

*Ю.К. Абаев*

**Заживление острых и хронических ран. Сообщение 2**

*Белорусский государственный медицинский университет*

В статье систематизированы основные биологические процессы заживления острых и хронических ран.

Ключевые слова: рана, острая, хроническая, заживление.

В настоящее время исследования по изучению процесса раневого заживления сфокусированы на факторах роста и возможности их использования в лечении хронических ран. Эти исследования постоянно углубляются и полученные данные уже вскоре могут быть устаревшими. Основные факторы роста и их характеристика представлены в таблице [2].

Таблица

Факторы роста и их характеристика

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Фактор роста	Молек. вес	Структура	Обнаружены	Биологический эффект	Семейство
EGF, эпидермальный фактор роста	6	Мономер	Почти все жидкости организма, тромбоциты	Митогенный для большинства эпителиальных тканей, фибробластов, эндотелиальных клеток	Семейство EGF; включает EGF, TGF- $\alpha$ , AR, VEGF, HBEGF
TGF- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста	5-20	Мономер	Макрофаги, эозинофилы	Аналогично, как и EGF, но больше потенцирует ангиогенез	
AR, амфирегулин	9,8	Мономер	Клетки рака молочной железы, кератиноциты	Митогенный для некоторых клеточных линий, ингибитор для других	
HBEGF, гепарин связывающий EGF	22	Мономер	Макрофаги	Митогенный для кератиноцитов	
TGF- $\beta$ , трансформирующий фактор роста	25	Димер	Макрофаги, лимфоциты, фибробласты, костные клетки, кератиноциты, тромбоциты	Ингибирует репликацию большинства клеток <i>in vitro</i> , включая кератиноциты, эндотелиальные клетки, лимфоциты и макрофаги; может ингибировать или стимулировать фибробласты	Семейство TGF- $\beta$ включает TGF- $\beta_{1-5}$
IGF-I, инсулиноподобный фактор роста	7,5	Мономер	Большинство тканей; фибробласты, макрофаги	Митоген для фибробластов, костных клеток, тканей нервной системы, гемопозитических, эндотелиальных клеток	Семейство IGF включает IGF-I и IGF-II. Оба имеют сходное строение и действие

PDGF, тромбоцитарно-производный фактор роста	28-35	Димер	Эндотелиальные клетки, тромбоциты, макрофаги, фибробласты	Митогенный для сосудов гладкомышечной мускулатуры	D семейство PDGF входит еще VEGF
VEGF, сосудистый эндотелиальный фактор роста	45	Димер	Клетки гипофиза	Митоген для эндотелиальных клеток, но не кератиноцитов, гладкой мускулатуры и фибробластов	
FGF, фактор роста фибробластов (кислый и основной)	16-18	Мономер	Фибробласты, астроциты, эндотелиальные, костные клетки, гладкая мускулатура	Митоген мезенхимальной ткани и ткани нервной системы	Семейство FGF включает aFGF, bFGF, KGF, FGF-5, FGF-6 Изучены только первые три
KGF, фактор роста кератиноцитов	28	Мономер	Фибробласты	Митоген для эпителиальных клеток, но не для фибробластов или эндотелиальных клеток	

Факторы роста впервые были открыты, вследствие их способности стимулировать митозы клеток в культуре без сыворотки [2, 3]. Как теперь установлено, они играют роль в клеточном делении, миграции, дифференциации, протеиновой экспрессии и продукции энзимов [24, 30, 32]. Факторы роста могут оказывать эффект на клетки-мишени в виде паракриновой, аутокриновой, интеркриновой (действуя внутри клетки которая продуцирует их) или эндокриновой манере. Почти все они являются пептидами, которые связываются с клетками-мишенями посредством высокоаффинной клеточной поверхности, на которой расположены рецепторы протеинов. Рецепторные связи обуславливают внутриклеточные реакции, которые, однако, до конца не выяснены. Многие факторы роста инициируют внутриклеточное фосфорилирование фрагментов тирозина в белок [2, 13]. Активация клеточного рецептора внутриклеточными киназами может также активировать G протеины (гуанин нуклеотидный регулятор протеинов) и, в свою очередь, активировать протеинкиназу C [13]. В свою очередь, активация протеинкиназы C может способствовать внутриклеточному притоку кальция. Конечным результатом протеиновой энзиматической активации является нарушение генной экспрессии, ответственной за белковый синтез и клеточную пролиферацию. Факторы роста потенцируют заживление ран, стимулируя ангиогенез и клеточную пролиферацию, влияя на продукцию и деградацию экстрацеллюлярного матрикса и, одновременно, являются хемоаттрактантами для лейкоцитов, моноцитов и фибробластов [13].

