

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	8
Предисловие к изданию на английском языке	9
От автора	10
Редакторы	11
Благодарности	13
Список сокращений и условных обозначений	14

ЧАСТЬ I. Основы покровной системы

Глава 1. Анатомия и физиология покровной системы	19
1.1. Кожа	19
1.2. Анатомия кожи	19
1.3. Физиология кожи	24
1.4. Функции кожи	25
1.5. Классификация кожных ран	28
1.6. Заключение	29
Тестовые задания для самоконтроля знаний	29
Список литературы	29

Глава 2. Течение раневого процесса при острых и хронических ранах	31
2.1. Введение	31
2.2. Заживление	39
2.3. Фазы заживления острых ран	57
2.4. Клеточные трансформации в процессе заживления	70
2.5. Хронические раны	74
2.6. Заключение	79
Тестовые задания для самоконтроля знаний	80
Список литературы	80

Глава 3. Клиническое обследование пациентов с ранами	85
3.1. Введение	85
3.2. Анамнез заболевания	85
3.3. Оценка раны	85
3.4. Обзор органов и систем	109
3.5. Неврологический статус	112
3.6. Заключение	112
Тестовые задания для самоконтроля знаний	112
Список литературы	113

ЧАСТЬ II. Диагностика ран

Глава 4. Раны, возникающие вследствие нарушения кровообращения	117
4.1. Введение	117
4.2. Раны, возникающие вследствие нарушения артериального кровотока	119
4.3. Раны, возникающие вследствие нарушения венозного кровотока	139

4.4. Заключение	160
Тестовые задания для самоконтроля знаний	160
Список литературы	160

Глава 5. Лимфедема	163
5.1. Введение	163
5.2. Анатомия лимфатической системы	163
5.3. Физиология лимфатической системы	169
5.4. Патопфизиология лимфедемы	171
5.5. Лечение лимфедемы	178
5.6. Заключение	184
Тестовые задания для самоконтроля знаний	185
Список литературы	185

Глава 6. Пролежни	186
6.1. Введение	186
6.2. Патопфизиология	186
6.3. Профилактика	189
6.4. Способы регулирования нагрузки на ткани	191
6.5. Уменьшение продолжительности воздействия на ткани	202
6.6. Ведение медицинской документации	206
6.7. Лечение пролежней	211
6.8. Осложнения пролежней	214
6.9. Заключение	214
Тестовые задания для самоконтроля знаний	214
Список литературы	215

Глава 7. Сахарный диабет и диабетическая стопа	217
7.1. Введение	217
7.2. Сахарный диабет	217
7.3. Синдром диабетической стопы	228
7.4. Заключение	250
Тестовые задания для самоконтроля знаний	251
Список литературы	252

Глава 8. Атипичные раны	255
8.1. Введение	255
8.2. Характеристики атипичных ран	255
8.3. Морфология кожных заболеваний	255
8.4. Группы атипичных ран	255
8.5. Заключение	281
Тестовые задания для самоконтроля знаний	282
Список литературы	282

Глава 9. Лоскуты и кожные трансплантаты	285
9.1. Введение	285
9.2. Лоскуты	285
9.3. Кожные трансплантаты	299
9.4. Заключение	309

18.11. Противопоказания для гипербарической кислородотерапии	506	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	519
18.12. Меры безопасности	507	Список литературы	520
18.13. Заключение	508	Глава 20. Низкоинтенсивное лазерное	
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	510	излучение	521
Список литературы	511	20.1. Введение	521
Глава 19. Ультрафиолетовое излучение	513	20.2. Теоретические основы	521
19.1. Введение	513	20.3. Эффекты на клеточном и тканевом уровнях	523
19.2. Теоретические основы	513	20.4. Показания, меры предосторожности, противопоказания и побочные эффекты	523
19.3. Влияние на клетки и ткани	514	20.5. Параметры и методы применения	523
19.4. Показания, меры предосторожности, противопоказания и возможные побочные эффекты	515	20.6. Заключение	524
19.5. Методика и техника проведения процедуры.	515	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	524
19.6. Заключение	517	Список литературы	525
		Предметный указатель	526

Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	311	14.8. Заключение	436
Список литературы	312	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	437
Глава 10. Лечение ожоговых ран	313	Список литературы	437
10.1. Введение	313	Глава 15. Лечение ран отрицательным	
10.2. Классификация ожоговых ран	313	давлением.	440
10.3. Механизм ожогового повреждения	317	15.1. Введение	440
10.4. Первичный осмотр ожоговой раны		15.2. Теоретические основы	442
и лечение	320	15.3. Эффекты вакуум-терапии на клеточном	
10.5. Лечение	323	и тканевом уровнях.	443
10.6. Осложнения	325	15.4. Показания	444
10.7. Реабилитация	326	15.5. Меры предосторожности	
Вопросы и задания для самоконтроля	327	и противопоказания	449
Список литературы	327	15.6. Параметры и методики применения	450
Глава 11. Факторы, препятствующие		15.7. Применение	455
заживлению ран	329	15.8. Заключение	459
11.1. Введение	329	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	459
11.2. Инфекции	332	Список литературы	460
11.3. Лекарственные средства	335	Глава 16. Ультразвуковые технологии	463
11.4. Сопутствующие заболевания	338	16.1. Введение	463
11.5. Злокачественные новообразования/		16.2. Теоретические основы	464
облучение	344	16.3. Влияние на клеточном и тканевом	
11.6. Аутоиммунные заболевания	346	уровнях	465
11.7. Стресс	346	16.4. Показания, меры предосторожности и	
11.8. Психосоциальные факторы	346	противопоказания	469
11.9. Заключение	347	16.5. Параметры и методики применения	471
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	348	16.6. Рекомендации по санитарно-	
Список литературы	348	противоэпидемическим мероприятиям	473
ЧАСТЬ III. Подготовка раневого ложа		16.7. Заключение	476
Глава 12. Санация раны (обработка раны)	353	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	476
12.1. Введение	353	Список литературы	476
12.2. Принятие решения о проведении		Глава 17. Ирригационно-аспирационная	
санации	354	обработка ран	478
12.3. Виды обработок ран	360	17.1. Введение	478
12.4. Заключение	373	17.2. Теоретические основы	478
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	373	17.3. Эффекты на клеточном и тканевом	
Список литературы	374	уровнях	481
Глава 13. Раневые повязки (местное лечение		17.4. Показания	481
ран)	376	17.5. Предосторожности	482
13.1. Раневые повязки: исторический аспект . . .	376	17.6. Параметры и способы применения	483
13.2. Целеориентированное лечение ран	378	17.7. Применение	484
13.3. Характеристики идеальной раневой		17.8. Заключение	487
повязки	381	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	488
13.4. Виды раневых повязок	382	Список литературы	488
13.5. Противомикробные повязки	400	Глава 18. Гипербарическая оксигенотерапия	490
13.6. Заключение	417	18.1. Введение	490
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	417	18.2. Лечение сжатым воздухом	490
Список литературы	419	18.3. Гипербарическая оксигенотерапия —	
ЧАСТЬ IV. Биофизические технологии		развитие метода	491
Глава 14. Электростимуляция	425	18.4. Общие принципы гипербарической	
14.1. Введение	425	оксигенотерапии	492
14.2. Теоретические основы	428	18.5. Оборудование	493
14.3. Влияние на клеточном и тканевом		18.6. Физические основы применения	
уровнях	428	повышенного давления	495
14.4. Показания	430	18.7. Физиологические эффекты	
14.5. Меры предосторожности		гипербарической оксигенации	496
и противопоказания	430	18.8. Гипербарическая оксигенотерапия в	
14.6. Параметры и методика применения	431	клинической практике	498
14.7. Рекомендации по санитарно-		18.9. Гипербарическая оксигенотерапия при	
противоэпидемическим мероприятиям	436	отдельных типах ран	500
		18.10. Побочные эффекты гипербарической	
		оксигенотерапии	504

Течение раневого процесса при острых и хронических ранах

Тэмми Латрел

ЗАДАЧИ ГЛАВЫ

После прочтения данной главы читатель будет знать:

- как в норме протекает заживление острых ран;
- клетки, непосредственно участвующие в процессах заживления;
- химические медиаторы процессов заживления (в том числе клетки-продуценты, клетки-мишени и механизмы действия);
- основные ферменты, синтезируемые во время заживления ран (в том числе их клетки-продуценты и механизмы действия);
- различия между процессами заживления острых и хронических ран;
- влияние часто применяемых лекарственных средств (ЛС) на различные стадии заживления ран.

2.1. ВВЕДЕНИЕ

Основной недостаток учения о заживлении ран заключается в тенденции к чрезмерному упрощению анатомических и физиологических аспектов поистине изящных процессов репарации, обеспечивающих закрытие ран и восстановление утраченных функций.

В данной главе наглядно показано взаимодействие клеточных и молекулярных сигнальных систем, а также сосудистых реакций, которые происходят во время заживления ран. На иллюстрациях изображены клетки, участвующие в процессах репарации, а также их реакция на местные и системные стимулы. Такими стимулами могут быть цитокины, хемокины, рН среды и электрические токи [1, 2]. При наличии в ране патогенов (например, бактерий, грибов, вирусов или некротических масс) клетки, отвечающие за врожденный иммунитет, такие как макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры (НК-клетки) и гамма-дельта-Т-лимфоциты, мигрируют в очаг повреждения и пролиферируют [3]. Если организм уже встречался с данным патогеном, включаются механизмы приобретенного иммунитета (клональная экспансия В-лимфоцитов) [3–5]. В то же время продукты распада ткани удаляются из раны, а ее полость очищается и расширяется за счет действия протеаз и разрушения ВКМ, что позволяет:

- удалить остатки погибших клеток и патогенов из раны;
- освободить пространство для миграции и пролиферации клеток и дальнейшего заживления раны [2].

Работа сигнальных механизмов, которые участвуют в заживлении ран, а также обновлении и регенерации тканей, зависит от множества факторов, таких как концентрация и своевременность выделения химических медиаторов, доступность необходимых рецепторов на клетках-мишенях, скорость распада медиаторов и активность образующихся фрагментов, рН среды, наличие в ней ферментов (например, протеаз), а также ее гидрофобных или гидрофильных свойств. Своевременность и активность сигнальных каскадов в процессах заживления ран зависят от способа образования белкового матрикса (скаффолда) сигнальной системы (за счет активации гепарином или других механизмов), типа участвующих в его сборке волокон (фибрин или коллаген), формы клеток, молекул адгезии (интегрины) и накопления факторов роста. Все перечисленные выше условия способствуют повышению биодоступности факторов роста, цитокинов и хемокинов, следовательно, и заживлению ран.

Сосудистые изменения обусловлены активацией и миграцией эндотелиальных клеток, а также расширением капилляров в ответ на гипоксию ткани и повышение концентрации лактата [6–8]. Указанные реакции и ответственные за них клетки, функции клеток и межклеточные взаимодействия, а также сигнальные механизмы описаны в табл. 2.1. Фенотипические изменения определенных клеток играют важную роль в организации процессов заживления на всех этапах (см. далее). Среди таких клеток следует выделить тромбоциты, макрофаги и фибробласты. Наибольшие функциональные изменения претерпевают макрофаги, которые играют роль «дирижеров» данных процессов.

