

Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом

Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Характерным признаком нарушенного углеводного обмена считается замедление заживления раневых дефектов с формированием трофических язв. Причины этого весьма разнообразны и недостаточно изучены. В представленном обзоре литературы отражены результаты исследований последних лет, целью которых явилось изучение клеточных и молекулярных особенностей репаративных процессов в мягких тканях у лиц с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет; хронические раны; заживление; факторы роста; матриксные металлопротеазы; цитокины

Effects of growth factors and cytokins on soft tissue regeneration in patients with diabetes mellitus

Zaytseva E.L., Tokmakova A.Yu.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Delayed wound healing is characteristic of a glycemic disorder and often results in trophic ulcer formation, — a process still poorly understood but likely multifaceted. Current review addresses latest reports from cellular and molecular studies of soft tissue regeneration in patients with diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus; chronic wounds; healing; growth factors; matrix metalloproteinases; cytokines

DOI: 10.14341/DM2014157-62

В норме заживление раны представляет собой четкую последовательность биологических и молекулярных процессов, начиная с миграции и пролиферации клеток, перестройки экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и заканчивая ремоделированием вновь формирующихся тканей. Без своевременного и точного клеточного ответа на медиаторы воспаления, факторы роста и цитокины невозможна эффективная репарация [1].

Известно, что при длительно текущем и плохо контролируемом сахарном диабете (СД) процесс заживления раневых дефектов может замедляться как за счет снижения уровня местных ростовых факторов, так и в связи с наличием поздних микро- и макрососудистых осложнений. Снижение периферической чувствительности, нарушение локальной микрогемодинамики, хроническая гипергликемия повышают риск формирования трофических язв и их последующего инфицирования [2].

Несмотря на актуальность проблемы и достаточно большой клинический опыт в ее разрешении молекулярные механизмы репарации мягких тканей у больных СД остаются недостаточно изученными, что препятствует адекватному выбору и эффективному использованию современных средств местного лечения ран у данной категории пациентов, ведет к увеличению прямых экономических затрат и ухудшению терапевтического прогноза [2].

В настоящее время в мире проводится достаточное количество исследований роли цитокинов, ростовых факторов в заживлении ран у больных СД, однако единая концепция роли этих молекул в репарации до сих пор не выработана.

Заживление раны — клеточный ответ на повреждение, который включает активацию кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, макрофагов и тромбоцитов. Многие факторы роста и цитокины, вырабатываемые данными клетками, необходимы для регуляции раневого процесса и достижения эпителизации [3].

Заживление раневого дефекта возможно лишь при хорошо организованном и точном взаимодействии биологических и молекулярных процессов миграции и пролиферации клеток и перестройки экстрацеллюлярного матрикса [1]. При замедлении одного из них заживление затягивается, и рана становится хронической.

Под термином «хроническая рана» понимают дефект тканей, который не эпителизировался в течение 8 недель на фоне проводимого лечения. Такая рана «застраивает» на одной из фаз заживления. Если при остром раневом процессе имеется четкая последовательность этапов заживления и сбалансированность процессов продукции и деградации белковых структур, то в случае с хронической язвой данный баланс нарушен.

M.W. Ferguson с коллегами выявили у пациентов с СД снижение уровня воспалительных клеток, отсутствие роста и миграции эпидермальных клеток, а также сужение просвета или окклюзию артериол и венул в дне раны [4].

Снижение фагоцитарной активности лейкоцитов на фоне метаболических нарушений у пациентов с СД приводит к замедлению процессов миграции нейтрофилов и макрофагов в рану.

Данные клеточные нарушения значительно повышают риск инфицирования раневых дефектов у больных СД.

Основные этапы процесса заживления тканей в норме

В ходе заживления рана проходит следующие фазы: коагуляции, воспаления, миграции-пролиферации (включая перестройку матрикса) и ремоделирования. В табл. 1 представлены основные процессы, происходящие в каждую из этих фаз. При острых ранах в каждую фазу биологические и клеточные процессы идут параллельно, что отсутствует в хронических.

