для визуализации результатов иммуногистохимической реакции использовалась система детекции N-Histofine® Simple Stain MAX PO (MULTI; Nichirei, Япония).

Результаты иммуногистохимических реакций оценивались качественно по количеству клеток, экспрессирующих ФР и рецепторы к ним, и количественно по проценту окрашенных клеток на 300 клеток одного вида, принятых за 100%, и выражались в баллах. В табл. 1 отражена оценка образца в баллах в зависимости от экспрессии того или иного ФР и рецепторов к нему.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 17.0.

Непрерывные показатели представлены как средние со стандартным отклонением ($M \pm SD$), качественные величины — как абсолютное число с его процентным

Таблица 1. Оценка в баллах образцов в зависимости от экспрессии факторов роста и рецепторов к ним

Выставляемый балл	Экспрессия ФР или рецепторов к нему, %
1	≤10
2	11–20
3	21–30
4	>31

Примечание. ФР — фактор роста.

выражением (n, %). Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA применялся для сравнения групп с непрерывными значениями, критерий χ^2 вычислялся при сравнении групп с номинальными переменными. Для выявления уровня межгрупповой значимости использовался post hoc множественный тест Tukey. Применение теста Tukey возможно только для сравнения групп с непрерывными значениями однофакторным дисперсионным анализом ANOVA. Для изучения возможного значимого взаимного влияния параметров выполнялся корреляционный анализ. Применялся коэффициент корреляции Пирсона. Разница считалась значимой при уровне $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы» (Протокол № 34 от 20.10.2013 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биоптаты из язвенных дефектов были разделены на 3 группы в зависимости от длительности существования ран: ≤90 дней (группа 1) — 63 образца; 91–365 дней (группа 2) — 17 образцов; >365 дней (группа 3) — 9 образцов. В табл. 2 приведены данные клинических параметров обследуемых групп.

Таким образом, сравнительный анализ выявил, что больные с разной длительностью язвенных дефектов были сопоставимы по таким клиническим характеристикам, как возраст, пол, тип СД и его длительность, уровень контроля углеводного обмена, наличие и степень тяжести периферической полинейропатии.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических параметров обследуемых групп

Параметр	Группа 1 (n=63)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (n=9)	p
Возраст, лет	57,9±8,75	58,1±9,35	61,4±6,15	0,52
Пол (М/Ж), n (%)	44/19 (70/30)	12/5 (71/29)	3/6 (33/67)	0,09
Тип СД (1/2), n (%)	9/54 (14/86)	4/13 (24/76)	1/8 (11/89)	0,6
Длительность СД, годы	15,0±11,0	14,0±8,2	14,2±8,8	0,23
HbA _{1c} , %	8,22±1,72	8,49±1,25	7,66±1,2	0,51
Вибрационная чувствительность, вольты	49,0±10,0	48,0±11,0	48,0±10,0	0,12
НДС, баллы	14±3,8	14,5±4,4	13,7±4,7	0,55

Примечание. Данные представлены как среднее со стандартным отклонением ($M \pm SD$). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; Ж — женщины; М — мужчины; НДС — нейропатический дисфункциональный счет; СД — сахарный диабет.

Таблица 3. Соотношение клеток, экспрессирующих факторы роста и рецепторы к ним, в грануляционной ткани образцов нейротических язвенных дефектов различной длительности (качественная оценка)

Параметр, n (%)	Группа 1 (n=63)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (N=9)	p
СЭФР	45 (71,4)	5 (29,4)	1 (11,1)	0,0001
СЭФР_p	45 (71,4)	4 (23,5)	0 (0)	0,0001
ИФР	43 (68,3)	1 (5,9)	0 (0)	0,0001
ИФР_p	43 (68,3)	1 (5,9)	0 (0)	0,0001
ЭФР	43 (68,3)	1 (5,9)	0 (0)	0,0001
ЭФР_p	42 (66,7)	1 (5,9)	1 (11,1)	0,0001

Примечание. Данные представлены как абсолютная величина и процентное отношение (n, %). СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; СЭФР_p — рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ИФР_p — рецепторы к инсулиноподобному фактору роста; ЭФР — эпидермальный фактор роста; ЭФР_p — рецепторы к эпидермальному фактору роста.