Основные фазы заживления ран и участвующие в них клетки представлены в табл. 2.2. В ней приведены фазы заживления в хронологическом порядке, а также ключевые клетки и сигнальные механизмы для каждой из фаз. Такой способ описания процессов позволяет увидеть общую картину пересекающихся и слаженно взаимодействующих механизмов, а не смесь из отдельно взятых и предельно упрощенных

Таблица 2.1. Клетки, играющие важную роль в процессах заживления ран

Эндотелиальные клетки. Описание		Комментарии
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Восстановление ВКМ	Пролиферация фибробластов	Кислотный фактор роста фибробластов (aFGF ¹)
Стимуляция ангиогенеза	<ul style="list-style-type: none"> Участие в восстановлении сосудистой основы, в том числе в реабсорбции лишних капилляров. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF²) — мощный стимулятор ангиогенеза 	<ul style="list-style-type: none"> Основной фактор роста фибробластов (bFGF³). Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — активация в присутствии оксида азота
Ангиогенез	Ангиогенез в дальнейшем стимулирует секреция тромбоцитарного фактора роста (PDGF ⁴) и активация соответствующих рецепторов (PDGFR) на клетках-мишенях. Такие рецепторы расположены на циркулирующих клетках-предшественниках — эндотелиальных и перicyтах [9]	Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) — семейство факторов роста, содержащее пять элементов [10]
Привлечение тромбоцитов	Хемоаттракция тромбоцитов к месту повреждения	PDGF
Повышение проницаемости сосудов	↑ проницаемости сосудов в ответ на повреждение позволяет другим важным клеткам (нейтрофилам, макрофагам) достигнуть интерстициального пространства	VEGF
Повышение подвижности и пролиферативной активности других клеток	Стимуляция пролиферации и подвижности множества клеток. Регенерация эпидермиса и других мезенхимальных клеток	Трансформирующий фактор роста альфа (TGF-α ⁵)
Стимуляция ангиогенеза	Участие в восстановлении сосудистой основы, в том числе в реабсорбции лишних капилляров	<ul style="list-style-type: none"> bFGF. VEGF. Фактор некроза опухоли (TNF-α⁶)
Образование грануляционной ткани во время пролиферации	Увеличение количества грануляционной ткани в полости раны	Инсулиноподобный фактор роста (IGF ⁷)
Окончательная эпителизация	Восстановление эпителиального барьера	IGF
Фибробласты. Описание		Комментарии
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Провоспалительное	Стимуляция развития нейтрофилов	Интерлейкин-1 (IL-1) — усиливает воспалительный ответ, стимулируя синтез себя самого (IL-1) и интерлейкина-6 (IL-6)
Направленная миграция	Ответ на aFGF и bFGF	
Одновременно сборщики и компоненты грануляционной ткани	<ul style="list-style-type: none"> Синтез эластина и гликозаминогликанов. Находящиеся на поверхности клетки адгезивные гликопротеины прикрепляют фибробласты к другим клеткам и белкам ВКМ 	Фактор роста соединительной ткани (CTGF) [11, 12]
Фенотипические изменения	Во время поздней стадии пролиферации фибробласты превращаются в миофибробласты для облегчения сближения краев раны [13–15]	Дифференцировку инициирует трансформирующий фактор роста бета (TGF-β)
Синтез коллагена	Образование коллагенового матрикса	Синтез фибрина и фибронектина
Привлечение других ключевых клеток	<ul style="list-style-type: none"> Эндотелиальные клетки. Кератиноциты [16] 	<i>In vitro</i> активированные макрофаги индуцируют фактор роста кератиноцитов (KGF ⁸)
Эпителизация	Регуляция эпителизации и обеспечение миграции клеток	Фактор роста кератиноцитов 2 (KGF-2)
Дифференцировка в миофибробласты	Подвижность и пролиферативная активность клеток эпидермиса для восстановления полноценной кожи	KGF
Стягивание рубца	Миофибробласты стягивают новообразованные грануляции/рубцовую ткань	Актин
Образование грануляционной ткани и ремоделирование	<ul style="list-style-type: none"> Ремоделирование ВКМ. Ингибирование матриксных металлопротеиназ в ткани 	<ul style="list-style-type: none"> Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1). TGF-β

¹ aFGF — acidic Fibroblast Growth Factor. — Примеч. ред.² VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor. — Примеч. ред.³ bFGF — basic Fibroblast Growth Factor. — Примеч. ред.⁴ PDGF — Platelet-Derived Growth Factor. — Примеч. ред.⁵ TGF — Transforming Growth Factor. — Примеч. ред.⁶ TNF — Tumor Necrosis Factor. — Примеч. ред.⁷ IGF — Insulin-like Growth Factor. — Примеч. ред.⁸ KGF — Keratinocyte Growth Factor. — Примеч. ред.

Продолжение табл. 2.1

Кератиноциты		Комментарии
Описание: базальные клетки = базальные кератиноциты		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Продолжительность жизни		
Появление в месте повреждения спустя несколько часов	Миграция через раневую поверхность в пространство между дермой дна раны и фибриновым сгустком	Облегчается за счет специфических протеаз (например, коллагеназы эпидермальных клеток, разрушающей ВКМ) [17–19]
Повышение привлечения кератиноцитов	Стимуляция кератиноцитов и их пролиферации в очаге поражения	IL-6
Синтез витамина D ₃	Ключевое звено в синтезе противомикробных пептидов	Единственный вид клеток в организме, которые способны производить обе реакции гидроксирования, необходимые для активации D ₃
Образование волосных фолликулов <i>de novo</i>	Могут участвовать в образовании волосных фолликулов	Продолжающаяся пролиферация кератиноцитов в участках скопления стволовых клеток эпидермиса
Привлечение макрофагов	Миграция к макрофагам и взаимодействие с ними	Цитокины, хемокины, интерлейкины, факторы роста [20, 21]
Миграция и пролиферация	Взаимодействие с макрофагами	Активация рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) на кератиноцитах Продуцируемый макрофагами эпидермальный фактор роста (EGF ⁹)
Неоангиогенез		Синтез фактора роста эндотелия сосудов: ↑ VEGF опосредованно вызывает выделение макрофагами TNF-α и TGF-β [22]
Макрофаги		Комментарии
Описание: • мононуклеарные фагоциты; • непрерывно созревают из моноцитов [5, 23]		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Ранний иммунный ответ	Активируется при репликации бактерий Связывание бактериальных компонентов мембранными белками, например толл-подобным рецептором 4 (TLR4, CD284), и высвобождение провоспалительных цитокинов [24]	Высвобождение IL-1β, IL-6, TNF-α [17]
Фагоцитоз	<ul style="list-style-type: none"> Связывание бактериальных компонентов. Связывание иммуноглобулинов [24] 	Наличие патогенов, апоптозирующих клеток (в том числе нейтрофилов) [4]
Очищение полости раны	<ul style="list-style-type: none"> Удаление поврежденных сосудов, умерших клеток и ВКМ. Провоспалительный эффект 	<ul style="list-style-type: none"> Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Выделяемые макрофагами ферменты, в том числе коллагеназа и эластаза
Привлечение других клеток	Необходимо для появления ангиобластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов в ране	Цитокины, хемокины, фибронектин, IL-1, интерферон-γ (INF-γ), TNF-α и факторы роста, в том числе PDGF, TGF-β, EGF и IGF [16]
Воспаление	<ul style="list-style-type: none"> Основную роль играют активированные макрофаги. Стимуляция транскрипции матриксных металлопротеиназ и синтеза оксида азота (NO). TNF-α индуцирует транскрипцию матриксных металлопротеиназ и стимулирует синтез NO. В норме воспаление способствует закрытию раны, но также фиброзу и формированию рубца [5] 	<ul style="list-style-type: none"> IL-1β. IL-6. TNF-α [17]
Пластичность клеток	Смена субпопуляций с различными функциями в зависимости от поступающих стимулов [25]	Бактерии, чувство кворума, среда в ране [25]


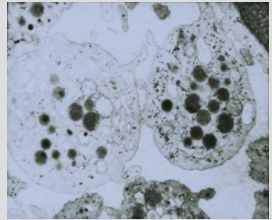
⁹ EGF — Epidermal Growth Factor. — Примеч. ред.

Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Координация неангиогенеза	Образование новых сосудов в полости раны и прилежащих тканях	Стимуляция синтеза VEGF кератиноцитами [22]
Стимуляция образования и упорядочивания матрикса	Первоначально в ране откладывается коллаген III типа; однако макрофаги становятся ключевым звеном во всех следующих событиях. <ul style="list-style-type: none"> Выделение ферментов коллагеназы и эластазы, расщепляющих ВКМ. Выделение провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-1 и INF-γ. Синтез факторов роста TGF-β, EGF, PDGF. Продукция простагландина E2 (PGE2) 	<ul style="list-style-type: none"> Факторы роста. TGF-β1 и TGF-β2 обладают провоспалительным действием, а TGF-β3 способствует заживлению ран без рубцов [26]
Ремоделирование	<ul style="list-style-type: none"> Эпителизация начинается с первого дня! Активированные макрофаги стимулируют миграцию ключевых клеток (кератиноцитов, эндотелиоцитов и эпителиоцитов) за счет выделения протеаз, избирательно расщепляющих ВКМ [27] 	<ul style="list-style-type: none"> Секреция коллагеназ. Секреция литических ферментов TGF-β
Тромбоциты		Комментарии
Описание: <ul style="list-style-type: none"> безъядерные фрагменты клеток; синтез контролируют IL-3, 6 и 11, а также тромбопоэтин; циркулируют в неактивной форме; после стимуляции претерпевают значительные изменения формы, а на их поверхности появляются рецепторы факторов свертывания, что позволяет тромбоцитам связываться друг с другом и с субэндотелием 		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Немедленное поступление в очаг поражения	Выделение протромбина и тромбина для связывания циркулирующего свободного фибрина (образующегося в печени)	<ul style="list-style-type: none"> Изменение формы тромбоцитов. Изменения клеточных рецепторов — на поверхности тромбоцитов появляются рецепторы к фибрину и факторам свертывания, в частности к фактору фон Виллебранда (фактор VIII)
Поступление в очаг поражения через несколько часов	Миграция через раневую поверхность в пространство между дермой и фибриновым сгустком	Стимулируется выделением специфических протеаз (например, коллагеназы, которая выделяется эпидермальными клетками и разрушает ВКМ) [17–19]
Стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, макрофагов и фибробластов	Привлечение макрофагов в очаг повреждения для сдерживания и удаления патогенов	PDGF Трансформирующие факторы роста (TGF- β 1 и TGF- β 2, выделяемые тромбоцитами)
Задержка формирования сосудов до момента стабилизации тромба и очищения полости раны	Ингибирование ангиогенеза	Эндостатин [28]
Пролиферация	Синтез и ремоделирование ВКМ	Трансформирующие факторы роста (TGF- β 1 и TGF- β 2, выделяемые тромбоцитами)
Повышение подвижности эпидермальных клеток	Важно в фазы неангиогенеза и пролиферации для восстановления эпидермального барьера	Трансформирующие факторы роста (TGF- β 1 и TGF- β 2, выделяемые тромбоцитами)
Значимый источник факторов роста	<ul style="list-style-type: none"> PDGF. TGF-β1 и TGF-β2. KGF. EGF. IGF 	
Полиморфно-ядерные нейтрофилы		Комментарии
Описание: <ul style="list-style-type: none"> нейтрофилы — специализирующиеся на фагоцитозе клетки, роль которых недооценена [4] 		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Короткая продолжительность жизни	Живут менее 24 ч [4, 31]	Мигрируют в интерстициальное пространство из капилляров под действием хемокинов [29]


Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Направленная миграция	<ul style="list-style-type: none"> • Ответ на инфицирование. • ↑ адгезивных свойств. • ↑ подвижности. • ↑ хемотаксиса 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ проницаемости капилляров. • Местное выделение простагландинов. • Наличие хемоаттрактантов (комплемент, IL-1, TNF-α, TGF-β, тромбоциты) [30–34]
Привлечение первых иммунокомпетентных клеток в фибриновый сгусток	Миграция в свежую рану и апоптоз через небольшой промежуток времени	Выделение цитокинов [35, 36]
Фагоцитоз	<ul style="list-style-type: none"> • Образование свободных радикалов. • Удаление некротических масс, бактерий, инородных тел 	<ul style="list-style-type: none"> • Выделение радикалов кислорода, в том числе H_2O_2, O_2^-, OH^-. • Супероксидаза, никотинамидадениндинуклеотид (NADH) [29, 37–43]. • NO
Захват	<ul style="list-style-type: none"> • Захват бактерий для фагоцитирования макрофагами. • Нейтрофильные внеклеточные ловушки из ДНК содержат деконденсированный хроматин, связанные гистоны, белки азурофильных гранул и цитозоля [44, 45] 	ДНК-содержащие нейтрофильные внеклеточные ловушки [45]
Лизис патогенов	Главный источник протеаз	Выделение протеаз
<ul style="list-style-type: none"> • Привлечение других ключевых фагоцитов. • Разрешение воспаления 	<ul style="list-style-type: none"> • Привлечение и активная стимуляция макрофагов [46]. • Фактически последняя стадия дифференцировки нейтрофилов — индуцированный апоптоз, распознаваемый фагоцитами/макрофагами, что облегчает удаление патогенов, а также стимулирует активацию эндотелия, прогрессирование воспаления и в итоге его разрешение [47–50] 	<ul style="list-style-type: none"> • Апоптоз (запрограммированная гибель клетки) нейтрофилов [49–51]. • TNF-α (кахектин)

Краткое описание основных клеток, принимающих участие в каскадах клеточных и неклеточных процессов заживления ран, их функций, механизмов действия и сигнальных систем.