Некоторые участки хронической раны одновременно могут находиться в различных фазах заживления, процессы перехода от одной фазы к другой разобщены.

Даже в процессе нормального заживления могут возникнуть такие осложнения, как присоединение вторичной инфекции, развитие локального тромбоза и ишемии [1]. Как в эксперименте, так и в клинической практике показано, что как диабетические, так и хронические раны любого другого генеза (пролежни, ишемические и венозные язвы) часто «застревают» в одной или другой фазе, в связи с чем процесс заживления затягивается [5, 6]. Это, в первую очередь, проявляется устойчивостью к различным методам лечения и ухудшением терапевтического прогноза. Раны при диабете характеризуются более продолжительной фазой воспаления, снижением активности воспалительных клеток и замед-

лением перестройки ЭЦМ. Именно эти нарушения способствуют переходу раны из острой в хроническую [2].

Доказано, что у пациентов с СД снижается количество продуцируемого фибробластами коллагена, что ведет к замедлению сокращения раны. Также нарушение углеводного обмена влечет за собой повышение матриксных металлопротеаз (ММП) и снижение оксида азота (NO), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGFβ1), что является причиной замедления процессов формирования ЭЦМ.

Взаимодействие гликированного коллагена с ЭЦМ и фибробластами или эндотелиальными клетками препятствует адгезии клеток, их пролиферации и сокращению раны [7].

Молекулярные механизмы заживления ран при СД

Известно более 100 видов нарушений процесса заживления у пациентов с СД.

При СД одним из значимых является тормозящее влияние гипергликемии и гликирования белков на репаративные процессы.

Гликирование включает в себя неферментативное связывание глюкозы и белков через свободные аминокислотные группы. Это нарушает их структуру и функцию, что ведет к развитию микрососудистых осложнений СД.

Гипергликемия является одной из причин нарушения иммунных реакций, что значительно повышает риск присоединения вторичной инфекции.

Как было показано в эксперименте, высокая концентрация глюкозы ингибировала пролиферацию культуры человеческих фибробластов, бычьих эндотелиальных клеток, первичных кератиноцитов кожи мышей. Фибробласты становились нечувствительными к стимуляции факторами роста. В условиях избытка глюкозы эндотелиальные клетки и макрофаги человека, так же как и эндотелиальные клетки сосудов кожи быка, начинали вырабатывать большее количество ММП [7].

Таблица 1

Фазы нормального заживления раны (по V. Falanga с изменениями [1])

Продолжительность	Фазы	Задействованные клетки	Основные процессы
Часы	<ul style="list-style-type: none"> Коагуляция. Формирование фибринового сгустка Высвобождение факторов роста и цитокинов Гипоксия 	Тромбоциты Нейтрофилы Моноциты	Агрегация тромбоцитов и высвобождение фрагментов фибриногена и других провоспалительных медиаторов
	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Восстановление клеток и хемотаксис Очищение раны 	Макрофаги	Селектины задерживают клетки крови и связываются с интегринами, происходит диапедез
Дни	<ul style="list-style-type: none"> Миграция/пролиферация Перемещение клеток эпидермиса Ангиогенез Перестройка ЭЦМ Сокращение 	Кератиноциты Фибробласты Эндотелиальные клетки	Миграция кератиноцитов Взаимодействие между ММП, интегринами, цитокинами, в результате которого происходит миграция клеток, продукция ЭЦМ
Недели или месяцы	<ul style="list-style-type: none"> Ремоделирование Формирование рубца Деградация ЭЦМ Последующее сокращение и сопротивление растяжению 	Миофибробласты	Переход фибробластов в миофибробласты

В ходе ряда проведенных исследований зафиксировано снижение или замедление синтеза факторов роста [1, 3], нарушения процессов ангиогенеза [1], функционирования макрофагов [8] и аккумуляции коллагена, снижение барьерной функции эпидермиса и качества грануляционной ткани [1] у лиц с СД. Также отмечена дезорганизация процессов миграции и пролиферации кератиноцитов и фибробластов, снижение количества нервных волокон эпидермиса [9], замедление репарации костной ткани, нарушение баланса между аккумуляцией компонентов ЭЦМ и их ремоделированием с помощью MMP [10].