Таблица 4. Показатели экспрессии факторов роста и их рецепторов в грануляционной ткани образцов нейротических язвенных дефектов различной длительности (количественная оценка)

Параметр, n (%)	Группа 1 (n=63)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (N=9)	p
СЭФР, баллы	3,27±2,36	0,71±1,21	0,22±0,67	0,0001*
СЭФР_p, баллы	2,98±2,18	0,59±1,18	0,0±0,0	0,0001*
ИФР, баллы	2,00±1,76	0,12±0,49	0,0±0,0	0,0001*
ИФР_p, баллы	1,81±1,51	0,12±0,49	0,0±0,0	0,0001*
ЭФР, баллы	1,65±1,32	0,12±0,49	0,0±0,0	0,0001*
ЭФР_p, баллы	1,59±1,3	0,12±0,49	0,0±0,0	0,0001*

Примечание. Данные представлены как среднее со стандартным отклонением (M±SD). * — разница значима между группами 1 и 2, 1 и 3. СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; СЭФР_p — рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ИФР_p — рецепторы к инсулиноподобному фактору роста; ЭФР — эпидермальный фактор роста; ЭФР_p — рецепторы к эпидермальному фактору роста.

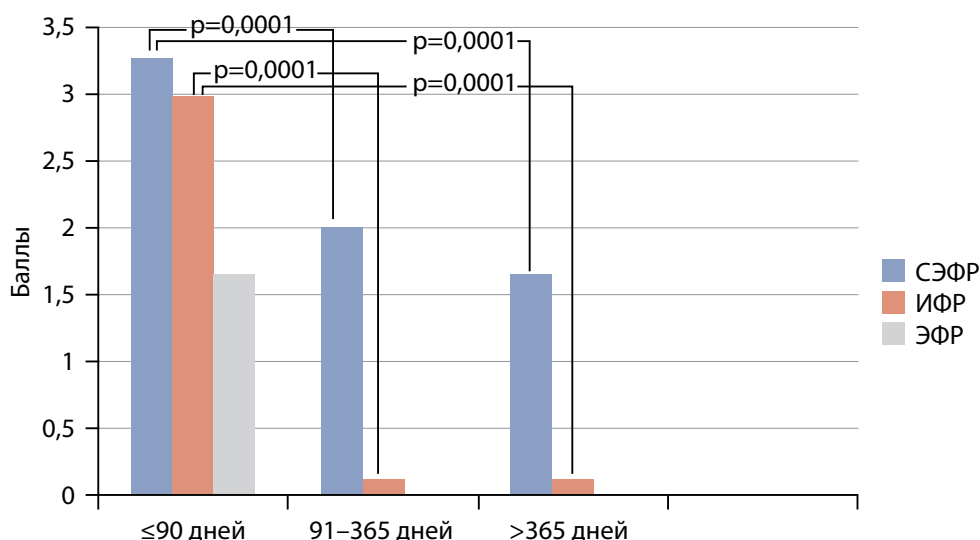
Сравнительный анализ экспрессии ФР и рецепторов к ним представлен в табл. 3 и 4, на рис. 1.

По данным, представленным в табл. 3, количество клеток, экспрессирующих ФР и рецепторы к ним, значительно выше в ранах с длительностью существования до 90 дней (3 мес).

Таким образом, по данным представленным в табл. 4 и рис. 1, в образцах ран, длительность существования ко-

торых не превышала 90 дней, экспрессия ФР и рецепторов к ним была значимо выше, чем в ранах большей длительности. Значимой разницы в количественных показателях экспрессии ФР и рецепторов к ним между ранами длительностью 91–365 дней и >365 дней не получено.

Для выявления взаимосвязи между экспрессией ФР и длительностью существования язвенного дефекта был выполнен корреляционный анализ зависимости между

**Рисунок 1.** Показатели экспрессии факторов роста в язвенных дефектах разной длительности.

Примечание. СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ЭФР — эпидермальный фактор роста.

Таблица 5. Корреляция между экспрессией факторов роста, рецепторов к факторам роста и длительностью существования язвенного дефекта

Экспрессия факторов роста и рецепторов к ним	Коэффициент корреляции с длительностью существования раны	p
СЭФР	- 0,376	0,0001
СЭФР_p	-0,390	0,0001
ИФР	-0,360	0,0001
ИФР_p	-0,378	0,0001
ЭФР	-0,389	0,0001
ЭФР_p	-0,341	0,0001

Примечание. СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; СЭФР_p — рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ИФР_p — рецепторы к инсулиноподобному фактору роста; ЭФР — эпидермальный фактор роста; ЭФР_p — рецепторы к эпидермальному фактору роста.