Таблица 2.2. Фазы заживления ран

Клиническая картина	Норма	Основной тип клеток/ткани
Гемостаз (<1 ч) 	<ul style="list-style-type: none"> • Клеточная активность. • Тромбообразование: <ul style="list-style-type: none"> ◇ остановка кровотечения; ◇ ограничение патогенов; ◇ начало привлечения фагоцитов 	Тромбоцит 
Сосудистые события	<ul style="list-style-type: none"> • Транзиторное сужение артериол. • Транспорт фибрина из печени. • ↑ проницаемости сосудов после остановки кровотечения для обеспечения проникновения других ключевых клеток (в том числе нейтрофилов и макрофагов) в интерстициальное пространство 	
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> • Приток нейтрофилов. • Агрегация тромбоцитов с коллагеном. • Выделение тромбоцитарных α-гранул и плотных телец 	
Клеточные сигналы	<ul style="list-style-type: none"> • Каскад свертывания крови: адгезивный фактор фон Виллебранда (гликопротеин) связывает фактор VIII, который инициирует формирование тромба за счет конверсии протромбина в тромбин. • Выделение из тромбоцитов TGF-β1 и TGF-β2, которые стимулируют хемотаксис фибробластов и макрофагов. • ↑ выделения IL-1 антигенпредставляющими клетками, необходимыми для идентификации патогена. Повышенное выделение IL-1 антигенпредставляющими клетками (дендритными, макрофагами) и моноцитами стимулирует выделение IL-8 теми же клетками (аутокринно). Химический медиатор IL-8 привлекает нейтрофилы, а также способствует увеличению числа факторов адгезии на эндотелии 	

Клиническая картина	Норма	Основной тип клеток/ткани
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Образование тромба. • Остановка кровотечения. • Формирование фибринозной корочки. • Воспалительная реакция и отек вокруг раны 	
Воспаление (от 1 ч до 4 дней) 	<ul style="list-style-type: none"> • Реактивный хемотаксис/поглощение: <ul style="list-style-type: none"> ✦ остановка повреждения; ✦ вовлечение в процесс иммунной системы; ✦ ↑ кровотока в очаге поражения; ✦ инициирование процессов заживления 	Макрофаг (активированный) 
Сосудистые события	<ul style="list-style-type: none"> • Вазодилатация. • ↑ проницаемости. • Стаз 	
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> • Миграция и накопление лейкоцитов, полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов. • ↑ проницаемости ткани. • ↑ числа нейтрофилов. • ↑ числа макрофагов 	
Клеточные сигналы	<ul style="list-style-type: none"> • Высвобождение α-гранул тромбоцитов, содержащих PDGF, TGF-β, IGF-1, фибронектин, фибриноген, тромбоспондин, фактор фон Виллебранда. • Высвобождение плотных телец тромбоцитов, содержащих вазоактивные амины, серотонин. • IL-1 (продуцируют макрофаги). • Активация В-лимфоцитов (приобретенный иммунитет/клетки памяти): <ul style="list-style-type: none"> ✦ ↑ клональной экспансии, свойственной В-лимфоцитам; ✦ ↑ перемещения клеток из кровотока в ткани; ✦ ↑ экспрессии молекул адгезии на эндотелии, что позволяет нейтрофилам прикрепляться к нему около места повреждения; ✦ ↑ температуры тела за счет действия на гипоталамус — «эндогенный пироген». • Стимуляция продукции INF-γ (вырабатывают Т-хелперы 1/нейтрофилы врожденной иммунной системы): <ul style="list-style-type: none"> ✦ ↑ «агрессивности» макрофагов с усилением фагоцитоза; ✦ ↑ идентификации/презентации антигенов антигенпредставляющими клетками; ✦ ↑ фагоцитарной активности макрофагов; ✦ ингибирование фибробластов и синтеза ВКМ 	Макрофаг (активированный)
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Покраснение, эритема (<i>rubor</i>). • Припухлость, отек (<i>tumor</i>). • Повышение местной температуры и температуры тела (<i>calor</i>). • Боль (<i>dolor</i>) 	
Пролиферация (4–12 дней). Внеклеточный матрикс 	Завершено восстановление на 80% ламинина. <ul style="list-style-type: none"> • Анатомический покров. • Внеклеточный матрикс. • Эндотелий. • Создание нового эпителиального барьера. • Основной белок базальной пластинки (один из слоев базальной мембраны). • Семейство гликопротеинов, неотъемлемая часть белкового матрикса — скаффолда. • Образует бесформенные сети с коллагеном IV типа, энтактином, фибронектином, перлеканом. • Связывается с клеточными мембранами, способствует дифференцировке и прикреплению клеток. • Специфическая пептидная последовательность стимулирует адгезию эндотелиальных клеток [52] 	<ul style="list-style-type: none"> • Внеклеточный матрикс. • Превращение фибробластов в миофибробласты. • Эпителиальные клетки. • Макрофаги с противовоспалительными свойствами (M2)
Сосудистые события	<ul style="list-style-type: none"> • Пролиферация новых мелких кровеносных сосудов. • Пролиферация новообразованного ВКМ и клеток эпидермиса 	

Клиническая картина	Норма	Основной тип клеток/ткани
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ митотической активности клеток (деление клеток) в базальном слое эпителия. • Пролiferация фибробластов и эндотелия сосудов. • Синтез протеогликанов, коллагена и в итоге ВКМ (фибронектин и ламинин) 	
Клеточные сигналы	<ul style="list-style-type: none"> • VEGF стимулирует ангиогенез (в основном через рецепторы VEGFR-2). • Пролiferация и подвижность эндотелиальных клеток. • Кислотный и основной факторы роста фибробластов (aFGF/bFGF) стимулируют пролиферацию фибробластов, а также васкуляризацию раны и ангиогенез. • Клетки-предшественницы эндотелиоцитов. • Факторы TGF-β1 и TGF-β2 (из тромбоцитов) необходимы для синтеза и ремоделирования ВКМ, а также играют важную роль в неоангиогенезе и повышении подвижности клеток эпидермиса, что способствует восстановлению эпидермального барьера IL-10 (продуцируют макрофаги и кератиноциты): • ↓ синтеза IL-6 (провоспалительный цитокин); • ↓ миграции нейтрофилов/лейкоцитов; • ↓ продукции цитокинов макрофагами; • подавление нейтрофилов (Т-хелперы 1, клетки врожденного иммунитета); • подавление структур главного комплекса гистосовместимости (МНС II) на антигенпредставляющих клетках (патоген уже удален, поэтому необходимость стимуляции клеток врожденного и приобретенного иммунитета отсутствует). • TNF-α (из нейтрофилов) 	
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Формирование грануляционной ткани. • Прозрачная серебристая поверхность раны (новый эпителий) 	<ul style="list-style-type: none"> • Фибробласты — миофибробласты. • Макрофаги с противовоспалительными свойствами
Созревание и ремоделирование 	<ul style="list-style-type: none"> • Стягивание. • Фибробласты дифференцируются в миофибробласты. • Миграция меланоцитов и функциональное ремоделирование/образование рубца: <ul style="list-style-type: none"> ◇ функции ткани; ◇ терморегуляция; ◇ объем движений; ◇ предотвращение рецидива 	
Сосудистые события	<ul style="list-style-type: none"> • Удаление/реабсорбция лишних капилляров 	
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> • Макрофаги секретируют коллагеназу и литические ферменты. • Фибробласты секретируют тканевые ингибиторы металлопротеиназ для подавления активности матриксных металлопротеиназ — ферментов, разрушающих ВКМ. • ↑ предела прочности на растяжение/фиброз. • Коллаген III типа замещается коллагеном I типа, обеспечивающим большую прочность 	
Клеточные сигналы	<ul style="list-style-type: none"> • Тканевые ингибиторы металлопротеиназ подавляют активность матриксных металлопротеиназ, что облегчает ремоделирование. • TGF-β1 и TGF-β2 (выделяемые тромбоцитами): <ul style="list-style-type: none"> ◇ ↑ синтеза фибробластов; ◇ синтез и ремоделирование ВКМ 	
Клинические проявления	Побледнение раны	

Выделяют следующие фазы заживления ран:

- гемостаз;
- воспаление;
- пролиферация;
- созревание;
- ремоделирование.

Для каждой фазы приведены основные клетки, участвующие в межклеточных взаимодействиях, деятельности сигнальных систем или образовании ткани. Для каждой фазы описаны сосудистые и клеточные события, клеточные сигналы и клинические проявления.

¹ МНС — Major Histocompatibility Complex. — Примеч. ред.

описаний клеточных функций. Процессы заживления ран чрезвычайно сложны и при этом изящны, так как они запускаются множеством различных способов, а за счет паракринной, аутокринной и юкстакринной регуляции восстанавливают поврежденные ткани наиболее целесообразным путем, используя находящиеся в их распоряжении средства.

Уровень активности клеток зависит от различных факторов. Четыре общепризнанных уровня активности и связанное с ними воздействие клеток на окружающую среду приведены на рис. 2.1.

Стареющие клетки (т.е. устойчивые к апоптозу, или запрограммированной гибели) нарушают нормальную дифференцировку тканей, истощают метаболические ресурсы и выделяют продукты обмена, отрицательно влияющие на среду в ране. Клетки в исходном, или спокойном, состоянии проявляют нормальную митотическую и метаболическую активность, активно реагируют на изменения в окружающей тканях и не оказывают на них негативного воздействия. Активированные клетки проявляют повышенную метаболическую активность, а в ответ


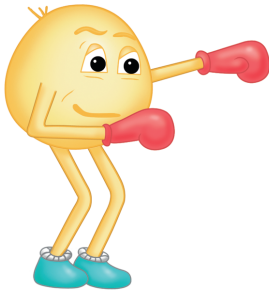
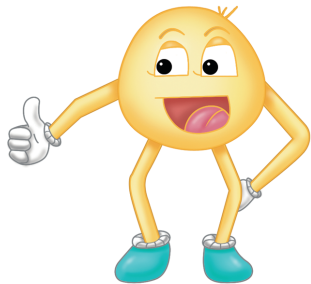
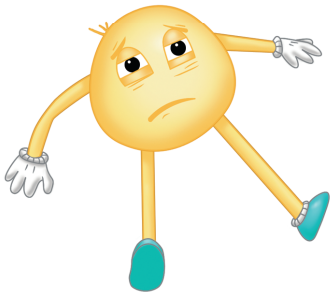
Рисунок	Числовой код	Уровень клеточной активности	Ключевые события или состояния
	2	Неконтролируемая	<p>Состояние</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не ингибируются • Не координированы с работой других клеток в ране <p>Результат</p> <ul style="list-style-type: none"> • Образование чрезмерного количества продуктов обмена • Замедленное выполнение последовательных этапов репарации • Увеличение количества некротических масс <ul style="list-style-type: none"> ✦ Образующиеся некротические массы должны удаляться макрофагами и нейтрофилами. В сравнении с апоптозом, или запрограммированной гибели клеток, при котором некротические массы не образуются ✦ Некротические массы служат источником питания для бактерий
	1	Активированная	<p>Состояние</p> <ul style="list-style-type: none"> • Должный ответ, скоординированный с работой других клеток • В ответ на повреждение или патогены (бактерии, грибки, вирусы, микроорганизмы) <p>Результат</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение обмена веществ в клетке • Запуск каскада репаративных процессов • Снижение количества некротических масс
		Исходное состояние	<p>Состояние</p> <ul style="list-style-type: none"> • Осуществляет надзор. Расположение и состояние позволяют среагировать на повреждение или патоген <p>Результат</p> <ul style="list-style-type: none"> • Активное наблюдение за окружающей средой и состоянием соседних клеток • Митотическая активность в норме
	-1	Стареющая	<p>Состояние</p> <ul style="list-style-type: none"> • Маловосприимчива • Не отвечает на раздражение адекватным ответом • Появляются в долго не заживающих или хронических ранах <p>Результат</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повреждение рецепторов на поверхности клетки, секреторной функции и экспрессии генов • Истощение метаболических ресурсов: стареющие клетки потребляют энергию, но не приносят пользы • Устойчива к апоптозу