Особый интерес в изучении процессов заживления диабетических язв вызывает оценка роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Известно, что он стимулирует ангиогенез и таким образом повышает насыщение тканей кислородом (pO_2) [6], что является одним из факторов нормального заживления ран. Снижение уровня данного фактора роста должно приводить к замедлению процесса эпителизации [11], однако в работе Н. Galkowska зафиксировано, что уровень экспрессии эндотелием VEGF и рецепторов к нему был сопоставим с группой пациентов без СД [3].

Исследование Т. Dinhi соавт. продемонстрировало, что количество сосудов в дерме (по данным световой микроскопии) было выше в группе пациентов, чьи язвенные дефекты при синдроме диабетической стопы (СДС) быстрее эпителизировались [12].

Известно, что VEGF-индуцированный ангиогенез регулируется NO, который в то же время регулирует проницаемость сосудов [3]. Некоторые клетки кожи способны вырабатывать NO посредством экспрессии NO-синтазы (iNOS- или NOS2-изоформ). Эндотелиальные клетки также синтезируют изоформы NOS-еNOS или NOS3 [13]. В условиях избытка глюкозы активность NOS3 эндотелиальных клеток *in vitro* значительно снижена [14].

При иммуногистохимическом исследовании материала, полученного из краевой зоны раневого дефекта, Е.В. Jude и А. Veves et al. обнаружили, что иммунореактивность NOS2 и NOS3 снижена в эндотелии сосудов кожи, но повышена в дерме [15, 16]. Другая группа ученых, наоборот, зафиксировала достаточно стабильное окрашивание NOS2 и NOS3 в сосудистом эндотелии кожи язвенного дефекта при СДС по сравнению с контрольной группой [3]. Таким образом, можно предположить отсутствие отрицательных эффектов NO на ангиогенез краев раны при СДС.

Помимо VEGF, ангиогенез стимулируют такие факторы роста, как фактор роста фибробластов (bFGF), эндотелиальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), TGF β 1 и фактор роста тромбоцитов (PDGF). Они также являются митогенами и хемоаттрактантами для фибробластов [14, 17].

Кератиноциты и эндотелиальные клетки (ЭК) являются источниками макрофагального хемотаксического проинфламаторного фактора роста (MCP-1) и интерлейкина-8 (IL-8) [7–20]. Уровень этих цитокинов повышается в ходе нормального

заживления ран [18], что провоцирует инфильтрацию лейкоцитов. Была изучена экспрессия кератиноцитов, хемокинов, цитокинов, факторов роста и их рецепторов по краям раны у пациентов с СД в сравнении с кожей стопы у лиц с нормальным углеводным обменом [3]. Исследователи обнаружили, что по краям ран пациентов с СДС регистрируется повышенная экспрессия TGF β 1 и TGF β RI, колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), EGF, MCP-1 и рецепторов к TGF β , снижение экспрессии IL-10, IL-15 и TGF β 1 в эндотелиальных клетках сосудов кожи. Характерного повышения уровня IL-8, рецепторов к IL-10, GM-CSF, PDGF и VEGF и рецепторов VEGFR2, EGFR; IGF-1, а также NOS2 кератиноцитов и эндотелиальных клеток зарегистрировано не было. Отмечено отсутствие активности IL-10, IL-15 в кератиноцитах и EGF, bFGF и NOS3 в ЭК по краям язвы.

У пациентов с СД 2 типа (СД2) отмечался значительный рост концентрации MCP-1 по сравнению с группой контроля, а уровни IL-8 были одинаковыми в обеих группах [21].

Н. Galkowska и соавт. в своем исследовании выявили значительное повышение интенсивности окрашивания MCP-1 в сосудистом эндотелии дермы кожи у пациентов с СД, однако уровень IL-8 был снижен при СДС [3].