экспрессией ФР и их рецепторов и длительностью существования раны. Данные представлены в табл. 5.

Согласно данным корреляционного анализа, экспрессия СЭФР и рецепторов к нему, рецепторов к ИФР, ЭФР и рецепторов к нему имеет значимую отрицательную зависимость от длительности существования раны, т.е. чем меньше длительность существования раневого дефекта, тем больше экспрессия ФР и рецепторов к ним. На рис. 2 изображена экспрессия СЭФР в ране длительностью <90 дней (рис. 2а), от 91 до 365 дней (рис. 2б), >365 дней (рис. 2в). Отчетливо

видна разница в количестве экспрессирующих СЭФР клеток в ранах разной длительности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании выявлено, что экспрессия различных ФР и рецепторов к ним значимо выше в образцах язвенных дефектов длительностью менее 3 мес. Это первая работа в мировой практике по оценке данного параметра в ранах различной длительности.

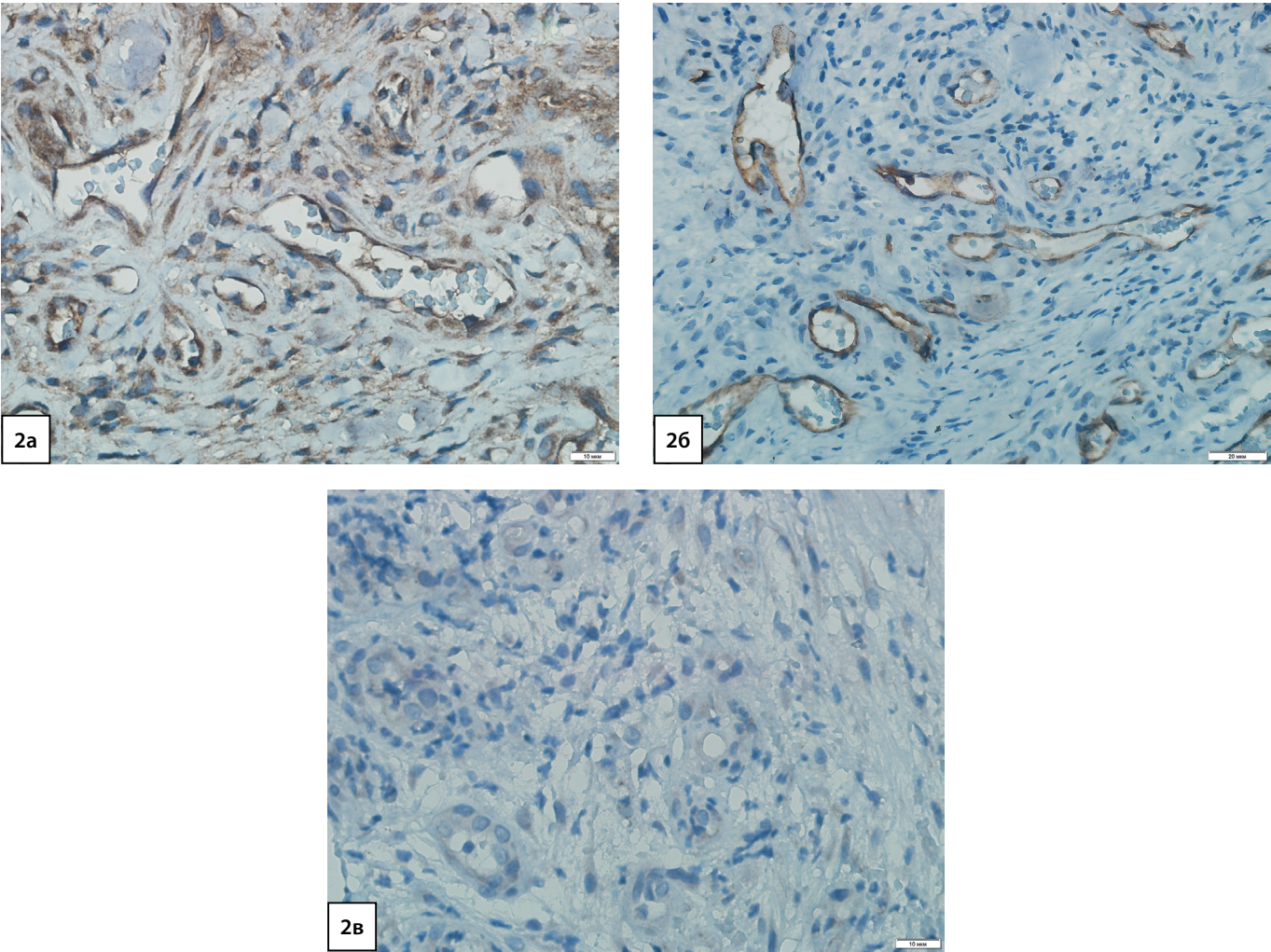


Рисунок 2. Микропрепараты экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в ранах разной длительности (окраска гематоксилином и эозином; экспрессированные клетки окрашены в коричневый цвет).

2а. Экспрессия СЭФР в ранах длительностью <90 дней. 2б. Экспрессия СЭФР в ранах длительностью от 90 до 365 дней. 2в. Экспрессия СЭФР в ранах с длительностью существования >365 дней.

Для возможного объяснения полученных результатов следует обратиться к процессу заживления ран. Нарушение целостности кожных покровов, независимо от этиологии, проходит следующие стадии: воспаление, регенерация, эпителизация. При неосложненном течении длительность 1-й фазы (воспаление) не превышает 3–5 сут, 2-й (регенерация) — может достигать 30 дней, а 3-й (эпителизация) — растягивается на многие месяцы. Для адекватного процесса заживления патофизиологические механизмы, заложенные в каждой фазе, должны быть реализованы в полной мере. Так, для адекватного синтеза грануляционной ткани (2-я фаза) рана должна быть полностью очищена от микробных агентов в фазу воспаления. В ней должны присутствовать в необходимом количестве ФР и рецепторы к ним. При этом ведущая роль ФР в процессе заживления, особенно в фазе синтеза грануляционной ткани и эпителизации, не вызывает сомнения. Одним из источников большинства ФР являются активированные тромбоциты и клетки воспаления, в частности макрофаги, играющие ключевую роль как в 1-й фазе заживления, так и в инициации процессов синтеза грануляционной ткани в фазе пролиферации. Тромбоциты активируются и дегранулируются на ранних этапах процесса заживления в ответ на повреждение. Как уже указывалось выше, длительность фазы воспаления в норме не превышает 3–5 дней, но при хронизации процесса значительно удлиняется. С учетом полученных данных мы можем предположить, что тромбоциты, являясь одним из источников ФР, через длительный срок от момента возникновения раны уже не активны и не могут их синтезировать. Вторым важным продуцентом ФР являются макрофаги. При этом ФР вырабатывают макрофаги с фенотипом M2 [11, 12]. Показано, что дисбаланс M1/M2 в сторону преобладания M1 приводит к хронизации процесса заживления и замедленной репарации [13, 14]. Учитывая, что в исследуемых группах отмечается значительное превышение сроков заживления по сравнению с показателями в норме, можно сделать предположение о наличии у макрофагов дисбаланса M1/M2 и, как следствие, сниженного количества ФР. Таким образом, в ранах, существующих более 3 мес, уже нет эндогенных источников синтеза ФР. При этом речь идет не только о макрофагах, но и о компонентах грануляционной ткани (капиллярная сеть и фибробласты), которые в длительно существующих ранах замещаются фиброзом. Таким образом, чем дольше существует рана, тем меньше в ней сохраняются клетки, ответственные за синтез ФР, что и продемонстрировано в данной работе. Помимо значимо сниженного количества ФР, в ранах, существующих более 90 дней, крайне низкое содержание рецепторов к ФР, а в язвенных дефектах длительностью более 365 дней они (рецепторы к ФР) не определяются. В этой связи вызывает вопрос целесообразность назначения ФР для ускорения заживления таких ран.

Продолжительность существования язвенного дефекта до обращения за специализированной помощью является одним из ключевых параметров как исхода течения, так и сроков его заживления. В международных рекомендациях максимально быстрое обращение за специализированной медицинской помощью выделено в отдельный пункт, относящийся к профилактике ампутаций нижних конечностей. При этом следует отметить, что эта рекомендация основана в основном на мнении экспертов, а не на научно обоснованных доказательствах [15]. По нашим данным, длительность существования язвенного дефекта имеет принципиальное значение и оказывает статистически значимое влияние как на само заживление, так и на его сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные дают возможность сделать вывод о том, что содержание ФР и рецепторов к ним в нейропатических язвенных дефектах при СДС зависит от длительности существования хронической раны. Содержание таких факторов роста, как СЭФР, ИФР, ЭФР, и рецепторов к ним в язвенных дефектах длительностью до 90 дней статистически значимо выше, чем в хронических ранах, существующих более длительный срок. Выявленные различия позволяют объективизировать необходимость максимально быстрого обращения пациентов с СДС за специализированной помощью. Полученные различия могут значимо влиять на исход течения язвенного дефекта, сроки его заживления при назначении лечения в специализированном лечебном учреждении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования учреждения.

Конфликт интересов. Явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи, нет.

Участие авторов. Комелягина Е.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор клинического материала, отбор пациентов, обзор публикаций по теме статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Анциферов М.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Коган Е.А. — концепция исследования, выполнение морфологических исследований, утверждение финальной рукописи; Жарков М.Е. — подготовка биопсийных материалов к выполнению морфологических исследований.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Blakytyn R, Jude E. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009;8(2):95-104. doi: <https://doi.org/10.1177/1534734609337151>
2. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(6):594-608. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01773.x>
3. Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Gabig-Cimińska M, et al. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(4):507-513. doi: https://doi.org/10.18388/abp.2012_2085
4. Zhou K, Ma Y, Brogan MS. Chronic and non-healing wounds: The story of vascular endothelial growth factor. *Med Hypotheses*. 2015;85(4):399-404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.017>
5. Jude EB, Blakytyn R, Bulmer J, et al. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 2002;19(6):440-447. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00692.x>

6. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, et al. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol.* 2000;190(5):589-594. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200004\)190:5<589::AID-PATH553>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200004)190:5<589::AID-PATH553>3.0.CO;2-T)
7. Trengove NJ, Stacey MC, Macauley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen.* 1999;7(6):442-452. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1999.00442.x>
8. McCarty SM, Percival SL. Proteases and delayed wound healing. *Adv Wound Care.* 2013;2(8):438-447. doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0370>
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — № S1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1-144 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM22S1>
10. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15(6):508-514. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199806\)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199806)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L)
11. Sheehan P, Jones P, Caselli A, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1879-1882. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1879>
12. Song E. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cell Immunol.* 2000;204(1):19-28. doi: <https://doi.org/10.1006/cimm.2000.1687>
13. Sunderkotter C, Goebler M, Schulze-Osthoff K, et al. Macrophage-derived angiogenesis factors. *Pharmacol Ther.* 1991;51(2):195-216. doi: [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90077-y](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90077-y)
14. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13(6):e23. doi: <https://doi.org/10.1017/S1462399411001943>
15. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50(1):18-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0491-1>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Комелягина Елена Юрьевна**, к.м.н. [Elena Y. Komelyagina, PhD]; адрес: Россия, 119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 37 [address: 37 Prechistenka street, 119034 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0798-0139>; eLibrary SPIN: 2847-1270; e-mail: komelelena@yandex.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773, e-mail: antsiferov@zdrav.mos.ru

Коган Евгения Александровна, д.м.н., профессор [Evgeniya A. Kogan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>; eLibrary SPIN: 2709-2449; e-mail: koganevg@gmail.com

Жарков Николай Владимирович [Nikolay V. Zharkov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>; eLibrary SPIN: 8812-9731; e-mail: nickzharkov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Коган Е.А., Жарков Н.В. Экспрессия факторов роста и рецепторов к ним в нейропатических язвенных дефектах различной длительности // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 311-317. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13009>

TO CITE THIS ARTICLE:

Komelyagina EY, Antsiferov MB, Kogan EA, Zharkov NV. Growth factors and their receptors in neuropathic diabetic foot ulcers of different durations. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(4):311-317. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13009>