Рис. 2.1. Уровни клеточной активности. На рисунке изображены различные уровни клеточной активности и соответствующие им особенности жизнедеятельности клетки. Схематичные изображения различных состояний клеток используют далее в главе для того, чтобы обозначить, соответствует ли уровень клеточной активности ситуации, а также указать возможные варианты развития событий

на появление патогена или повреждение тканей действуют целенаправленно и согласованно с другими клетками. Клетки в неконтролируемом, гиперактивированном состоянии выделяют чрезмерное количество продуктов обмена и не реагируют на торможение обратной связью, а их действия не координированы с работой других клеток. Схематичное изображение клеток при различных уровнях активности позволяет лучше различать их в нормальных и нарушенных процессах репарации. Для успешного заживления раны важен не только тип участвующих клеток, но и соответствующий уровень активности.

На рисунке 2.2 изображены процессы миграции и пролиферации клеток, а также сигнальные механизмы и сосудистые реакции, которые являются звеньями сложной и одновременно изящной цепочки событий, что в итоге приводит к заживлению ран.

2.2. ЗАЖИВЛЕНИЕ

Заживление раны протекает по одному из четырех механизмов:

- постоянное обновление клеток;
- пролиферация клеток;
- регенерация;
- фибропролиферативная реакция.

В нормальной здоровой коже происходит **постоянное обновление клеток**, т.е. ткань находится в состоянии равновесия за счет сочетания пролиферации и запрограммированного апоптоза. В кератиноцитах базального слоя постоянно происходит митоз (деление клеток), за которым следует миграция к поверхности кожи, а затем слущивание.

Пролиферацией клеток называют замещение поврежденной или утраченной ткани за счет деления оставшихся здоровых клеток. Утерянная структура не воссоздается в первоначальном виде, однако ее функции восстанавливаются практически полностью.

При полной потере структуры происходит **регенерация**. При регенерации остро возникших поврежденных происходит полное восстановление структуры и функции утраченной ткани. К регенерации способны печень, органы кроветворения, эпителий желудочно-кишечного тракта и эпидермис.

Фибропролиферативная реакция, как правило, происходит при заживлении повреждений дермы. Утраченная ткань не восстанавливается, а ее место занимает «заплатка», сохраняющая целостность кожного покрова и его функции. В тех случаях, когда воспаление препятствует заживлению, начинается образование фиброзной ткани.

В данной главе рассмотрены фазы заживления ран, клетки, принимающие в нем участие, а также механизмы, лежащие в основе процессов заживления острых и хронических ран. Схематично различные варианты заживления представлены на рис. 2.3.

Виды заживления ран

Раны можно подразделить по глубине или по типу заживления; при этом обе классификации позволяют врачам точно описать состояние и определить тактику ведения пациента. Выделяют четыре типа

заживления ран: категории 1–3 относят к ранам с поражением всей толщи кожи, а категорию 4 — к ранам с частичным поражением кожи [53, 54].

- **Категория 1.** Заживление ран категории 1, или заживление первичным натяжением, наступает при рассечении кожи во время проведения чистых хирургических вмешательств. При этом в рану не попадают бактерии, грибки или инородные тела, а потеря ткани незначительна, что позволяет безопасно свести края раны и скрепить их швом, скрепками или хирургическим клеем. Каскад свертывания крови на поверхности раны по большей части не запускается, а клеток в центре раны гибнет очень мало, поэтому фиброзная корочка не образуется. Не запускаются также сигнальные каскады, обычно активируемые при острых проникающих ранениях. Такие раны заживают упорядоченно в течение приблизительно 2 нед (рис. 2.4) [55].

- **Категория 2.** Заживление ран категории 2, или заживление отсроченным первичным натяжением, происходит в тех случаях, когда края раны свести не удается вследствие возможного инфицирования раны, наличия в ее полости продуктов распада, образования абсцесса, а также при потере значительного объема ткани (рис. 2.5).

✧ Заживление отсроченным первичным натяжением инициирует выделение множества провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Инородные вещества в ране окружают макрофаги, которые могут превращаться в эпителиоидные клетки, а вокруг них, в свою очередь, скапливаются мононуклеарные лейкоциты. Слои мононуклеаров можно сравнить с гладкими слоями перламутра, которыми моллюск покрывает песчинку, превращая ее в жемчужину. Данный процесс приводит к образованию гранулемы, в центре которой находится патоген или инородное тело, а его окружают ткани организма-хозяина. В ранах данной категории воспалительный ответ сильнее и сопровождается усиленным образованием грануляционной ткани [55].

✧ Часто такие раны подлежат отсроченному хирургическому закрытию после удаления гранулемы, абсцесса или некротических масс. Первичное закрытие таких ран хирургическим путем возможно после курса вакуум-терапии (воздействие на рану отрицательным давлением). После того как рана будет готова к закрытию и сведению краев, производят хирургическое лечение, например наложение шва, пересадку кожи или пластику кожным лоскутом. При недостаточном **аутолизе** (очищении раны силами самого организма) может развиваться хроническое воспаление, и при отсутствии необходимого хирургического вмешательства на месте раны образуется выраженный рубец.

- **Категория 3.** Заживление ран категории 3, или заживление вторичным натяжением, полностью за счет последовательных процессов воспаления, образования грануляций и эпителизации. При закрытии раны без хирургического вмешательства важную роль играют стягивающие ее края миофибробласты. Миофибробласты обладают свойствами

	НЕПОВРЕЖДЕННАЯ КОЖА	ПОВРЕЖДЕНИЕ, ОСТРАЯ ФАЗА	ГЕМОСТАЗ	ВОСПАЛЕНИЕ	
				Уничтожение/сдерживание патогенов	
КЛЮЧЕВЫЕ КЛЕТКИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	Эпителий/Эпидермис				
	Тромбоцит	<ul style="list-style-type: none"> ТSLP Интерлейкин-1 PDGF VEGF (↑сосудистой проницаемости) 	PDGF		
	Нейтрофил	<ul style="list-style-type: none"> ТGF-β (из Т-хелперов 1/NK-клеток) 	<ul style="list-style-type: none"> PDGF Протромбин Δ Активированный тромбоцит Мукополисахарид Дегрануляция Адгезия к волокнам коллагена АДФ, серотонин, тромбоксан 2 		
	Макрофаг	<ul style="list-style-type: none"> Первые два дня преобладают полиморфно-ядерные нейтрофилы Апоптоз 	<ul style="list-style-type: none"> Свободные радикалы H₂O₂ OH⁻ O₂⁻ 	<ul style="list-style-type: none"> Кровь, образование моноцитов (в селезенке) 	
	Кератиноциты	Поврежденные кератиноциты привлекают макрофаги M0	<ul style="list-style-type: none"> M0 Интерлейкин-1 Интерлейкин-6 ФНО-α 		<ul style="list-style-type: none"> Преобладают; стимулируются гипоксией, усиливают ангиогенез M0 (M1) Активируются: <ul style="list-style-type: none"> Интерфероном TLR4 (компоненты бактерий) ↑NO, ↑H₂O ⇒Интерлейкины 6, 1β ↑↑↑ФНО-α [13]
	Фибробласты/Фиброциты	<ul style="list-style-type: none"> ↑ митозов Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) важен для: <ul style="list-style-type: none"> миграции Т-клеток активации антигенпредставляющих клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Фибрин Коллаген III типа Фибронектин 		<ul style="list-style-type: none"> Образование грануляционной ткани (2–5-й день) Недоразвитая ткань Временный внеклеточный матрикс <ul style="list-style-type: none"> Фибронектин Эластин Коллаген Гликопротеины Гликозаминогликаны Протеогликаны Гиалуроновая кислота ⇒ миграция клеток в гидратированный матрикс
	Эндотелий	Разрыв клеточных мембран	<ul style="list-style-type: none"> Секреция фактора фон Виллебранда Вазоконстрикция/спазм при прямом повреждении и боли 		<ul style="list-style-type: none"> Вазодилатация ↑ проницаемости
	Здоровый внеклеточный матрикс	Дегградация	Дегградация	Дегградация	Дегградация
			<ul style="list-style-type: none"> Протеазы/коллагеназы (из эпидермальных клеток) 	<ul style="list-style-type: none"> ФНО-α из M0 ↑ подвижности ключевых клеток ↑ выживаемости ↑ деление [25] Протеазы (из полиморфно-ядерных нейтрофилов) 	<ul style="list-style-type: none"> Выделение/активация матриксных металлопротеиназ из внеклеточного матрикса ↑ активации матриксных металлопротеиназ
	Время	0	1–10 мин	6–12 ч	1–7 дней

Рис. 2.2. Клеточная миграция, пролиферация и сигнальные механизмы в процессах заживления ран. На схеме представлены клеточные и неклеточные участники процессов заживления ран. По горизонтальной оси расположены фазы заживления, а по вертикальной —

ВОСПАЛЕНИЕ		ПРОЛИФЕРАЦИЯ		ИЗМЕНЕНИЕ/РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ	
Очищение полости раны	Неоангиогенез				
		<ul style="list-style-type: none"> • Ангиогенез • Отложение коллагена • Образование грануляционной ткани 	<ul style="list-style-type: none"> • Эпителизация • Закрытие раны 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ прочности на растяжение • Фибробласты → миофибробласты • Ремоделирование коллагена (III тип замещается I типом) • Продукция и деградация коллагена с одинаковой скоростью 	
		<p>Эпидермис</p> <ul style="list-style-type: none"> • Инсулиноподобный фактор роста (IGF), ↑ грануляционной ткани в полости/на дне раны • bFGF (устранение избытка капилляров) 			
		<p>Тромбоцит</p> <ul style="list-style-type: none"> • TGF-β1 и TGF-β2 (синтез и ремоделирование внеклеточного матрикса) 		<p>Тромбоцит</p>	
		<p>Нейтрофил</p> <p>апоптоз</p> <p>поглощение полиморфно-ядерных нейтрофилов</p>			
		<p>Макрофаг</p> <ul style="list-style-type: none"> • VEGF • TGFβ • ФНО-α <p>Стимуляция?</p>		<p>Макрофаг</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GMSF) • Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) • Разрушение внеклеточного матрикса, стимуляция миграции клеток, удаление некротических масс • Коллагеназа • Эластаза • Матриксные металлопротеиназы 		<p>Противовоспалительный M2</p> <ul style="list-style-type: none"> • PgE₂ (простагландин) increases angiogenesis • EGF • EGF HB [28-32] • TGF-α • ↑ ФНО-α [15] • TGFβ (активированные внеклеточным матриксом матриксные металлопротеиназы) • Интерлейкин-1 • Интерлейкин-6 		<p>Противовоспалительный M2</p>	
		<p>Кератиноциты</p> <ul style="list-style-type: none"> • VEGF • Плацентарный фактор роста 		<p>Кератиноциты</p>	
		<p>Фибробласты</p> <ul style="list-style-type: none"> • ~3 дня после повреждения • Фибронектин 		<p>Фибробласты</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTGF [60, 70] • Эластин • Гликозаминогликаны 	
		<p>Эндотелий</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вазодилатация • Хемоаттрактант – фибронектин • Рост и пролиферация эндотелия стимулируют гипоксия и повышенная концентрация молочной кислоты 		<p>Эндотелий</p> <ul style="list-style-type: none"> • Привлечение эндотелиальных клеток-предшественниц • ↑ выживаемости (65-67) • ↑ митозов • FGF (кислотный фактор роста фибробластов) 	
		<p>Деградация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Коллагеназа • Эластаза • Матриксные металлопротеиназы: цинк-зависимые ферменты разрушают базальную мембрану внеклеточного матрикса, обеспечивая миграцию и пролиферацию клеток, ангиогенез 			
		<p>Восстановление</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фибронектин и коллаген из фибробластов • При ↓ гипоксии и лактата в ране стимулирующие ангиогенез факторы макрофагов M0 также ↓ 		<p>Восстановление</p> <ul style="list-style-type: none"> • ILGF (из эпидермальных клеток) ↑ грануляционную ткань на дне раны • TGF-β1 и TGF-β2 (из тромбоцитов и M0), синтез и ремоделирование внеклеточного матрикса • ↑ TIMP • bFGF (из эпидермальных клеток) – устранение избытка капилляров 	
		<p>Эндотелий</p> <p>Эндотелиальные клетки-предшественницы</p>		<p>Эндотелий</p> <p>Устранение избытка капилляров</p>	
		<p>Фибробласты</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTGF [56, 57] • ↑ коллаген/фибрин • KGF2 (↑ подвижности/пролиферации эпидермальных клеток) • Эпителизация костномозговыми фибробластами [59, 61] 		<p>Фибробласты</p> <ul style="list-style-type: none"> • TGF-β • Переход фибробластов в миофибробласты • Миофибробласты, привлекаемые фибронектином, прикрепляются к внеклеточному матриксу десмосомами; актин (гладкомышечная ткань) • Активация антигенпредставляющих клеток • При сокращении миофибробластов фибробласты укладывают коллаген 	
		<p>Эпителизация</p> <p>Синтез и ремоделирование</p>		<p>Эпителизация</p> <p>Дифференцировка</p>	
		<p>Эпителизация</p>		<p>Эпителизация</p>	
		<p>Положение</p>		<p>Положение</p>	
		<p>Стабилизация</p> <p>TGF-β ингибирует/деактивирует тканевые матриксные металлопротеиназы</p>		<p>Стабилизация</p>	
1-7 дней	4 дня – 2 мес	6 дней – 8 нед	2 нед – 2 года		

основные клетки. Для каждой фазы обозначены цитокины, хемокины и факторы роста, а также их функции. Направление их действия указано стрелками

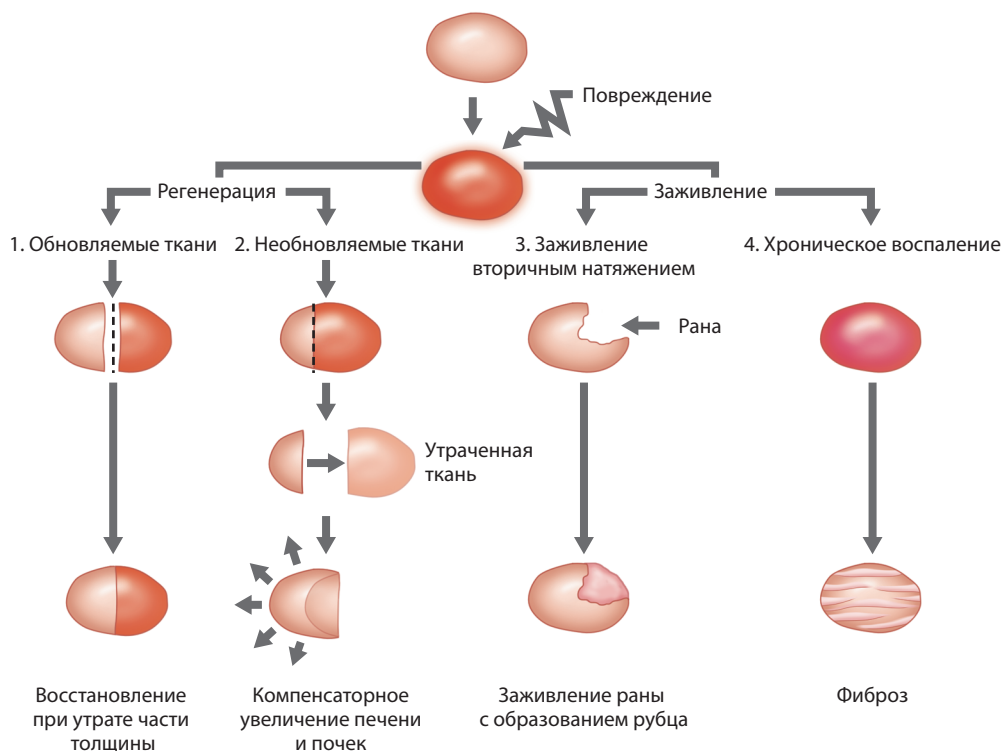


Рис. 2.3. Варианты заживления ран. При повреждении тканей организм стремится восстановить структуру и функции утраченной ткани. Существуют четыре варианта ответа организма на повреждение: регенерация, компенсаторный рост, обновление и замещение фиброзной тканью. Как правило, при невозможности своевременной регенерации эпителия или подлежащих тканей развивается хроническое воспаление

гладкой мышечной ткани и при стимуляции сокращаются, уплотняя ВКМ и сближая края кожи. Наибольшее число фибробластов в ране наблюдают приблизительно с 10-го по 21-й день после повреждения [14]. Время заживления таких ран зависит от их площади и глубины (объема) (рис. 2.6) [55].

- **Категория 4.** К ранам с частичным поражением кожи относят раны, сопровождающиеся частичной утратой эпидермиса или эпидермиса вместе с поверхностными слоями дермы (без повреждения базальной мембраны и обнажения гиподермы). В таком случае заживление происходит за счет митозов и миграции эпителиальных клеток. После таких ран кожа редко остается стянутой, так как подкожные слои не вовлечены, а грануляционная ткань не образуется или образуется в незначительных количествах (рис. 2.7) [55].

Раны также классифицируют в зависимости от глубины поражения и вовлечения подлежащих тканей. Самый поверхностный вид ран — эрозия, далее различают раны с частичным повреждением кожи и вовлечением дермы. Самые глубокие — раны с повреждением всей толщи кожи, проникающие в гиподерму. Подробно данная классификация описана в главе 1.

Обзор процесса заживления

В заживлении острых ран выделяют следующие фазы:

- гемостаз;
- воспаление;
- пролиферация;
- ремоделирование.

Фазу воспаления, в свою очередь, разделяют на три пересекающихся процесса:

- уничтожение/сдерживание патогенов;
- воспаление;
- неоангиогенез.

На рисунках 2.8–2.14 описаны фазы течения раневого процесса с четырех основных ракурсов:

- сосудистые события;
- клеточные события;
- клеточные сигналы;
- клинические проявления.

На рисунках 2.8, 2.9 изображена здоровая кожа до повреждения, на рис. 2.10 представлен процесс гемостаза, на рис. 2.11–2.13 — воспаление, а на рис. 2.14–2.16 — пролиферация. Взаимосвязи перечисленных событий сложны и одновременно изящны. Подробно описывается каждая из четырех стадий заживления раны и их взаимосвязь при нормальном течении раневого процесса.

- **Сосудистые события** включают гемостаз, переходящий сосудистый спазм, рассасывание поврежденных сосудов и переход к дифференцировке, миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, т.е. неоангиогенезу.
- **Клеточные события** включают направленную миграцию и накопление необходимых для заживления раны клеток (например, нейтрофилов и макрофагов) в очаге поражения [5]. Поразительная черта некоторых клеток — их способность изменять фенотип и функцию в зависимости от фазы заживления и поступающих стимулов, таких как присутствие цитокинов и хемокинов или активация ВКМ [5].

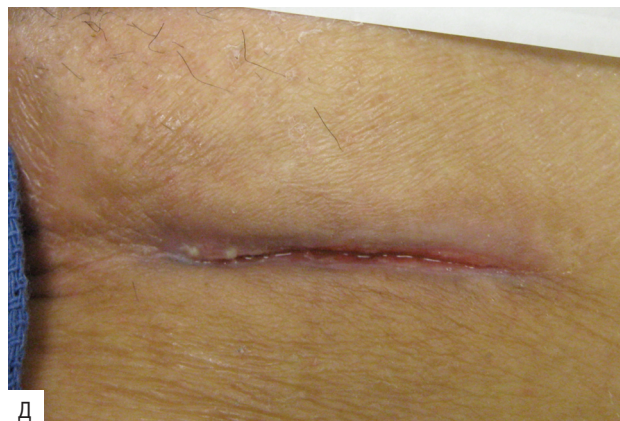
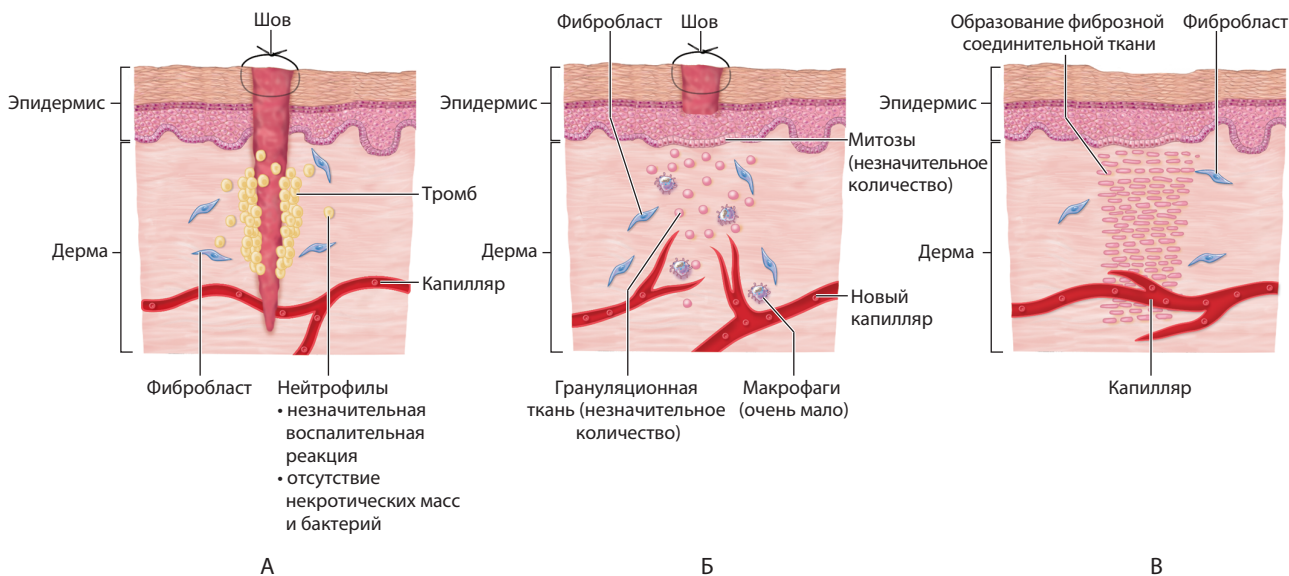


Рис. 2.4. Заживление первичным натяжением. При разрезе возникает только локальное повреждение: базальная мембрана эпителия практически не затронута; погибает незначительное количество клеток эпителиальной и соединительной ткани. Регенерация эпителия преобладает над фиброзом. Образуется небольшой рубец — незначительное сокращение раны. Происходит незначительное сокращение раны. Заполнение узкой полости разреза: сначала фибрин и кровяные сгустки; быстрое появление грануляций; образование нового эпителия. А–В — на трех последовательных рисунках изображена реакция ткани на разрез. За счет сведения краев разрыва швом достигают регенерацию эпителия. А — 24 ч, шов: небольшое натяжение; сближает края раны. Б — 3–7 дней. В — недели: шов отсутствует; незначительный рубец. Г — после рассечения кожи при оперативном вмешательстве накладывают шов, что позволяет свести края раны и обеспечить заживление первичным натяжением (заполнение дефекта за счет новообразованного эпителия) с образованием незначительного рубца. Д — рана в паховой области, в левой части наблюдают признаки заживления первичным натяжением, т.е. заполнение дефекта новообразованным эпителием. В правой же части края разошлись из-за большого количества раневого отделяемого. Расхождение краев раны более чем на 1 см называют несостоятельностью кожного шва



Рис. 2.5. Заживление отсроченным первичным натяжением. Обширные раны можно частично закрыть первичными швами, в данном случае — разгрузочным швом. Такую методику применяют в тех случаях, когда при сближении краев раны возникает чрезмерное натяжение кожи и подкожной ткани рядом с ними, а также когда нельзя исключить инфицирование раны и необходимость дренирования для профилактики развития абсцесса

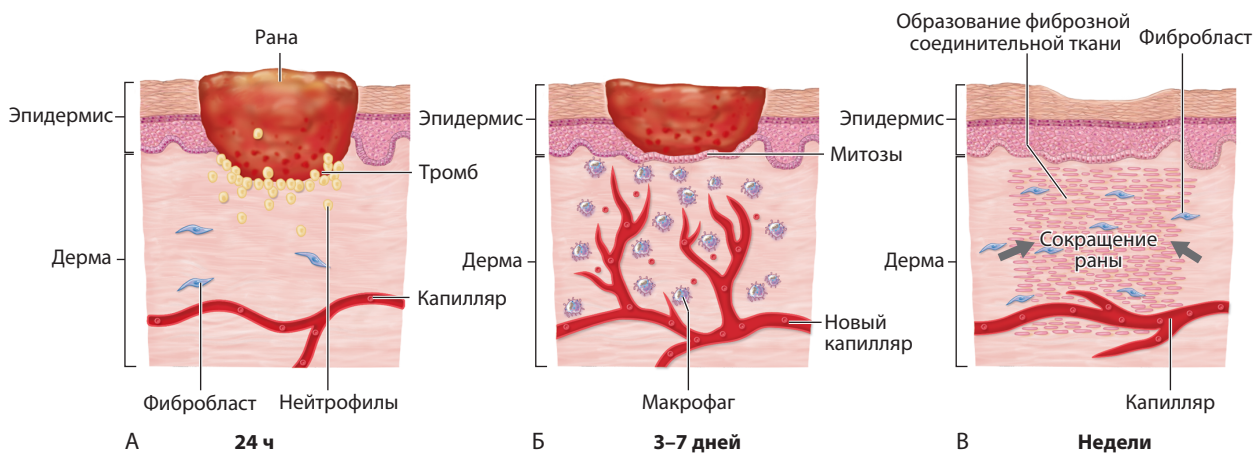


Рис. 2.6. Заживление вторичным натяжением. При утрате большого количества ткани или сильном инфицировании раны сложность процессов восстановления существенно возрастает, о чем свидетельствуют устойчивое воспаление и обилие грануляционной ткани. А–В — данные процессы отображены на трех последовательных рисунках; на них также изображено сокращение раны за счет миофибробластов. А — операционная рана с разошедшимися краями на медиальной поверхности бедра через 24 ч после промывания и дренирования. Воспалительная фаза заживления. Б — та же рана 2 нед спустя. Фаза пролиферации, по всей полости раны имеются грануляции. В — за 2 нед рана значительно уменьшилась. Разрез на голени зажил и находится в фазе ремоделирования. Рана заживает вторичным натяжением без дополнительных хирургических вмешательств



Рис. 2.7. Заживление ран с частичным повреждением кожи. По краям раны происходит реэпителизация, а у нижнего края образовался «островок эпителия», что свидетельствует о миграции клеток в эту область не из краев раны, а из волосяного фолликула, что часто наблюдается при заживлении ран с частичным повреждением кожи

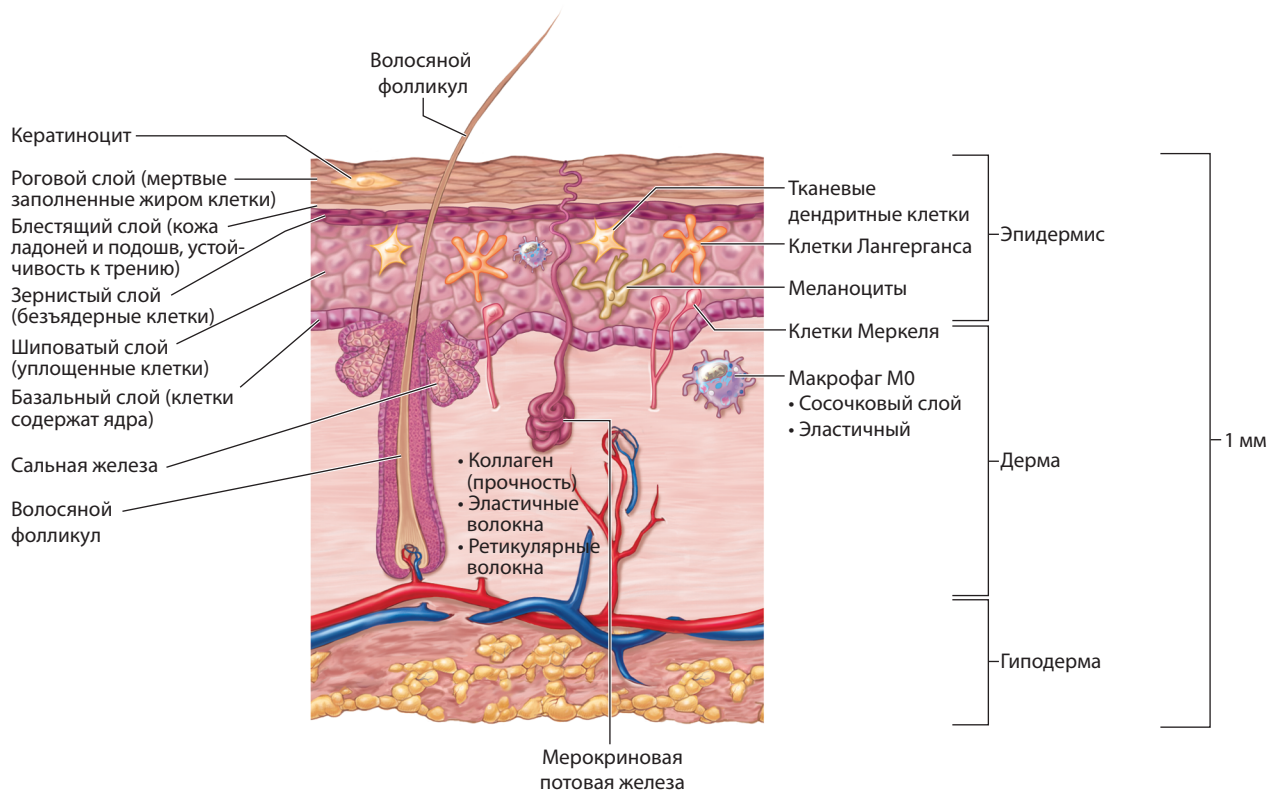
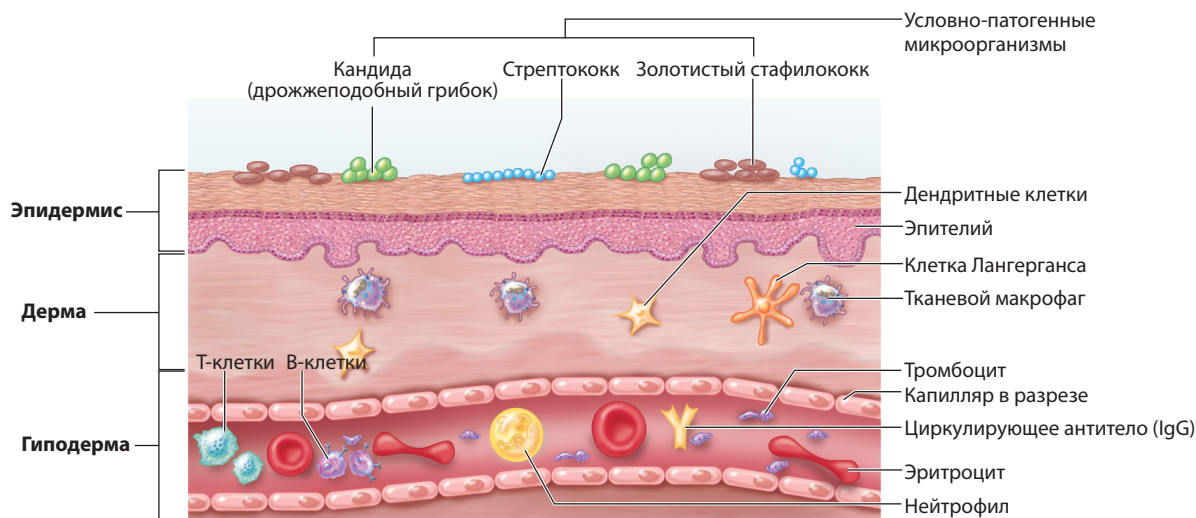
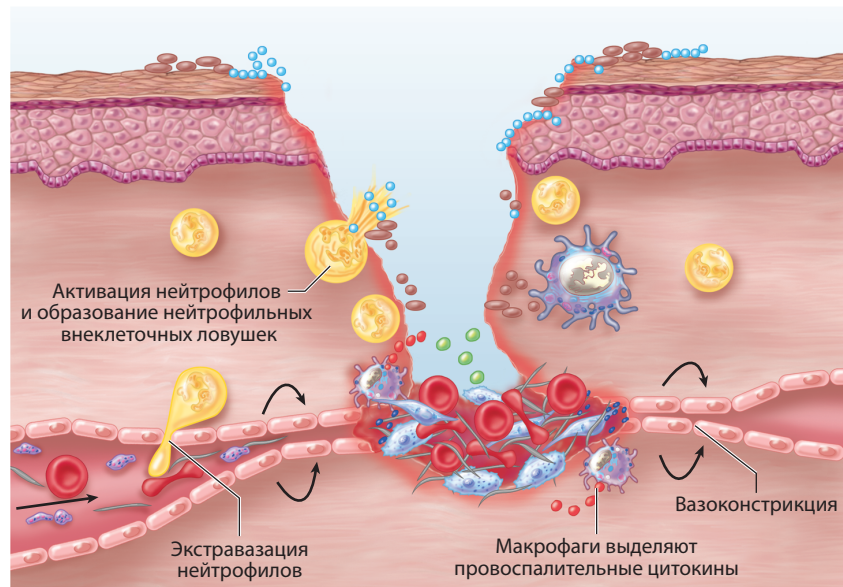


Рис. 2.8. Нормальная здоровая и неповрежденная кожа. Указаны слои эпидермиса, дермы и гиподермы, а также основные клетки, характерные для каждого слоя кожи



Ключ	Клетка	Макрофаги	НК-клетки	Тромбоциты	Эритроциты	Полиморфно-ядерные нейтрофилы
	Состояние	Исходное	Исходное	Исходное	Исходное	Исходное

Рис. 2.9. Состояние кожи до повреждения. Клетки иммунной системы кожи постоянно находятся в борьбе с поступающими из окружающей среды патогенами, а при повреждении кожи их активность возрастает



Ключ	Клетка	Макрофаги	НК-клетки	Тромбоциты	Эритроциты	Полиморфно-ядерные нейтрофилы
	Состояние	Активированы M1	Активированы	Активированы	Активированы	Активированы

А



Б

Рис. 2.10. Гемостаз. А. Гемостаз — это первая фаза заживления ран, характеризующаяся сужением поврежденного сосуда, за которым следует расширение сосудов в окружающих рану тканях. Происходит агрегация тромбоцитов, и они, соединяясь с фибрином, образуют тромб. В ране тромбоциты выделяют медиаторы, способствующие агрегации самих тромбоцитов и росту тканей, необходимых для заживления. В дерме и эпидермисе накапливаются полиморфно-ядерные нейтрофилы и макрофаги, уничтожающие патогены (коричневые на рисунке). Б. Рана после фасциотомии, гемостаз не осуществлен, о чем свидетельствует продолжающееся кровотечение в области нижнего края раны

25. Stout R.D., Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments // *J. Leukoc. Biol.* Sep 2004. N 76(3). P. 509–513.
26. Ocleston N.L., Fairlamb D., Hutchison J. et al. Avotermin for the improvement of scar appearance: a new pharmaceutical in a new therapeutic area // *Expert Opin. Invest. Drugs.* Aug 2009. N 18(8). P. 1231–1239.
27. Daley J.M., Brancato S.K., Thomay A.A. et al. The phenotype of murine wound macrophages // *J. Leukoc. Biol.* Jan 2010. N 87(1). P. 59–67.
28. Sanchez-Fidalgo S., Martin-Lacave I., Illanes M., Motilva V. Angiogenesis, cell proliferation and apoptosis in gastric ulcer healing. Effect of a selective cox-2 inhibitor // *Eur. J. Pharmacol.* Nov 28 2004. N 505(1–3). P. 187–194.
29. Kaplan H.B., Edelson H.S., Friedman R., Weissmann G. The roles of degranulation and superoxide anion generation in neutrophil aggregation // *Biochim. Biophys. Acta.* Sep 13 1982. N 721(1). P. 55–63.
30. Weissman I.L., Anderson D.J., Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2001. N 17. P. 387–403.
31. Rosenbauer F., Tenen D.G. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation // *Nat. Rev. Immunol.* Feb 2007. N 7(2). P. 105–117.
32. Glasser L., Fiederlein R.L. Functional differentiation of normal human neutrophils // *Blood.* Mar 1987. N 69(3). P. 937–944.
33. Zigmond S.H. Chemotaxis by polymorphonuclear leukocytes // *J. Cell. Biol.* May 1978. N 77(2). P. 269–287.
34. Snyderman R., Goetzl E.J. Molecular and cellular mechanisms of leukocyte chemotaxis // *Science.* Aug 21 1981. N 213(4510). P. 830–837.
35. Rossi F., Zatti M. Changes in the metabolic pattern of polymorphonuclear leukocytes during phagocytosis // *Br. J. Exp. Pathol.* Oct 1964. N 45. P. 548–559.
36. Kim S.Y., Weinstein D.A., Starost M.F. et al. Necrotic foci, elevated chemokines and infiltrating neutrophils in the liver of glycogen storage disease type Ia // *Journal Hepatol.* Mar 2008. N 48(3). P. 479–485.
37. Segal A.W. How neutrophils kill microbes // *Annu Rev. Immunol.* 2005. N 23. P. 197–223.
38. Segal A.W. Structure of the NADPH-oxidase: membrane components // *Immunodeficiency.* 1993. N 4(1–4). P. 167–179.
39. Segal A.W., Abo A. The biochemical basis of the NADPH oxidase of phagocytes // *Trends Biochem. Sci.* Feb 1993. N 18(2). P. 43–47.
40. Babior B.M. NADPH oxidase: an update // *Blood.* Mar 1 1999. N 93(5). P. 1464–1476.
41. Clark R.A. The human neutrophil respiratory burst oxidase // *J. Infect. Dis.* Jun 1990. N 161(6). P. 1140–1147.
42. Smith R.J., Wierenga W., Iden S.S. Characteristics of N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine as an inducer of lysosomal enzyme release from human neutrophils // *Inflammation.* Mar 1980. N 4(1). P. 73–88.
43. Babior B.M., Kipnes R.S., Curmutte J.T. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent // *J. Clin. Invest.* Mar 1973. N 52(3). P. 741–744.
44. Papayannopoulos V., Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons // *Trends Immunol.* Nov 2009. N 30(11). P. 513–521.
45. von Kockritz-Blickwede M., Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps // *J. Mol. Med. (Berl.).* Aug 2009. N 87(8). P. 775–783.
46. Leibovich S.J., Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum // *Am. J. Pathol.* Jan 1975. N 78(1). P. 71–100.
47. Haslett C., Savill J.S., Meagher L. The neutrophil // *Curr. Opin. Immunol.* Oct 1989. N 2(1). P. 10–18.
48. DeLeo F.R. Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens // *Apoptosis.* Jul 2004. N 9(4). P. 399–413.
49. Kennedy A.D., DeLeo F.R. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection // *Immunol. Res.* 2009. N 43(1–3). P. 25–61.
50. Kobayashi S.D., Braughton K.R., Whitney A.R. et al. Bacterial pathogens modulate an apoptosis differentiation program in human neutrophils // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Sep 16 2003. N 100(19). P. 10948–10953.
51. Savill J.S., Wyllie A.H., Henson J.E. et al. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages // *J. Clin. Invest.* Mar 1989. N 83(3). P. 865–875.
52. Colognato H., Yurchenco P.D. Form and function: the laminin family of heterotrimers // *Dev. Dyn.* Jun 2000. N 218(2). P. 213–234.
53. Martin J.M., Zenilman J.M., Lazarus G.S. Molecular microbiology: new dimensions for cutaneous biology and wound healing // *J. Invest. Dermatol.* 2009.
54. Hess C.T. *Wound Care.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
55. Grey J.E., Enoch S., Harding K.G. Wound assessment // *BMJ.* Feb 4 2006. N 332(7536). P. 285–288.
56. Hillyer P., Mordelet E., Flynn G., Male D. Chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules on different human endothelia: discriminating the tissue-specific functions that affect leucocyte migration // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. N 134. P. 431–441.
57. Annunziata C.C., Drake D.B., Woods J.A. et al. Technical considerations in knot construction. Part I. Continuous percutaneous and dermal suture closure // *J. Emerg. Med.* May–Jun 1997. N 15(3). P. 351–356.
58. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing // *J. Dent. Res.* Mar 2010. N 89(3). P. 219–229.
59. Schreml S., Szeimies R.M., Prantl L. et al. Wound healing in the 21st century // *J. Am. Acad. Dermatol.* Nov 2010. N 63(5). P. 866–881.
60. Al-Mulla F., Leibovich S.J., Francis I.M., Bitar M.S. Impaired TGF-beta signaling and a defect in resolution of inflammation contribute to delayed wound healing in a female rat model of type 2 diabetes // *Molecular bioSystems.* Nov 2011. N 7(11). P. 3006–3020.
61. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines // *Physiol. Reviews.* Jul 2003. N 83(3). P. 835–870.
62. Shaykhiev R., Bals R. Interactions between epithelial cells and leukocytes in immunity and tissue homeostasis // *J. Leukoc. Biol.* July 1 2007. N 82(1). P. 1–15.
63. Leibovich S.J., Ross R. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum // *Am. J. Pathol.* Jan 1975. N 78(1). P. 71–100.
64. Kim M.H., Liu W., Borjesson D.L. et al. Dynamics of neutrophil infiltration during cutaneous wound healing and infection using fluorescence imaging // *J. Invest. Dermatol.* Jul 2008. N 128(7). P. 1812–1820.
65. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S. et al. Growth factors and cytokines in wound healing // *Wound Repair Regen.* Sep–Oct 2008. N 16(5). P. 585–601.
66. Gao Z., Sasaoka T., Fujimori T. et al. Deletion of the PDGFR-beta gene affects key fibroblast functions important for wound healing // *J. Biol. Chem.* Mar 11 2005. N 280(10). P. 9375–9389.
67. Pierce G.F., Tarpley J.E., Tseng J. et al. Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds // *J. Clin. Invest.* Sep 1995. N 96(3). P. 1336–1350.

68. Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing // *N. Engl. J. Med.* Sep 2 1999. N 341(10). P. 738–746.
69. Postlethwaite A.E., Keski-Oja J., Moses H.L., Kang A/H. Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by transforming growth factor beta // *J. Exp. Med.* Jan 1 1987. N 165(1). P. 251–256.
70. Leask A., Abraham D.J. TGF-beta signaling and the fibrotic response // *FASEB J.* May 2004. N 18(7). P. 816–827.
71. Koch A.E., Volin M.V., Woods J.M. et al. Regulation of angiogenesis by C-X-C chemokines interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 in the rheumatoid joint // *Arthritis Rheum.* 2001. N 44. P. 31–40.
72. Pablos J.L., Santiago B., Galindo M. et al. Synovioyte-derived CXCL12 is displayed on endothelium and induces angiogenesis in rheumatoid arthritis // *J. Immunol.* 2003. N 170. P. 2147–2152.
73. Salcedo R., Ponce M.L., Young H.A. et al. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression // *Blood.* 2000. N 96. P 34–40.
74. Shaykhiev R., Beisswenger C., Kandler K. et al. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* Nov 2005. N 289(5). L842–848.
75. Braun S., auf dem Keller U., Steiling H., Werner S. Fibroblast growth factors in epithelial repair and cytoprotection. *Philosophical transactions of the Royal Society of London // Series B, Biological sciences.* May 29 2004. N 359(1445). P. 753–757.
76. Park H.J., Cho D.H., Kim H.J. et al. Collagen synthesis is suppressed in dermal fibroblasts by the human antimicrobial peptide LL-37 // *J. Invest. Dermatol.* 2008. N 129(4). P. 843–850.
77. Gorin Y., Block K., Hernandez J. et al. Nox4 NAD(P) H oxidase mediates hypertrophy and fibronectin expression in the diabetic kidney // *J. Biol. Chem.* Nov 25 2005. N 280(47). P. 39616–39626.
78. Krivacic K.A., Levine A.D. Extracellular matrix conditions T-cells for adhesion to tissue interstitium // *J. Immunol.* 2003. N 170. P. 5034.
79. Wang X., Waldeck H., Kao W.J. The effects of TGF-alpha, IL-1beta and PDGF on fibroblast adhesion to ECM-derived matrix and KGF gene expression // *Biomaterials.* Mar 2010. N 31(9). P. 2542–2548.
80. Carretero M., Escamez M.J., Garcia M. et al. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of human cathelicidin LL-37 // *J. Invest. Dermatol.* Jan 2008. N 128(1). P. 223–236.
81. Kobayashi S.D., Deleo F.R. An apoptosis differentiation programme in human polymorphonuclear leucocytes // *Biochem. Soc. Trans.* Jun 2004. N 32(Pt3). P. 474–476.
82. Franz M.G., Kuhn M.A., Wright T.E. et al. Use of the wound healing trajectory as an outcome determinant for acute wound healing // *Wound Repair Regen.* Nov–Dec 2000. N 8(6). P. 511–516.
83. Ng G.Y., Oakes B.W., McLean I.D. et al. The long-term biomechanical and viscoelastic performance of repairing anterior cruciate ligament after hemitranssection injury in a goat model // *Am. J. Sports Med.* Jan–Feb 1996. N. 24(1). P. 109–117.
84. Noordzij J.P., Foresman P.A., Rodeheaver G.T. Tissue adhesive wound repair revisited // *J. Emerg. Med.* Sep–Oct 1994. N 12(5). P. 645–649.
85. Van Meter B.H., Thacker J.G., Rodeheaver G.T., Edlich R.F. Some biomechanical considerations in microsutures // *Ann. Plast. Surg.* Apr 1994. N 32(4). P. 401–406.
86. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? // *J. Cell. Biol.* Sep 3 2012. N 198(5). P. 773–783.
87. Bonecchi R., Locati M., Galliera E. et al. Differential recognition and scavenging of native and truncated macrophage-derived chemokine (macrophage-derived chemokine/CC chemokine ligand 22) by the D6 decoy receptor // *J. Immunol.* Apr 15 2004. N 172(8). P. 4972–4976.
88. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization // *Trends in Immunol.* Dec 2004. N 25(12), P. 677–686.
89. Lucas T., Abraham D., Aharinejad S. Modulation of tumor associated macrophages in solid tumors // *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library.* 2008. N 13. P. 5580–5588.
90. Stout R.D., Jiang C., Matta B. et al. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in microenvironmental influences // *J. Immunol.* Jul 1 2005. N 175(1). P. 342–349.
91. Feugate J.E., Li Q., Wong L., Martins-Green M. The cxc chemokine cCAF stimulates differentiation of fibroblasts into myofibroblasts and accelerates wound closure // *J. Cell. Biol.* Jan 7 2002. N 156(1). P. 161–172.
92. Ng C.P., Hinz B., Swartz M.A. Interstitial fluid flow induces myofibroblast differentiation and collagen alignment in vitro // *J. Cell. Sci.* Oct 15 2005. N 118 (Pt 20). P. 4731–4739.
93. Niu J., Chang Z., Peng B. et al. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor-7-regulated cell migration and invasion through activation of NF-kappaB transcription factors // *J. Biol. Chem.* Mar 2 2007. N 282(9). P. 6001–6011.
94. Lazarus G.S., Cooper D.M., Knighton D.R. et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing // *Arch. Dermatol.* Apr 1994. N 130(4). P. 489–493.
95. Werdin F., Tennenhaus M., Schaller H.E., Rennekampff H.O. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds // *Eplasty.* 2009. N 9. e19.
96. Carrie Sussman B.B.-J., ed. *Wound Care: A Collaborative Practice Manual for Health Professionals.* 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
97. Sen C.K., Gordillo G.M., Roy S. et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy // *Wound Repair Regen.* Nov–Dec 2009. N 17(6). P. 763–771.
98. Nelzen O., Bergqvist D., Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study // *Eur. J. Vascular Endovascular Surgery: Official Journal of the European Society for Vascular Surgery.* May 1997. N 13(5). P. 500–508.
99. Persoon A., Heinen M.M., van der Vleuten C.J. et al. Leg ulcers: a review of their impact on daily life // *J. Clin. Nurs.* Mar 2004. N 13(3). P. 341–354.
100. de Araujo T., Valencia I., Federman D.G., Kirsner R.S. Managing the patient with venous ulcers // *Ann. Intern. Med.* Feb 18 2003. N 138(4). P. 326–334.
101. Kim M., Ashida H., Ogawa M. et al. Bacterial interactions with the host epithelium // *Cell Host & Microbe.* Jul 22 2010. N 8(1). P. 20–35.
102. Edlich R.F., Rodeheaver G.T., Thacker J.G. et al. Management of soft tissue injury // *Clin. Plast. Surg.* Apr 1977. N 4(2). P. 191–198.
103. Aepfelbacher M., Aktories K., Just I. *Bacterial Protein Toxins.* Berlin, New York: Springer, 2000.
104. Burns D.L. *Bacterial Protein Toxins.* Washington, D.C.: ASM Press, 2003.
105. Alouf J.E., Popoff M.R. *The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins.* 3rd ed. Amsterdam/Oxford: Academic, Elsevier Science [distributor], 2006.
106. An Y.H., Friedman R.J. *Handbook of Bacterial Adhesion: Principles, Methods, and Applications.* Totowa, NJ: Humana Press, 2000.

107. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // *Science*. 1999. N 284. P. 1318–1322.
108. Dykes G.A., Sampathkumar B., Korber D.R. Planktonic or biofilm growth affects survival, hydrophobicity and protein expression patterns of a pathogenic *Campylobacter jejuni* strain // *Int. J. Food Microbiol.* Dec 15 2003. N 89(1). P. 1–10.
109. James G.A., Swogger E., Wolcott R. et al. Biofilms in chronic wounds // *Wound Repair Regen.* Jan–Feb 2008. N 16(1). P. 37–44.
110. Wolcott R.D., Rumbaugh K.P., James G. et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window // *J. Wound Care.* Aug 2010. N 19(8). P. 320–328.
111. Pallen M.J., Nelson K.E., Preston G.M. *Bacterial Pathogenomics*. Washington, DC: ASM Press, 2007.
112. Ammons M.C. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care // *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery*. Jan 2010. N 5(1). P. 10–17.
113. Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms // *Lancet*. 2001. N 358. P. 135–138.
114. Valencia I.C., Kirsner R.S., Kerdel F.A. Microbiologic evaluation of skin wounds: alarming trend toward antibiotic resistance in an inpatient dermatology service during a 10-year period // *J. Am. Acad. Dermatol.* Jun 2004. N 50(6). P. 845–849.
115. Park B., Liu G.Y. Targeting the host-pathogen interface for treatment of *Staphylococcus aureus* infection // *Seminars Immunopathol.* Mar 2012. N 34(2). P. 299–315.
116. Delbridge L.M., O’Riordan M.X. Innate recognition of intracellular bacteria // *Curr. Opin. Immunol.* Feb 2007. N 19(1). P. 10–16.
117. Ratliff C.R. Wound exudate: an influential factor in healing // *Advance Nurse Pract.* Jul 2008. N 16(7). P. 32–35; quiz 36.
118. Gohel M.S., Windhaber R.A., Tarlton J.F. et al. The relationship between cytokine concentrations and wound healing in chronic venous ulceration // *J. Vascular Surg.* Nov 2008. N 48(5). P. 1272–1277.
119. Trengove N.J., Stacey M.C., MacAuley S. et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors // *Wound Repair Regen.* Nov–Dec 1999. N 7(6). P. 442–452.
120. Diegelmann R.F. Excessive neutrophils characterize chronic pressure ulcers // *Wound Repair Regen.* Nov–Dec 2003. N 11(6). P. 490–495.
121. *Worldwide Wound Management, 2009: Established and Emerging Products, Technologies and Markets in the U.S., Europe, Japan and Rest of World*. 2009.
122. Li N., Wallen N.H., Savi P. et al. Effects of a new platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, SR121566, on platelet activation, platelet-leukocyte interaction and thrombin generation // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. Sep 1998. N 9(6). P. 507–515.
123. Varon D., Jackson D.E., Shenkman B. et al. Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 serves as a costimulatory agonist receptor that modulates integrin-dependent adhesion and aggregation of human platelets // *Blood*. Jan 15 1998. N 91(2). P. 500–507.
124. Weljie A.M., Hwang P.M., Vogel H.J. Solution structures of the cytoplasmic tail complex from platelet integrin alpha IIb-beta3-subunits // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. N 99. P. 5878.
125. Gage B.F., Fihn S.D., White R.H. Management and dosing of warfarin therapy // *Am. J. Med.* Oct 15 2000. N 109(6). P. 481–488.
126. Hérault J.P., Peyrou V., Savi P. et al. Effect of SR121566A, a potent GP IIb-IIIa antagonist on platelet-mediated thrombin generation in vitro and in vivo // *Thromb. Haemost.* Feb 1998. N 79(2). P. 383–388.
127. Brem H., Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes // *J. Clin. Invest.* May 2007. N 117(5). P. 1219–1222.
128. Loots M.A., Lamme E.N., Zeegelaar J. et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds // *J. Invest. Dermatol.* Nov 1998. N 111(5). P. 850–857.
129. Tchaikovski V., Olieslagers S., Bohmer F.D., Waltenberger J. Diabetes mellitus activates signal transduction pathways resulting in vascular endothelial growth factor resistance of human monocytes // *Circulation*. Jul 14 2009. N 120(2). P. 150–159.
130. Kawano M., Komi-Kuramochi A., Asada M. et al. Comprehensive analysis of FGF and FGFR expression in skin: FGF18 is highly expressed in hair follicles and capable of inducing anagen from telogen stage hair follicles // *J. Invest. Dermatol.* May 2005. N 124(5). P. 877–885.
131. Komi-Kuramochi A., Kawano M., Oda Y. et al. Expression of fibroblast growth factors and their receptors during full-thickness skin wound healing in young and aged mice // *J. Endocrinol.* Aug 2005. N 186(2). P. 273–289.
132. Werner S., Breeden M., Hubner G. et al. Induction of keratinocyte growth factor expression is reduced and delayed during wound healing in the genetically diabetic mouse // *J. Invest. Dermatol.* Oct 1994. N 103(4). P. 469–473.
133. Genco R.J., Grossi S.G., Ho A. et al. A proposed model linking Inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections // *J. Periodontol.* Nov 2005. N 76 (11 Suppl). P. 2075–2084.
134. Wetzler C., Kampfer H., Stallmeyer B. et al. 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 // *J. Invest. Dermatol.* Aug 2000. N 115(2). P. 245–253.
135. Landau Z., David M., Aviezer D., Yayon A. Heparin-like inhibitory activity to fibroblast growth factor-2 in wound fluids of patients with chronic skin ulcers and its modulation during wound healing // *Wound Repair Regen.* Jul–Aug 2001. N 9(4). P. 323–328.
136. Stojadinovic O., Pastar I., Vukelic S. et al. Deregulation of keratinocyte differentiation and activation: a hallmark of venous ulcers // *J. Cell. Mol. Med.* Dec 2008. N 12(6B). P. 2675–2690.
137. Liu Z.J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing // *Antioxid. Redox. Signal.* Nov 2008. N 10(11). P. 1869–1882.
138. Ben-Porath I., Weinberg R.A. The signals and pathways activating cellular senescence // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* May 2005. N 37(5). P. 961–976.
139. Liao H., Zakhaleva J., Chen W. Cells and tissue interactions with glycated collagen and their relevance to delayed diabetic wound healing // *Biomaterials*. Mar 2009. N 30(9). P. 1689–1696.
140. Dalton S.J., Whiting C.V., Bailey J.R. et al. Mechanisms of chronic skin ulceration linking lactate, transforming growth factor-beta, vascular endothelial growth factor, collagen remodeling, collagen stability, and defective angiogenesis // *J. Invest. Dermatol.* Apr 2007. N 127(4). P. 958–968.
141. Chamorro C.I., Weber G., Gronberg A. et al. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* Apr 2009. N 129(4). P. 937–944.
142. Chattree V., Khanna N., Bisht V., Rao D.N. Inhibition of apoptosis, activation of NKT cell and upregulation of CD40 and CD40L mediated by M. leprae antigen(s) combined with Murabutide and Trat peptide in leprosy patients // *Mol. Cell. Biochem.* Feb 2008. N 309(1–2). P. 87–97.
143. Ayello E.A. 20 years of wound care: where we have been, where we are going // *Adv. Skin Wound Care*. Jan–Feb 2006. N 19(1). P. 28–33.

144. Brem H., Kirsner R.S., Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers // *Am. J. Surg.* Jul 2004. N 188 (1A Suppl). P. 1–8.
145. Friedberg E.H., Harrison M.B., Graham I.D. Current home care expenditures for persons with leg ulcers // *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* Jul 2002. N 29(4). P. 186–192.
146. Bennett G., Dealey C., Posnett J. The cost of pressure ulcers in the UK // *Age/Ageing.* May 2004. N 33(3). P. 230–235.
147. Heyneman C.A., Lawless-Liday C. Using hyperbaric oxygen to treat diabetic foot ulcers: safety and effectiveness // *Crit. Care Nurse.* Dec 2002. N 22(6). P. 52–60.
148. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy // *Am. J. Surg.* 2004. N 187. 65S–70S.
149. Fonder M.A., Lazarus G.S., Cowan D.A. et al. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. N 58. P. 185–206.
150. Martin J.M., Zenilman J.M., Lazarus G.S. Molecular microbiology: new dimensions for cutaneous biology and wound healing // *J. Invest. Dermatol.* 2009. N 130(1). P. 38–48.