Полученные данные подтверждают и результаты работы Т. Dinh и соавт., в которых уровень MCP-1 значительно повышался в группе пациентов с СДС, плохо поддающихся терапии, по сравнению с пациентами без СДС и пациентов, чьи язвенные дефекты хорошо поддавались консервативной терапии [12].

Таким образом, можно сделать вывод, что MCP-1 и IL-8 могут не только провоцировать инфильтрацию лейкоцитов, но и участвовать в реэпителизации раны и ангиогенезе [22].

TGF β 1 является хемоаттрактантом для клеток воспаления и фибробластов и при экзогенном введении стимулирует образование грануляционной ткани [23]. В исследовании, проведенном Е.В. Jude и соавт., отмечено снижение экспрессии TGF β 1 и рецепторов к TGF β 1 в эпидермисе и дерме [24]. Однако другие ученые в своей работе выявили снижение экспрессии только TGF β 1 в эндотелии сосудов кожи пациентов с диабетом. Более того, в супрабазальных слоях исходного и новообразованного эпидермиса определялось повышение уровня TGF β 1 [3]. Данные G. Werner также подтверждают нарушение экспрессии TGF β 1 при экспериментальном СД [6].

Таким образом, результаты изучения влияния TGF β 1 на заживление ран при СД остаются спорными. Подобные исследования, проведенные у лиц с хроническими раневыми дефектами венозного генеза, выявили снижение уровня экспрессии TGF β 1 по сравнению с экспрессией рецепторов к данному фактору роста в супрабазальных слоях эпидермиса [25].

Роль провоспалительного IL-10 в заживлении ран до конца не изучена. В исследовании Н. Galkowska определялось статистически значимое снижение экспрессии IL-10 в эндотелиальных клетках хронических ран

при СД по сравнению с контрольной группой, в то время как в эпидермисе обследованных обеих групп никаких изменений зафиксировано не было [3]. Локализация рецепторов IL-10 в эпидермисе позволяет предположить, что данный цитокин может снижать активность кератиноцитов, а также негативно влиять на синтез других интерлейкинов, таких как IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли α (TNF α) и продуцируемых моноцитами GM-CSF [25].

GM-CSF является мультипотентным фактором роста, стимулирующим как рост кератиноцитов, так и миграцию моноцитов, и, как следствие, заживление ран [13]. В одном из исследований было обнаружено повышение уровня экспрессии данного фактора роста как в эпидермисе, так и в эндотелии сосудов диабетических язв. Как показали другие авторы, в здоровой коже экспрессия данного фактора роста не выявлена [3]. Снижение уровня GM-CSF в эндотелии может являться следствием низкого числа циркулирующих моноцитов, активирующих экспрессию эндотелиального GM-CSF и выход моноцитов из кровеносного русла.

PDGF является хемоаттрактантом для моноцитов и фибробластов. Регулируя процессы ангиогенеза, он ускоряет формирование грануляционной ткани и перестройку ЭЦМ [26]. В некоторых исследованиях выявлялось снижение количества рецепторов к PDGF в диабетических ранах [3], что может служить причиной замедления процессов ангиогенеза и реэпителизации.

В регуляции процессов ангиогенеза участвуют и другие факторы роста, такие как bFGF, TGF- β 1, IGF-1 и IL-15 [25]. Исследование Н. Galkowska не выявило повышения экспрессии bFGF и IGF-1 и обнаружило достоверное снижение экспрессии TGF- β 1 и IL-15 клетками эндотелия сосудов [3]. Это позволило предположить, что данные ростовые факторы практически не влияют на эндотелий язвенного дефекта при СДС, что, возможно, является одной из причин замедленного формирования грануляционной ткани и соответственно плохого заживления раневых дефектов у данной категории пациентов.

Продемонстрировано незначительное повышение экспрессии IGF-1 в эпидермисе раневых дефектов у больных СД по сравнению с контрольной группой [3]. Это подтверждает результаты R. Blakutny, полученные в ходе исследования эпидермиса язвенного дефекта при СДС [27].