Имеется семь главных семейств факторов роста: эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ), инсулиноподобного фактора роста (IGF), тромбоцитопродуктивного фактора роста (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), интерлейкины (ILs) и колонии стимулирующего фактора (CSF) [2, 36].

Острые раны содержат различные факторы роста, которые играют решающую роль в исходных фазах раневого заживления. PDGF, например, высвобождаются из тромбоцитов, вскоре после тромбоза сосудов и достижения гемостаза. Процессы в начале раневого заживления отражают точный баланс между протеолитической активностью и синтезом матрикса, что приводит к не осложненному и быстрому раневому заживлению. В хронических ранах, этот баланс нарушается. Понимание нарушения равновесия факторов роста в хронических ранах может позволить использовать их в лечении данного вида ран.

Раневое заживление происходит при контролируемой репликации специализированных клеток. Жидкость, собранная из острых ран стимулирует синтез ДНК, увеличивая его в три раза, по сравнению с фибробластами, растущими в культуре без сыворотки [3]. И, наоборот, жидкость, собранная из хронических ран уменьшает синтез ДНК в культуре фибробластов. D.M. Cooper et al. [9] количественно продемонстрировали, что в хронических ранах снижен уровень PDGF, bFGF, EGF и TGF- $\beta$  в сравнении с острыми ранами. По мнению других авторов, снижение концентрации факторов роста, вероятно, не может полностью объяснить уменьшение скорости раневого заживления [3].

Например, язвы на почве венозной недостаточности и диабета не лишены полностью факторов роста. Факторы роста присутствуют, однако они могут быть заблокированы в фибриновой муфте, окружающей капилляры, вследствие чего теряют свою активность [31]. Даже если факторы роста присутствуют в хронической ране, раневые протеиназы могут нейтрализовать их эффект. Для того, чтобы факторы роста оказывали положительное влияние на раневое заживление, необходимо присутствие минимальной критической концентрации физиологически активного гормона в ране.

Если факторы роста продуцируются недостаточно или быстро метаболизируются, раневое заживление будет нарушаться. Все эти факторы должны рассматриваться, когда планируются исследования по изучению влияния факторов роста на заживление хронических ран. Кроме того, надо учитывать присутствие различных компонентов в разных хронических ранах. Найти сравнимые популяции пациентов с хроническими ранами довольно сложно. В связи с этим, проведение рандомизированных, проспективных, плацебо-контролируемых испытаний с применением факторов роста трудно осуществимо. В ряде исследований оценивался эффект влияния экзогенно внесенных факторов роста на заживление хронических ран. Одно из первых исследований было выполнено D.R. Knighton et al. [20], которые применяли аутологичную смесь, полученную из тромбоцитов, содержащую PDGF, TGF- $\beta$ , PDAF, PF4, производный из тромбоцитов эпидермальный фактор роста (PDEGF) и другие неизвестные факторы. Результаты исследования показали ускорение раневого заживления по сравнению с контролем. При лечении пролежней PDGF-BB и bFGF были получены обнадеживающие результаты, а при использовании IL-1 $\beta$  –

положительного эффекта получено не было [31]. Считается, что интерлейкины активируют макрофаги, гранулоциты и моноциты, а также стимулируют секрецию других факторов роста. Однако клиническое изучение IL-1 не показало какого-либо ускорения раневого заживления по сравнению с плацебо-лечеными пациентами [29]. Для лечения язв на почве венозной недостаточности применяли EGF и TGF- $\beta$  [31]. PDGF с успехом использован для лечения диабетических язв стопы и в настоящее время на рынке имеется коммерческий препарат US Food and Drug Administration (FDA) [16,35,41].