В некоторых работах зафиксировано значительное повышение экспрессии EGF при неизменном уровне экспрессии IL-15 в эпидермисе хронических ран пациентов с СД по сравнению с контрольной группой [3]. Таким образом, повышенная экспрессия EGF, GM-CSF и TGF- β 1 в эпидермисе язвенного дефекта при СДС может отвечать за усиление пролиферации кератиноцитов, снижение апоптоза данных клеток и их миграцию [28]. Однако в другом исследовании, проведенном Н. Galkowska [29], не было выявлено нарушений пролиферации стволовых клеток эпидермиса, дифференцировки кератиноцитов и их апоптоза по краям язвенных

дефектов нижних конечностей у лиц с нарушенным углеводным обменом. В ходе молекулярного анализа биопсий эпидермиса, проведенного Н. Brem, получены аналогичные результаты: у пациентов с хроническими ранами нижних конечностей и СД было выявлено снижение числа и нехарактерная локализация рецепторов к EGF, угнетение миграции кератиноцитов, а в дне раны отмечалась гиперпролиферация и незаконченная дифференцировка кератиноцитов [30]. Также определялись фенотипические изменения фибробластов и снижение миграции и пролиферации кератиноцитов. В то же время в неповрежденной зоне визуализировался нормальный фенотип фибробластов и замедленная пролиферация кератиноцитов.

Более высокие уровни провоспалительных факторов были зафиксированы в кератиноцитах эндотелиальных клеток язвенных дефектов пациентов с СД по сравнению с группой здоровых добровольцев. Также в этой группе выявлена и сниженная экспрессия рецепторов к факторам роста [3].

Интересно, что у лиц с диабетом не было обнаружено изменений экспрессии как PDGF, так и его рецепторов. На основании полученных данных можно сделать вывод, что одной из основных причин плохого заживления ран при СД является сниженный уровень экспрессии факторов ангиогенеза. Также зафиксировано повышение уровня экспрессии факторов, отвечающих за миграцию и выход лейкоцитов из кровотока, что может быть причиной замедления ангиогенеза и нарушенного формирования грануляционной ткани. В то же время усиление экспрессии факторов, ответственных за пролиферацию кератиноцитов и их миграцию, позволяет язвенному дефекту заживать с краев [3].

Нельзя не отметить, что уровень MMP также влияет на заживление раневых дефектов. Известно, что для миграции кератиноцитов необходимо взаимодействие между факторами роста, MMP, интегринами и структурными белками. MMP и другие ферменты играют важную роль, как в этом процессе, так и в перестройке ЭЦМ. Кератиноциты вступают во взаимодействие с тканевым активатором плазминогена, урокиназным активатором плазминогена и коллагеном, что приводит к выработке MMP-1 (коллагеназа-1, или интерстициальная коллагеназа). Подобно «молекулярным ножницам», MMP регулируют деградацию матрикса и передвижение клеток. MMP-9 разрушает пептидные цепи 4 и 7 типов коллагена, являющиеся основными компонентами базальной мембраны. MMP-10 (стромелизин-2) «укорачивает» другие, не содержащие коллаген, составляющие матрикса. Продукция MMP кератиноцитами регулируется макрофагальным хемотаксическим протеином-1 (MCP-1), который, в свою очередь, играет крайне важную роль в процессе заживления [31].

Y. Liu по результатам проведенного исследования делает вывод, что высокий уровень MMP-9 в раневой жидкости свидетельствует о воспалении и является маркером плохого заживления ран при СД [32]. М. Muller в своей работе продемонстрировали, что соотношение MMP-1/

ТИМР-1 может служить предиктором заживления ран при СДС [33].

В работе Z. Li было показано, что соотношение ММР-9/ТИМР-1 в раневой жидкости снижалось в течение успешно проводимого лечения раневых дефектов у пациентов с СД2, в отличие от группы пациентов с плохо заживающими трофическими язвами, где этот показатель оставался повышенным [34].

Аналогичные результаты приводит T. Dinh: по результатам иммуногистохимического исследования уровень ММР-9 был статистически значимо повышен у пациентов с плохим заживлением раневых дефектов при СДС по сравнению с группой без СДС и группой, где язвенные дефекты хорошо поддавались консервативному лечению [12].