В исследованиях по эпителизации донорских мест после взятия расщепленного лоскута кожи показаны обнадеживающие результаты. Эти раны более однородны, что позволяло стандартизировать эти исследования [5, 17]. Первое из этих исследований, предпринято G.L. Brown et al. [5]. Было продемонстрировано ускорение заживления донорских мест на 1 сут при местном использовании EGF [5]. Однако это различие клинически не имело большого значения. D.N. Herndon et al. использовали гормон роста у детей с ожогами, у которых забирали кожные трансплантаты [17]. В этой ситуации наблюдалось ускорение заживления ран и уменьшение длительности госпитализации пациентов.

Несмотря на возрастающее число клинических исследований, демонстрирующих положительный эффект от местного применения факторов роста, сами по себе факторы роста не способствуют заживлению хронических ран если не учитывается патология на фоне которой развивается раневой процесс [6, 13, 20, 21, 27, 28]. Одновременно необходимы усилия по лечению как системных, так и локальных факторов, способствовавших развитию хронической раны – таких как артериальная или венозная недостаточность, васкулит, отеки, диабет, инфекция и др.

Не все хронические раны, однако, можно лечить факторами роста, даже при коррекции основной патологии. Гетерогенность хронических ран делает проведение контролируемых проспективных рандомизированных исследований очень сложными, если вообще возможными, а полученные результаты часто трудны для сравнения [36]. Факторы роста являются своеобразными локальными стимуляторами процесса раневого заживления, способствующими преодолению ингибирующего действия различных неблагоприятных воздействий [13].

Изучение раневого заживления фетальных тканей помогает объяснить некоторые наблюдения, сделанные по отношению к хроническим ранам. Фетальные раны имеют малую тенденцию к рубцеобразованию и в них не образуется заметных количеств грануляционной ткани. Интересно, что поврежденные фетальные ткани не содержат заметных количеств TGF- $\beta$ 1, тогда как раны взрослых содержат данную изоформу в избытке. Считается, что факторы роста семейства TGF в первую очередь ответственны за образование гипертрофического рубцеобразования, особенно изоформы  $\beta$ 1 и  $\beta$ 2 [13]. Изоформа TGF- $\beta$ 3 недавно описана и может оказывать ингибирующее действие на образование рубца, являясь природным антагонистом TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 изоформ [11,34].

Исследовано влияние на раневое заживление ингибирования TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 с антителами против этих двух изоформ [34]. Установлено уменьшение образования рубцовой ткани. Добавление TGF- $\beta$ 3, снижает продукцию TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 [11,34]. Цитокины, а именно интерферон- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), INF- $\beta$  и INF- $\alpha$ 2b,

могут также способствовать уменьшению рубцеобразования [4,38]. Эти цитокины уменьшают пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена и фибронектина, уменьшая продукцию мРНК для образования коллагена типа I и III [1]. Содержание коллагенового гидроксипролина также уменьшается.

На модели ран у грызунов установлено, что добавление антител к воспалительным цитокинам TNF $\alpha$  и IL-I способствует уменьшению образования послеожоговых рубцовых контрактур [18]., Целью этих исследований была разработка методов, способствующих нормальному раневому заживлению при помощи использования раневых факторов роста, одновременно ингибируя чрезмерное формирование рубцовой ткани.

Избыточное образование рубцовой ткани является другой особенностью хронической раны. Несмотря на первичное закрытие раны, возможны отклонения от нормального процесса заживления в сторону его хронизации, обусловленного фибропролиферативными расстройствами. Эти отклонения характеризуются чрезмерным отложением коллагена, либо чрезмерной продукцией коллагена, протеогликанов и фибронектина, а также нарушением процесса деградации коллагенового структурного матрикса. Имеются две формы фибропролиферативных расстройств вызывающих особый интерес - это гипертрофическое рубцевание и келоидообразование.

Гипертрофический рубец характеризуется увеличением размеров рубцовой ткани, зудом и отечностью, которые, однако, не распространяются за границы первичной раны. В противоположность гипертрофическому рубцу, келоиды характеризуются своей экспансией за пределы раневых краев и проникают в нормальную кожу. Келоиды обычно не подвергаются спонтанной регрессии и часто рефрактерны к общепринятым лечебным методам. Гистологически, келоиды и гипертрофические рубцы неразличимы и характеризуются скоплениями гиалинизированного коллагена, организуящегося в узелки. Степень гипертрофического рубцевания зависит от длительности времени, в течение которого в ране сохраняется фаза воспаления.

Е.А. Deitch et al. показали, что если в открытой ране длительность фазы воспаления сохраняется более чем 21 сут, то имеется высокая степень вероятности гипертрофического рубцевания [10]. Повышенное натяжение при ушивании раны, повреждая внутриклеточный цитоскелет фибробластов, приводит к возрастанию генной транскрипции TGF- $\beta$  и других матриксных протеинов и цитокинов и, таким образом, может способствовать гипертрофическому рубцеванию [40]. Ненормальный и чрезмерно сформированный матрикс способствует образованию гипертрофического рубца. Келоиды часто наблюдаются у пациентов в возрасте между 10 и 30 годами жизни. В данных случаях имеет место сильное влияние половых гормонов. Келоид часто размягчается и уплощается с возрастом и наступлением менопаузы.

По имеющимся данным, ни человеческий лейкоцитарный антиген А (HLA-A), HLA-B, ни связанные с полом признаки не могут быть использованы для определения степени риска развития этих проблемных рубцов. В общем, гипертрофические рубцы постепенно спонтанно регрессируют и в целом положительно отвечают на различные виды проводимого лечения.

Терапевтические мероприятия обычно включают использование локального

давления, силиконового геля местно, локальное введение стероидов вместе с хирургическим вмешательством или без него [1].

Использование повышенного давления, как предполагается, создает гипоксические условия, что может уменьшить пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [19]. Данный метод лечения также уменьшает концентрацию тучных клеток в рубце и посредством этого снижается концентрация гистамина в ткани. При применении силиконового геля уменьшение гипертрофического рубца происходит вследствие ряда механизмов, включающих повышенное давление, прямое действие силикона и раневую гидратацию.

Главная роль терапии повышенным давлением, однако, вероятно заключается в возрастании коллагеназной активности, при которой увеличивается локальная температура рубца [22]. Местное введение стероидов также эффективно и, что наиболее вероятно, оказывает эффект путем снижения экспрессии ряда генов которые кодируют протеины матрикса и факторы роста, такие как TGF- $\beta$  и ингибиторы коллагеназной активности, такие как  $\alpha$ 2-макроглобулин [8]. Местное введение блокатора кальция (verapamil) уменьшает образование ненормального рубца, главным образом за счет влияния на кальциевый внутриклеточный метаболизм, что индуцирует транскрипцию гена коллагеназы [23, 39].

Хирургическое иссечение рубца без местного введения стероида, приводит к рецидивам, число которых достигает 80%. Имеется много других методов лечения, включая радиотерапию.

Современная теория объясняет образование гипертрофических рубцов снижением количества desogin – протеогликана небольшого веса, присутствующего в концентрации 25% от его содержания в нормальной коже. Точная роль desogin неизвестна, однако считается, что он является эндогенным антагонистом TGF- $\beta$  в интрацеллюлярном матриксе. Тучные клетки, присутствующие в чрезмерном количестве в гипертрофических рубцах, могут также вносить вклад в гипертрофическое рубцевание, способствуя чрезмерному образованию коллагена вследствие секреции гистамина, который способствует вазодилатации и поступлению протеинов плазмы в экстрацеллюлярное пространство. Фибробласты гипертрофических рубцов также обладают снижением нормальной mРНК экспрессии коллагеназ, приводящей к уменьшению способности деградации коллагена и ремоделирования рубцовой ткани [12].

Кроме того, установлено, что в фибробластах гипертрофических рубцов наблюдается нарушение синтеза окиси азота. Окись азота может ингибировать раневое заживление посредством антмикробного эффекта, а также вследствие регуляции активности коллагеназы. Фибробласты, полученные из гипертрофических рубцов имеют более высокие концентрации mРНК для TGF- $\beta$  и секретируют более зрелый протеин чем фибробласты нормальной кожи. Исследования показали, что фибробласты из келоидов продуцируют сниженные количества TGF- $\beta$ 3 в сравнении с продукцией фибробластов нормальной раны. Фибробласты келоида, однако, имеют относительно большие количества изоформ TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2, которые, как считается, способствуют увеличению отложения экстрацеллюлярного матрикса, частично путем снижения регуляции экспрессии металлопротеиназ (ММР) и увеличения продукции тканевых ингибиторов

матриксных металлопротеиназ (TIMP) [7,26]. Другие авторы утверждают, что фибробласты келоида не поддаются регуляции генов, что необходимо для апоптоза и приводит к увеличению длительности жизни клеток и чрезмерному формированию матрикса в течение патологического раневого заживления [33]. Проводимые в настоящее время исследования сконцентрированы на изучении функции раневых фибробластов, их регуляции факторами роста и генной индукции.

#### Роль MMP и ингибиторов MMP

Жидкость, присутствующая в острых ранах интенсивно изучается. В заживающих ранах образуется фибриновый сгусток, играющий важную роль в гемостазе, закрытии раны и контроле бактериальной контаминации. Сгусток, однако, сам по себе физически повреждает эпителизацию раны и отложение коллагена. Поэтому, фибриновый сгусток должен быть удален до образования грануляционной ткани. Деградация сгустка происходит посредством воздействия раневых переваривающих энзимов, таких как коллагеназы, плазмин и протеогликаны, освобождаемые макрофагами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, кератиноцитами и фибробластами.

Мигрирующие кератиноциты, например, способствуют экспрессии активаторов урокиназы (uPA) и активаторов тканевого плазминогена (tPA) которые конвертируют плазминоген в активную форму – плазмин [15]. Кератиноциты также способствуют повышению продукции раневой MMP, таких как MMP-9 (желатиназа B), MMP-1 (кишечная коллагеназа), MMP-10 (stomelysin-2) и других. Присутствие MMP существенно для раневого заживления. В то же время MMP могут быть также ответственны за невозможность заживления хронических ран. Последние данные показали, что хронические раны содержат много нейтрофилов, которые секретируют MMP-8 и эластазы, ведущие к чрезмерной белковой деградации и инактивации раневых факторов роста [14, 43, 44]. В настоящее время известно четыре MMP которые в состоянии разрушать фибриллярный коллаген [43]. MMP-1: секретируется главным образом кератиноцитами в краях раны. MMP-2 (желатиназа-2): мало изучена. Обычно находится в соотношении 1:1 к TIMP-2. MMP-8: экспрессируется главным образом раневыми нейтрофилами и найдена в высокой концентрации в раневых тканях при наличии различных изъязвлений, как например, при пародонтозе, ревматоидном артрите и остеоартрите. MMP-13: локализуется только в опухолевых клетках при раке молочной железы. Роль в процессе раневого заживления не ясна.

Хронические раны содержат высокие концентрации MMP в сравнении с острыми ранами [3, 13]. Например, нейтрофильная эластаза присутствует в концентрации в 10–40 раз выше в хронических ранах, чем в острых хирургических ранах [44]. Высокий уровень протеолитической активности может привести к продолжительной деградации эндогенных соединений также как и дополнительных количеств гормонов роста в хронической ране [44]. Необходимо отметить, что когда имеет место раневая эпителизация, продукция MMP кератиноцитами прекращается. Одновременно с этим формируется десмосомальное прикрепление между кератиноцитами и базальной мембраной. Содержание MMP обычно регулируется TIMP-1 и TIMP-2 [25,37,42]. Изменение концентрации TIMP в ране может быть обусловлено снижением энзиматической



деструкции эндогенных и экзогенных факторов роста, присутствующих в хронической ране.

#### Заключение

Длительно не заживающие раны существенно нарушают качество жизни миллионов людей, а их лечение приводит к большим экономическим потерям. К сожалению, хронические раны редко существуют изолированно. Часто они возникают на фоне ряда других заболеваний и состояний. Эти сопутствующие факторы значительно затрудняют лечение. Гетерогенность популяции пациентов с хроническими ранами обуславливает трудность проведения контролируемых клинических исследований. Несмотря на эти сложности, изучение процесса раневого заживления в настоящее время находится на подъеме. Углубление понимания биологии заживления острых и, особенно, хронических ран, применение факторов роста, ингибиторов и активаторов энзимов вселяет надежду на успех лечения данной категории пациентов.

#### Литература

1. Alster, T. S. Treatment of scars: a review / Alster T.S., West T.B. // *Ann. Plast. Surg.* 1997. Vol. 39. P.418–432.
2. Bennett, N. T. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors / N. T. Bennett, G. S. Schultz // *Am. J. Surg.* 1993. Vol. 165. P. 729–737.
3. Bennett, N. T. Growth factors and wound healing: part II. Role in normal and chronic wound healing / N. T. Bennett, G. S. Schultz // *Am. J. Surg.* 1993. Vol. 166. P. 74–81.
4. Berman, B. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alpha 2b results in selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production in vitro / B. Berman, M. R. Dumcan // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989. Vol. 21. P. 694–702.
5. Brown, G. L. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor / G. L. Brown [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. P. 76–79.
6. Brown, G. L. Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor / G. L. Brown [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* 1991. Vol. 88. P. 189–194.
7. Chau, D. Keloid fibroblasts express a reduced amount of TGF beta-3 as compared with TGF beta-1 and TGF beta-2 isoforms / D. Chau [et al.] // *Proceedings of the Plastic Surgery Research Council, 43-rd annual meeting. Loma Linda, CA. April 4–7, 1998. Abstract. P. 31.*
8. Cohen, I. K. Alpha globulin collagenase inhibitors in keloid and hypertrophic scars / I. K. Cohen, R. F. Diegelmann, C. P. Bryant // *Surg. Forum.* 1975. Vol. 26. P. 61–62.
9. Cooper, D. M. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds / D. M. Cooper [et al.] // *Ann. Surg.* 1994. Vol. 219. P. 688–692.
10. Deitch, E. A. Hypertrophic burn scars: analysis of variables / E. A. Deitch [et al.] // *J. Trauma.* 1983. Vol. 23. P. 895–899.
11. Ferguson, M.W.J. Control of scarring / M.W.J. Ferguson // *Proc. Meeting Wound Healing Soc European Tissue Repair Soc.* 1993. Vol. 1. P. 46.
12. Ghahary, A. Collagenase production is lower in post-burn hypertrophic scar fibroblasts than in normal fibroblasts and is reduced by insulin-like growth factor-1 / A.

- Ghahary [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106. P. 476–481.
13. Greenhalgh, D. G. The role of growth factors in wound healing / D. G. Greenhalgh // *J. Trauma.* 1996. Vol. 41. P. 159–167.
  14. Grinnell, F. Degradation of fibronectin and vitronectin in chronic wound fluid: analysis by cell blotting, immunoblotting and cell adhesion assays / F. Grinnell, C-H. Ho, A. J. Wisocky // *Invest. Dermatol.* 1992. Vol. 98. P. 410–416.
  15. Grodahl-Hansen, J. Urokinase and tissue-type plasminogen activator in keratinocytes during wound re-epithelialization in vivo / J. Grodahl-Hansen [et al.] // *Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 90. P. 790–795.
  16. d,Hemecourt, P. A. Sodium carboxymethylcellulose aqueous-based gel vs. becaplermin gel in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers / P. A. d,Hemecourt [et al.] // *Wounds.* 1998. Vol. 10. P. 69–75.
  17. Herndon, D. N. Effects of human growth hormone on donor-site healing in severely burned children / D. N. Herndon [et al.] // *Ann. Surg.* 1990. Vol. 212. P. 424–429.
  18. Kaidi, A. The role of inflammatory cytokines in postburn contracture formation / A. Kaidi, D. Hendricks, R. Hardesty // *Proceedings of the Plastic Surgery Research Council, 43-rd annual meeting.* Loma Linda, CA. April 4–7, 1998. Abstract. P. 19.
  19. Kischer, C. W. Alteration of hypertrophic scars induced by mechanical pressure / C. W. Kischer, M. R. Shetlar, C. L. Shetlar // *Arch. Dermatol.* 1975. Vol. 111. P. 60–64.
  20. Knighton, D. R. Classifications and treatment of chronic nonhealing wounds / D. R. Knighton [et al.] // *Ann. Surg.* 1986. Vol. 204. P. 322–330.
  21. Knighton, D. R. Stimulation of repair in chronic nonhealing cutaneous ulcer using platelet-derived wound healing formula / D. R. Knighton [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990. Vol. 170. P. 56–60.
  22. Lee, R. C., Doong, H. Control of matrix production during tissue repair. In: Lee R.C., Mustoe T.A., Siebert J.W. (eds). *Advances in Wound Healing and Tissue Repair.* Chicago: World Medical Press, 1993. Vol. 2.
  23. Lee, R. C. The response of burn scars to intralesional verapamil: report of five cases / R. C. Lee, H. Doong, A. F. Jellema // *Arch. Surg.* 1994. Vol. 129. P. 107–111.
  24. McGrath, M. H. Peptide growth factors and wound healing / M. H. McGrath // *Clin. Plast. Surg.* 1990. Vol. 17. P. 421–432.
  25. Robson, M. C. Wound healing alterations caused by bacteria / M. C. Robson, B. D. Stenberg, J. D. Heggers // *Clin. Plast. Surg.* 1990. Vol. 3. P. 485–492.
  26. Robbins, D. Comparison of matrix metalloproteinase-2 levels in keloid and non-keloid tissue. *Proceedings of the Plastic Surgery Research Council, 43-rd annual meeting* / D. Robbins, R. Hollins, T. Baxter. Loma Linda, CA. April 4–7, 1998. Abstract. P. 35.
  27. Robson, M. C. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers / M. C. Robson [et al.] // *Lancet.* 1992. Vol. 339. P. 23–25.
  28. Robson, M. C. Recombinant human platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers / M. C. Robson [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* 1992. Vol. 29. P. 193–201.
  29. Robson, M.C. Safety and effect of topical recombinant human interleukin-1 in the management of pressure sores / M. C. Robson [et al.] // *Wound Repair Regen.* 1994. Vol. 2. P. 177–181.

30. Robson, M. C., Burns, B. F., Phillips, L. G. Wound repair: principles and applications. In: Ruberg R.L., Smith D.J. (eds). *Plast. Surg.: A Core Curriculum*. St. Louis: Mosby-Year Book Inc., 1994. P. 3–30.
31. Robson, M. C. The role of growth factors in the healing of chronic wounds / M. C. Robson // *Wound Repair Regen*. 1997. Vol. 5. P. 12–17.
32. Rothe, M. J. Growth factors and wound healing / M. J. Rothe, V. Falanga // *Clin. Dermatol*. 1992. Vol. 9. P. 553–559.
33. Sayah, N. Absence of apoptosis accounts for aberrant cellular growth in keloids. *Proceedings of the Plastic Surgery Research Council, 43-rd annual meeting* / N. Sayah [et al.]. Loma Linda, CA. April 4–7, 1998. Abstract. P. 42.
34. Shah, M. Control of scarring in adult wounds by neutralizing antibody to transforming growth factor beta / M. Shah, D. M. Foreman, M. W. J. Ferguson // *Lancet*. 1992. Vol. 339. P. 213–214.
35. Steed, D. L. The Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers / D. L. Steed // *J. Vasc. Surg*. 1995. Vol. 21. P. 71–81.
36. Steenfos, H. H. Growth factors and wound healing / H. H. Steenfos // *Scand. J. Plast. Hand. Surg*. 1994. Vol. 28. P. 95–105.
37. Stetler-Stevenson, W.G. Extracellular matrix 6: role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis / W. G. Stetler-Stevenson, L. A. Liotta, D. E. Kleiner // *FASEB J*. 1993. Vol. 7. P. 1434–1441.
38. Tredget, E. E. Regulation of collagen synthesis and messenger RNA levels in normal and hypertrophic scar fibroblasts in vitro by interferon alpha 2a / E. E. Tredget [et al.] // *Wound Repair Regen*. 1993. Vol. 1. P. 156.
39. Tredget, E. E. The molecular biology of fibroproliferative disorders of the skin: potential cytokine therapeutics / E. E. Tredget // *Ann. Plast. Surg*. 1994. Vol. 33. P. 152–154.
40. Varedi, M. Alteration in cell morphology triggers transforming growth factor-beta-1, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases-I expression in normal and hypertrophic scar fibroblasts / M. Varedi [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. 1995. Vol. 104. P. 118–123.
41. Wieman, T. J. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplemin) in patients with nonhealing diabetic ulcers: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study / T. J. Wieman, J. M. Smiell, Y. Su // *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21. P. 822–827.
42. Woessner, J. F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling / J. F. Woessner // *FASEB J*. 1991. Vol. 5. P. 2145–2154.
43. Yager, D. R. Wound fluid from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids / D. R. Yager [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. 1996. Vol. 107. P. 743–748.
44. Yager, D. R. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors / D. R. Yager [et al.] // *Wound Repair Regen*. 1997. Vol. 5. P. 23–32.