Заключение

Таким образом, представленные результаты исследований свидетельствуют о том, что факторы роста и цитокины оказывают определяющее влияние на скорость и качество репаративных процессов у больных СД. Дальнейшее подробное изучение механизмов репарации и влияющих на них факторов существенно поможет в поиске путей лечения больных с хроническими раневыми дефектами и нарушенным углеводным обменом и улучшит терапевтический прогноз в данной группе пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной публикации.

Список литературы

- Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*. 2005;366(9498):1736–1743. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67700-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67700-8)
- The foot in diabetes, 4th edition. Editors Andrew J.M. Boulton, Peter R. Cavanagh and Gerry Raymann. New and alternative treatments for diabetic foot ulcers: hormones and growth factors. John Wiley & sons, Ltd, 2006. pp. 214–221.
- Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 2006;14(5):558–565. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00155.x>
- Ferguson MW, Herrick SE, Spencer MJ, Shaw JE, Boulton AJ, Sloan P. The histology of diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*. 1996; 13(Suppl 1): S30–33.
- Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *Journal of Investigative Dermatology*. 1998; 111(5): 850–857. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00381.x>
- Werner S, Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiological Reviews*. 2003;83(3):835–870.
- Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabetic Medicine*. 2006;23(6):594–608. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01773.x>
- Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun C-O, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(5):2604–2609. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.041359198>
- Maruyama K, Asai J, Li M, Thorne T, Losordo DW, D'Amore PA. Decreased Macrophage Number and Activation Lead to Reduced Lymphatic Vessel Formation and Contribute to Impaired Diabetic Wound Healing. *The American journal of pathology*. 2007;170(4):1178–1191. DOI: <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060018>
- Gibran NS, Jang Y-C, Isik FF, Greenhalgh DG, Muf-fley LA, Underwood RA, et al. Diminished Neuro-peptide Levels Contribute to the Impaired Cutaneous Healing Response Associated with Diabetes Mellitus. *The Journal of surgical research*. 2002;108(1):122–128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/jsre.2002.6525>
- Arnold F, West DC. Angiogenesis in wound healing. *Pharmacology & Therapeutics*. 1991;52(3):407–422. DOI: [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90034-J](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(91)90034-J)
- Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, Doupis J, Gnardellis C, Leal E, et al. Mechanisms Involved in the Development and Healing of Diabetic Foot Ulceration. *Diabetes*. 2012;61(11):2937–2947. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db12-0227>
- Abd-El-Aleem SA, Ferguson MWJ, Appleton I, Kairs-ingh S, Jude EB, Jones K, et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms and arginase in normal human skin and chronic venous leg ulcers. *The Journal of Pathology*. 2000;191(4):434–442. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)999:9999::AID-PATH654>3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1096-9896(2000)999:9999::AID-PATH654>3.0.CO;2-S)
- Moulin V. Growth factors in skin wound healing. *European Journal of Cell Biology*. 1995;68(1):1–7.
- Jude EB, Boulton AJM, Ferguson MWJ, Appleton I. The role of nitric oxide synthase isoforms and arginase in the pathogenesis of diabetic foot ulcers: possible modulatory effects by transforming growth factor beta 1. *Diabetologia*. 1999;42(6):748–757. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250051224>
- Veves A, Akbari CM, Primavera J, Donaghy VM, Zacharoulis D, Chrzan JS, et al. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease, and foot ulceration. *Diabetes*. 1998;47(3):457–463. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.47.3.457>
- Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1997;29(1):5–17. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725\(96\)00115-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725(96)00115-X)
- Engelhardt E, Toksoy A, Goebeler M, Debus S, Bröcker E-B, Giltner R. Chemokines IL-8, GRO α , MCP-1, IP-10, and Mig Are Sequentially and Differentially Expressed During Phase-Specific Infiltration of Leukocyte Subsets in Human Wound Healing. *The American journal of pathology*. 1998;153(6):1849–1860. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65699-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65699-4)
- Wetzler C, Kampfer H, Stallmeyer B, Pfeilschifter J, Frank S. Large and Sustained Induction of Chemokines during Impaired Wound Healing in the Genetically Diabetic Mouse: Prolonged Persistence of Neutrophils and Macrophages during the Late Phase of Repair. 2000;115(2):245–253.

- DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00029.x>
20. Barker JN, Jones ML, Mitra R, Crockett-Torabe E, Fautone JC, Kunkel SL, Warren JS, Dixit VM, Nickoloff BJ. Modulation of keratinocyte-derived interleukin-8 which is chemotactic for neutrophils and T lymphocytes. *The American Journal of Pathology*. 1991; 139(4): 869–876.
 21. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukushima S. Significance of chemokines and activated platelets in patients with diabetes. *Clinical and Experimental Immunology*. 2000;121(3):437–443. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01324.x>
 22. Michel G, Kemény L, Peter RU, Beetz A, Ried C, Arenberger P, et al. Interleukin-8 receptor-mediated chemotaxis of normal human epidermal cells. *FEBS Letters*. 1992;305(3):241–243. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80677-9](http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793(92)80677-9)
 23. Pierce GF, Brown D, Mustoe TA. Quantitative analysis of inflammatory cell influx, procollagen type I synthesis, and collagen cross-linking in incisional wounds: influence of PDGF-BB and TGF-beta 1 therapy. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1991;117(5):373–382.
 24. Jude EB, Blakytyn R, Bulmer J, Boulton AJM, Ferguson MWJ. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*. 2002;19(6):440–447. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00692.x>
 25. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *The Journal of Experimental Medicine*. 1991;174(5):1209–1220. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.174.5.1209>
 26. Shure D, Senior RM, Griffin GL, Deuel TF. PDGF AA homodimers are potent chemoattractants for fibroblasts and neutrophils, and for monocytes activated by lymphocytes or cytokines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1992;186(3):1510–1514. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(05\)81577-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(05)81577-3)
 27. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, Boulton AJM, Ferguson MWJ. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *The Journal of Pathology*. 2000;190(5):589–594. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200004\)190:5<589::AID-PATH553>3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200004)190:5<589::AID-PATH553>3.0.CO;2-T)
 28. Yano S, Komine M, Fujimoto M, Okochi H, Tamaki K. Interleukin 15 induces the signals of epidermal proliferation through ERK and PI 3-kinase in a human epidermal keratinocyte cell line, HaCaT. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;301(4):841–847. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00060-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00060-3)
 29. Galkowska H, Olszewsk WL, Wojewodzka U, Mijal J, Filipiuk E. Expression of apoptosis- and cell cycle-related proteins in epidermis of venous leg and diabetic foot ulcers. *Surgery*. 2003;134(2):213–220. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/msy.2003.223>
 30. Brem H, Stojadinovic O, Diegelmann RF, Entero H, Lee B, Pastar I, et al. Molecular markers in patients with chronic wounds to guide surgical debridement. *Molecular Medicine* 2007;13(1–2):30–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2119/2006-00054.Brem>
 31. Bamberger C, Schärer A, Antsiferova M, Tychsen B, Panikow S, Müller M, et al. Activin Controls Skin Morphogenesis and Wound Repair Predominantly via Stromal Cells and in a Concentration-Dependent Manner via Keratinocytes. *The American journal of pathology*. 2005;167(3):733–747. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62047-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62047-0)
 32. Liu Y, Min D, Bolton T, Nubé V, Twigg SM, Yue DK, et al. Increased Matrix Metalloproteinase-9 Predicts Poor Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2009;32(1):117–119. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0763>
 33. Muller M, Trocme C, Lardy B, Morel F, Halimi S, Benhamou PY. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabetic Medicine*. 2008;25(4):419–426. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02414.x>
 34. Li Z, Guo S, Yao F, Zhang Y, Li T. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2013;27(4):380–382. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.12.007>

Зайцева Екатерина Леонидовна

клинический аспирант отделения диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Email: zai.kate@gmail.com

Токмакова Алла Юрьевна

д.м.н., гл.н.с. отделения диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва