

53. Oslerby R. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, N 7. — P. 803–812.
54. Oster J. R., Singer I., Fishman L. M. // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 98, N 6. — P. 575–586.
55. Oturai P. S., Rasch R., Hasselager E. et al. // APMIS. — 1996. — Vol. 104, N 4. — P. 259–264.
56. Parthasarathy N., Spiro R. G. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31, N 8, Pt 1. — P. 738–741.
57. Rajtar G., Marchi E., de Gaetano G., Cerletti C. // Biochem. Pharmacol. — 1993. — Vol. 46, N 5. — P. 958–960.
58. Reddi A. S., Ramamurthi R., Miller M. et al. // Biochem. Med. Metab. Biol. — 1991. — Vol. 45, N 1. — P. 119–131.
59. Rohrbach D. H., Wagner C. W., Star V. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1983. — Vol. 258, N 19. — P. 11672–11677.
60. Shield J. P., Carradus M., Stone J. E. et al. // Ann. Clin. Biochem. — 1995. — Vol. 32, Pt 6. — P. 557–560.
61. Silbiger S., Crowley S., Shan Z. et al. // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43, N 4. — P. 853–864.
62. Sindelka G., Skrha J., Stibor V., Stolba P. // Sborn. Lek. — 1993. — Vol. 94, N 1. — P. 77–80.
63. Skrha J., Perusicova J., Pont'uch P., Oksa A. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1997. — Vol. 38, N 1. — P. 25–31.
64. Sorrenti G., Grimaldi M., Canova N. et al. // J. Int. Med. Res. — 1997. — Vol. 25, N 2. — P. 81–86.
65. Stefanidis I., Heintz B., Stocker G. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7, N 12. — P. 2670–2676.
66. Tamsma J. T., van der Woude F. J., Lemkes H. H. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11, N 1. — P. 182–185.
67. Tencer J., Torffvit O., Grubb A. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1997. — Vol. 12, N 6. — P. 1161–1166.
68. Thomas G. J., Jenner L., Mason R. M., Davies M. // Arch. Biochem. — 1990. — Vol. 278, N 1. — P. 11–20.
69. Thomas G. J., Mason R. M., Davies M. // Biochem. J. — 1991. — Vol. 277, Pt 1. — P. 81–88.
70. Torffvit O., Rippe B. // Nephron. — 1999. — Vol. 83, N 4. — P. 301–307.
71. Van den Born J., van Kraats A. A., Bakker M. A. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 10. — P. 1169–1175.
72. Van der Pijl J. W., van der Woude F. J., Geelhoed-Duijvestijn P. H. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8, N 3. — P. 456–462.
73. Van der Pijl J. W., Daha M. R., van den Born J. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 7. — P. 791–798.
74. Van Det N. F., Tamsma J. T., van den Born J. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7, N 7. — P. 1015–1023.
75. Van Det N. F., van den Born J., Tamsma J. T. et al. // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49, N 4. — P. 1079–1089.
76. Velussi M., Cemigoi A. M., Dapas F., De Monte A. // Diabet. Nutr. Metab. — 1996. — Vol. 9, N 1. — P. 53–54.
77. Vernier R. L., Steffes M. W., Sisson-Ross S., Mauer S. M. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 41, N 4. — P. 1070–1080.
78. Wang A., Fan M. Y., Templeton D. M. // J. Cell. Physiol. — 1994. — Vol. 159, N 2. — P. 295–310.
79. Weigert C., Brodbeck K., Haring H. U. et al. // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 935–943.
80. Yang C., Wu T., Huang C. // Am. J. Nephrol. — 1998. — Vol. 18, N 5. — P. 384–390.
81. Yard B. A., Kahlert S., Engelleiter R. et al. // Exp. Nephrol. — 2001. — Vol. 9, N 3. — P. 214–222.
82. Yokoyama H., Deckert T. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13, N 4. — P. 313–320.
83. Yokoyama H., Hoyer P. E., Hansen P. M. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 11. — P. 1875–1880.

Поступила 07.06.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.5-002.44-009.85-02:616.379-008.64]-003.9

Н. А. Мыскина, А. Ю. Токмакова, М. Б. Анциферов

ПРОЦЕСС РЕПАРАЦИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В последние 30 лет отмечается резкий рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), особенно в промышленно развитых странах, и распространенность его имеет тенденцию к дальнейшему увеличению [3]. Основной причиной инвалидизации и гибели больных являются поздние осложнения этого заболевания. Среди них особенно важно выделить развивающийся синдром диабетической стопы (СДС), который определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести (Международное соглашение по диабетической стопе, Нидерланды, 1999 г.)

Распространенность язв при СД, по мнению разных авторов, составляет 4–15% [3, 4, 30], среди стационарных больных дефекты кожи нижних конечностей отмечаются в 6–20% случаев [12, 22, 28]. Их частота не зависит от типа диабета [2]. Хронические язвы стоп развиваются у 15% больных в течение жизни [23]. Продолжительность пребывания в стационаре этих пациентов превышает таковую больных без язв и составляет 6–14 нед [46], а затраты на лечение исчисляются десятками тысяч долларов.

Длительно незаживающие язвы в 85% случаев приводят к ампутациям из-за развития инфекции и гангрены, и у половины прооперированных больных через 5 лет имеются показания к проведению повторного оперативного вмешательства [10, 13, 46]. Известно, что трофические язвы склонны к рецидивированию, и частота рецидивов через 1, 3 и 5 лет составляет 44, 61 и 70% соответственно [8].

Необходимо подчеркнуть, что вовремя начатое лечение трофических язв в большинстве случаев позволяет предотвратить ампутацию [8, 10].

На процесс заживления язвенных дефектов при СД оказывает влияние множество факторов. Заболевание периферических сосудов и нейропатия являются основными причинами развития язв стоп и их замедленной эпителизации. Потеря чувствительности не только приводит к формированию язв, но и ухудшает заживление, поскольку пациенты не могут определить локализацию повреждения [5]. Нейропатия приводит к деформации стопы из-за дисбаланса между флексорами и экстензорами, что создает зоны повышенного давления на подошве. Известно, что у пациентов с СД имеются изменения в сосудах разного калибра, и это также вносит свой вклад в процесс замедления репарации ран. Высокий уровень гликемии, изменяя функцию лейкоцитов, способствует присоединению ин-

фекции [27], видимые симптомы которой могут отсутствовать при СД в силу имеющихся нейропатических изменений. Это ухудшает восприятие и оценку пациентом признаков инфекции. Снижение остроты зрения у большинства больных диабетом препятствует раннему обнаружению поврежденной кожи. Факторы роста, цитокины, синтез коллагена и другие факторы, участвующие в нормальном процессе заживления, при СД изменены.

К настоящему времени многое известно о факторах риска, механизмах возникновения и профилактики СДС, однако актуальными остаются вопросы изучения процесса репарации ран при СД на клеточном и биохимическом уровне.

Фазы репарации трофических язв

Заживление ран включает в себя процессы коагуляции, воспаления, матричного синтеза и депонирования, ангиогенез, фиброплазию, эпителизацию, сокращение раны и восстановление. Выделяют 3 фазы заживления: I — воспаления или экссудации, II — пролиферации, или грануляции, III — эпителизации. Процессы репарации протекают под контролем факторов роста, которые присутствуют в организме в небольших количествах, но оказывают значительное влияние на ход заживления ран [1, 6, 7, 18, 36].

Воспаление — это местная защитная реакция ткани в ответ на ее повреждение, направленная на удаление как повреждающего агента, так и поврежденных тканей. Как правило, острая фаза воспаления продолжается 4 дня с момента повреждения [4, 7, 18]. Возникающая сразу вазоконстрикция ограничивает кровотечение внутри раны (первые 5–10 мин), а выделившиеся серотонин и тромбоксан усиливают ее для сохранения факторов заживления в зоне травмы [9, 50, 54]. Практически в это же время при участии гистамина и брадикинина происходит вазодилатация и повышается проницаемость капилляров, что способствует притоку и выходу элементов крови в рану.

Тромбоциты, участвующие в тромбообразовании и гемостазе, опосредуют высвобождение ряда биологически активных веществ, стимулирующих синтез компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) и, таким образом, запускающих последующие стадии репарации, в частности миграцию и пролиферацию клеток в области раны. К упомянутым выше веществам относятся тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тромбоцитарный фактор 4 (PF4), трансформирующий фактор роста α (TGF- α) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDAF), серотонин, простагландин, тромбоксан и гистамин. Дегрануляция тромбоцитов инициирует классический или альтернативный каскад образования компонента, в результате чего продуцируются анафилотоксины C3a и C5a, являющиеся хемокинами для нейтрофилов и моноцитов [6, 39]. Последние трансформируются в макрофаги, клетки поздней стадии воспаления. Показано, что гипергликемия ухудшает функцию компонента *in vitro* [36]. Активированные нейтрофи-

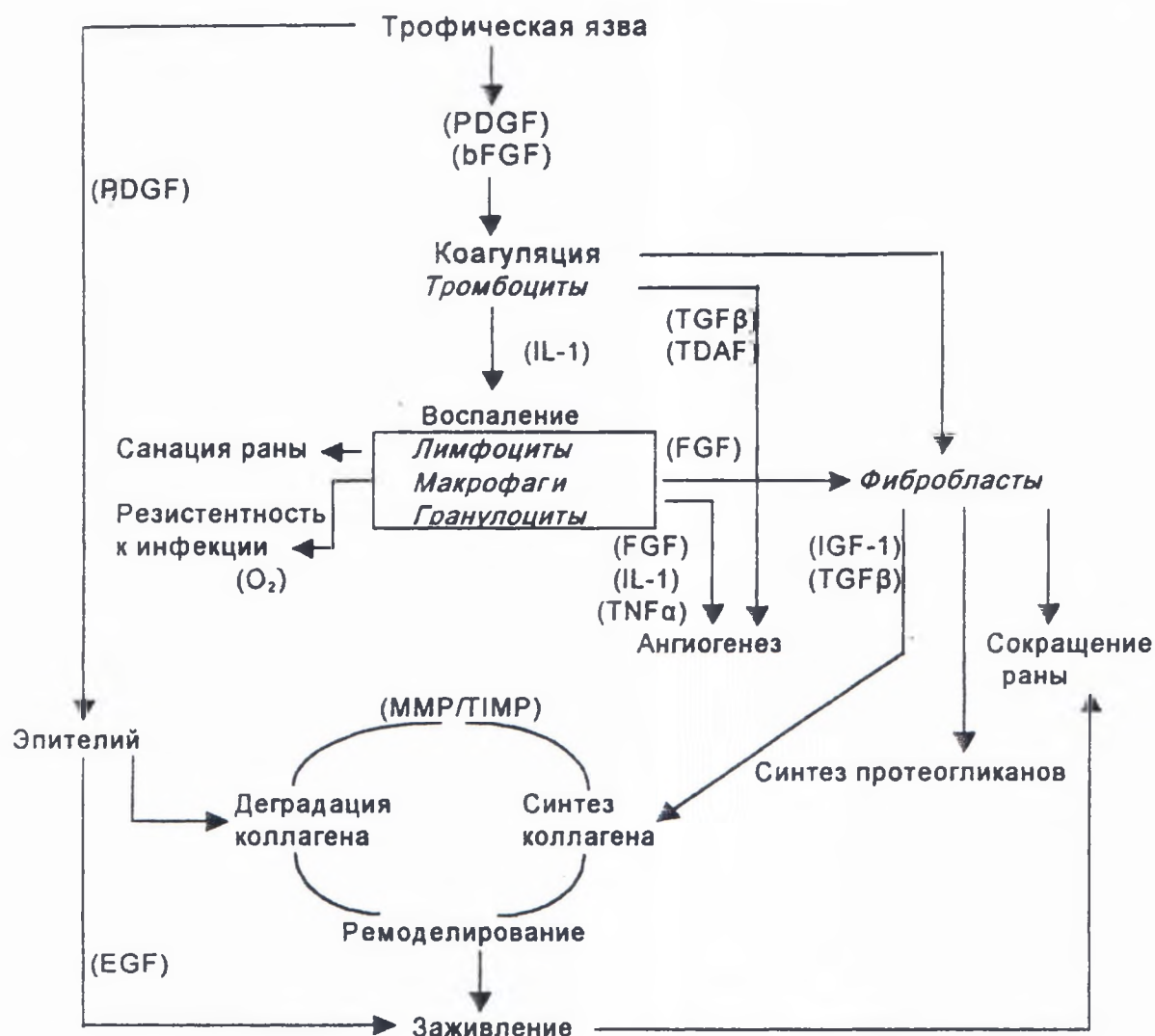
лы выделяют свободные радикалы и лизосомальные ферменты, включая протеазы, коллагеназы и эластазы, способствующие борьбе с инфекцией и очищению раны [51]. При диабете применяется функция полиморфно-ядерных лейкоцитов, что проявляется в аномальной миграции, фагоцитозе и хемотаксисе. Эти иммунологические нарушения напрямую связаны с метаболическими изменениями вследствие декомпенсации углеводного обмена. Отмечена корреляция между адекватным гликемическим контролем и частотой этих нарушений [8].

Достаточная оксигенация тканей является важным условием в борьбе с инфекцией [7, 49]. После ограничения бактериальной инфекции ослабленные нейтрофилы становятся частью тромба или фагоцитируются фибробластами или макрофагами. Последние контролируют и регулируют состояние раны посредством выработки факторов, таких, как PDGF [48], TGF- β [13], TGF- α [38], FGF [16], интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухолей (TNF), играющих ключевую роль в миграции, активации фибробластов и координации процессов формирования грануляционной ткани [21]. Схематически это представлено на рисунке.

Фаза пролиферации, или образование грануляционной ткани, длится в течение следующих 10–14 сут. Процесс миграции и пролиферации фибробластов в место повреждения сопровождается синтезом и секрецией этими клетками компонентов ВКМ [4, 7, 18, 36]. ВКМ представлен различными протеинами в полисахаридном геле, состоящем из гликозаминогликанов и протеогликанов, и коллагеном. На процесс пролиферации фибробластов воздействуют ряд ростовых факторов (например, PDGF и EGF) [38], а также гипоксия в центре раны [32].

Образовавшийся фибронектин облегчает адгезию фибробластов к ВКМ, стимулирует их миграцию, а также обеспечивает механическую опору для коллагена [53]. Было показано, что секреция клеточного фибронектина фибробластами в область раны и фрагменты фибронектина, образующиеся в результате распада соединительной ткани в местах острого повреждения, действуют как хемотактанты для моноцитов, фибробластов и клеток эндотелия, причем как *in vitro*, так и *in vivo* [19]. В хронических же ранах небольшие фрагменты фибронектина увеличивают активность протеаз матрикса и подавляют заживление раны [30].

Фибриллярные коллагены составляют основную массу структурных белков всей соединительной ткани, причем в здоровой коже содержится около 80–90% коллагена I типа и 10–20% коллагена III типа [49]. Образование матрикса соединительной ткани происходит в определенной последовательности — фибронектин, коллаген III типа и коллаген I типа [14]. Таким образом, в течение первых нескольких дней репарации наблюдается транзиторное повышение содержания коллагена III типа относительно уровня коллагена I типа. В дальнейшем это соотношение меняется, и в конечном итоге коллаген I типа становится доминирующим. Накопление пучков коллагена I типа и изменение их межмолекулярных связей [15] обеспечивает нарастание эластичности рубца, а по мере отложения



Факторы активации и координации процессов формирования грануляционной ткани W. K. Stadelmann, 1998, переработано [49].

протеогликанов повышает антидеформационные свойства раны.

Ангиогенез протекает одновременно с фазой пролиферации. Грануляционная ткань, сформировавшаяся в пролиферативную фазу, характеризуется временно повышенной скоростью метаболизма и, следовательно, требует обильного кровоснабжения. В отсутствие последнего поступление макрофагов и фибробластов в ложе раны прекращается, отчасти вследствие дефицита кислорода и питательных веществ, что приводит к замедлению регенерации ткани.

Полагают, что процесс ангиогенеза в период репарации кожи является результатом действия различных ангиогенетических стимулов. Активированные макрофаги высвобождают мощные стимуляторы ангиогенеза, в частности FGF [25], TNF α [24] и IL-8 [35]. Проллиферацию эндотелиальных клеток стимулируют также молочная кислота [26, 31], биогенные амины [59] и низкое парциальное давление кислорода [34]. Тромбоцитарные факторы и фактор роста эндотелия [42, 58] вызывают миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов. Ангио-

генез является регулируемым процессом, однако его механизмы изучены крайне мало.

Ремоделирование коллагена зависит от взаимодействия процессов его синтеза и деградации, которые контролируются рядом коллагеназ, синтезируемых гранулоцитами, макрофагами, клетками эпидермиса и фибробластами. Три основных типа ферментов, обладающих способностью лизировать коллаген, являются бактериальные коллагеназы, лизосомальные протеазы и тканевые коллагеназы.

Первые 2 группы ферментов способны воздействовать лишь на фрагментированный коллаген. Последняя разновидность коллагеназ (тканевые) состоит из 3 матриксных металлопротеиназ (MMP): интерстициальной коллагеназы (MMP-1), обеспечивающей деграцию коллагена типов I, II, III, X и XIII; желатиназы (MMP-2), расщепляющей денатурированный коллаген любого типа и пептидный коллаген типов IV и V, и стромелизина (MMP-3), катализирующего распад коллагенов типов III, IV, VII и IX.

Продукцию коллагеназ фибробластами стимулируют несколько ростовых факторов, в том числе IL-1, PDGF и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1). Ростовые факторы также способны регулировать скорость деградации вновь образованного матрикса.

Прекращение коллагенолитической активности в коже, как было показано, зависит от действия естественных ингибиторов, присутствующих в соединительной ткани всех органов человека, в том числе тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) [17].

Фаза эпителизации развивается только после завершения стадии грануляции и представляет собой миграцию, митоз и дифференцировку эпидермальных клеток. Скорость миграции зависит от парциального давления кислорода в тканях и от относительной влажности раны — скорость миграции пропорциональна влажности. При СД отмечена более низкая скорость эпителизации.

Точная картина миграции, посредством которой осуществляется регенерация эпидермиса, не выяснена.

Конечным этапом, длящимся в течение нескольких месяцев, является фаза ремоделирования, во время которой дерма отвечает на повреждение продолжающимся синтезом и распадом коллагена, а также деваскуляризацией грануляционной ткани по мере созревания рубцовой, содержащей меньшее количество сосудов.

Роль MMP и их ингибиторов

MMP относятся к семейству Zn-зависимых эндопептидаз, которые обеспечивают деградацию белковых компонентов межклеточного матрикса и базальных мембран. В настоящее время описано, включая данные о первичной структуре, более 20 различных MMP человека. На основании первичной структуры, субстратной специфичности и клеточной локализации эти ферменты делят на 4 основные подсемейства: коллагеназы, желатиназы, стромелизины и мембранно-связанные MMP. Однако некоторые недавно описанные ферменты, такие как металлоэластазы макрофагов MMP-2, MMP-7, стромелизин-3, MMP-18, MMP-19, MMP-20, MMP-23, не могут быть отнесены ни к одному из этих подсемейств [11]. Подсемейство коллагеназ включает в себя интерстициальную коллагеназу (MMP-1), коллагеназу нейтрофилов (MMP-8) и коллагеназу-3 (MMP-13). Эти ферменты разрушают нативные фибриллярные интерстициальные коллагены, разрывая единственную пептидную связь в α -цепях, при этом образуются фрагменты длиной приблизительно 1/4 и 1/3 длины интактной молекулы [33, 41, 55]. Вместе с тем коллагеназы могут гидролизировать и другие субстраты, но способность разрушать фибриллярные коллагены в основном свойственна только им. Коллагеназа нейтрофилов предпочтительно расщепляет коллаген I типа, тогда как интерстициальная коллагеназа — коллаген III типа [41].

К подсемейству желатиназ относятся желатиназа А (MMP-2) и желатиназа В (MMP-9). Они могут расщеплять коллагены IV, V типов и эластин в со-

ставе базальных мембран, а также денатурированный коллаген (желатин). Последнее позволяет желатиназам дополнять коллагеназы в процессах деградации фибриллярных коллагенов [50, 56]. Кроме того, желатиназы гидролизуют коллагены других типов, а также ряд белков соединительнотканного матрикса.

Стромелизин-1 (MMP-3), стромелизин-2 (MMP-10) из подсемейства стромелизинов и матрилизин (MMP-7) отличаются низкой субстратной специфичностью и участвуют в деградации многих белков ВКМ, включая протеогликаны и гликопротеины, такие как ламинин и фибронектин.

Мембранно-связанные MMP имеют более высокую субстратную специфичность [29] и лизируют коллагены I, II и III типов [44], фибронектин, ламинин, витронектин и дерматансульфат протеогликан [45].

Все MMP синтезируются в виде профермента, многие из них секретируются клетками в латентной форме. Механизм активации профермента до конца не выяснен.

Тканевые ингибиторы MMP регулируют ферментативную активность MMP и их активацию *in vivo* [20, 26, 43]. Нормальным условием протекания физиологических процессов в ране является поддержание равновесия между активностью MMP и их ингибиторов [26]. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав межклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию [20, 26, 43]. Работы, посвященные структуре и функциям TIMP, подробно рассматриваются в обзоре D. Gomes и соавт. [26]. В настоящее время известно 4 члена семейства TIMP.

Большая часть сведений о свойствах MMP, накопленных к настоящему времени, особенно касающихся механизмов активации и ингибирования этих ферментов, получена в экспериментах *in vitro* или с использованием рекомбинантных MMP и TIMP.

К настоящему времени имеется мало данных об уровне активности MMP в хронических и острых ранах. Проводились исследования содержания MMP в биопсийном материале области язв [47] и раневого экссудате [37, 54]. Показано, что у больных с хроническими трофическими нарушениями нижних конечностей (при СД, варикозной болезни, компрессионных язвах) уровень MMP был выше, чем в острых ранах, и что активность MMP снижалась при заживлении ран. В работе A. Rogers и соавт. [47] показано, что соотношение MMP/TIMP у больных с диабетическими язвами такое же, как и при варикозных язвах, и что в обоих случаях отмечается повышение содержания MMP и TIMP по сравнению с уровнем ферментов в здоровой коже.

N. Tregrove и соавт. [54] продемонстрировали снижение уровня активности MMP на 90% при применении ингибитора MMP и отметили значительное снижение повышенного уровня MMP в хронических ранах при заживлении. Эти же процессы наблюдаются и при нормальном заживлении острых ран. Также показано, что использование факторов роста в лечении 15 больных с венозными

язвами приводит к увеличению содержания ингибиторов протеаз. J. Wright и соавт [57], применявшие перевязочные средства с микрокристаллическим серебром, отметили неравномерное снижение уровня ММР и положительную динамику в состоянии язвенных дефектов у больных с венозными язвами. В. Mast и G. Schultz [40], R. Tarnuzzer и соавт. [52] утверждают, что в хронических ранах, повторных травмах, при ишемии и наличии инфекции повышен уровень ММР, снижены уровни TIMP и факторов роста, что приводит к нарушению фаз репарации и изменению процессов регенерации.

Таким образом, на основании данных, полученных в последнее время, можно предположить, что изменение уровня ММР и их ингибиторов может служить прогностическим фактором и быть косвенным показателем эффективности проводимой терапии. ММР и TIMP можно рассматривать в качестве биохимических маркеров, позволяющих количественно оценивать процесс регенерации трофических язв при СД. Изучение роли этих протеиназ и возможности влиять на их активность будет способствовать созданию новых технологий в лечении ран.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н. Н., Волкова К. Г., Гаршин В. Г. // Морфология заживления ран. — М., 1951. — С. 98—127.
2. Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю., Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 2001. — № 2. — С. 2—8.
3. Балаболкин М. И. // Диабетология. — М., 2000. — С. 8—14.
4. Булынин В. В., Глухов А. А., Мошуров И. П. // Лечение ран. — Воронеж, 1998. — С. 12—19; 65—69.
5. Ким А. Ю., Гольдберг О. А., Морозов Ю. И. // Хирургия. — 1998. — № 5. — С. 46—47.
6. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. // Система цитокинов. — М., 1999. — С. 7—24; 28—50.
7. Кузин М. И., Костюченко Б. М. // Раны и раневая инфекция. — М., 1990. — С. 38—96; 212—221.
8. Международное соглашение по диабетической стопе. — 1999. — С. 20—24.
9. Стручков В. И., Гостищев В. К., Стручков Ю. В. Руководство по гнойной хирургии. — М., 1984. — С. 30—47.
10. Удовиченко О. В., Токмакова А. Ю., Анциферов М. Б. и др. // Сахарный диабет. — 2001. — № 2. — С. 20—23.
11. Хасигов П. З., Подобед О. В., Кюева С. А. и др. // Биохимия. — 2001. — Т. 66, вып. 2. — С. 167—179.
12. Albrant D. H. // Am. J. Pharm. Assos. — 2000. — Vol. 40, N 4. — P. 467—474.
13. Assoian R. K., Fleurdelys B. E., Stevenson H. C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 6020—6024.
14. Ausprunk D. K., Boudreau C. L., Nelson D. A. // Am. J. Pathol. — 1981. — Vol. 103. — P. 367—375.
15. Bailey A. J., Bazin S., Sims T. J. et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1975. — Vol. 405. — P. 412—421.
16. Baird A., Mormede P., Bohlen P. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1985. — Vol. 126. — P. 358—364.
17. Brenner C. A., Adler R. R., Rappolee D. A. et al. // Genes Dev. — 1989. — Vol. 3. — P. 848—859.
18. Calvin Melissa. // Wounds. — 1998. — Vol. 10, N 1. — P. 12—32.
19. Clark R. A. F. // Biochemistry and Physiology of the Skin. — Oxford, 1990. — P. 576—601.
20. Denhardt D. T., Feng B. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1993. — Vol. 59. — P. 329—341.
21. Dielgelman R. F., Cohen I. K. // Plast. Reconstr. Surg. — 1981. — Vol. 68. — P. 107—113.
22. Epstein D. A., Corson J. D. // Wounds. — 2001. — Vol. 13, N 2. — P. 59—65.
23. Finch P. M., Hyder E. // The Foot. — 1999. — Vol. 9. — P. 156—163.
24. Folkman J., Shing T. // J. Biol. Chem. — 1992. — Vol. 267. — P. 10931—10934.
25. Folkman T., Lansbur M. // Science. — 1987. — Vol. 235. — P. 442—447.
26. Gomes D. E., Alonso D. F. et al. // Eur. J. Cell Biol. — 1997. — Vol. 74. — P. 111—122.
27. Hau T., Pham, Rich J. // Wounds. — 2000. — Vol. 12, N 4. — P. 79—81.
28. Hegarty Dr. S. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1354—1360.
29. Hepper K. J., Matrisian L. M., Jensen R. A., Rodgers H. // Am. J. Pathol. — 1996. — Vol. 149. — P. 273—282.
30. Hynes R. // Annu. Rev. Cell Biol. — 1985. — Vol. 1. — P. 67—71.
31. Imre G. // Br. J. Ophthalmol. — 1964. — Vol. 48. — P. 75—82.
32. Kirsner R. S., Eaglstein W. H. // Dermatol. Clin. — 1993. — Vol. 11, N 4. — P. 629—640.
33. Knauper V., Will H., Lopez-Otin C. et al. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 17124—17131.
34. Knighton D. R., Hunt T. K. et al. // Science. — 1983. — Vol. 221. — P. 1283—1285.
35. Koch A. E., Polverini P. J., Kunkel S. L. et al. // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 1798—1801.
36. Levin M. E., O'Neal's // The Diabetic Foot. — 6-th Ed. — 2000. — P. 395—403.
37. Lobman R. et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — Suppl. 1. A(15).
38. Madtes D. K., Raines E. W., Sakariassen K. S. et al. // Cell. — 1988. — Vol. 53. — P. 285—293.
39. Marder S. R., Chenoweth D. E., Goldstein I. M. et al. // J. Immunol. — 1985. — Vol. 134. — P. 3325—3331.
40. Mast B. A., Schultz G. S. // Wound Rep. Reg. — 1996. — Vol. 4. — P. 411—420.
41. Matrisian L. M. // Bio Essays. — 1992. — Vol. 14. — P. 455—465.
42. Moulin V. // Eur. J. Cell Biol. — 1995. — Vol. 68, N 1. — P. 1—7.
43. Murphy G., Docherty A. L. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1992. — Vol. 7. — P. 120—125.
44. Ohuchi E., Imai K. et al. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 2446—2451.
45. Pei D., Weiss S. J. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 9135—9140.
46. Pickup J. C., Williams G. // Textbook of Diabetes — London; Vienna, 1991. — P. 641—644.
47. Rogers A. A., Peschen M. et al. // Acta Derm. Venereol. — 2000. — Vol. 80. — P. 162—166.
48. Shimokado K., Raines E. W., Madles D. K. et al. // Cell. — 1985. — Vol. 43. — P. 277—286.
49. Stadelmann W. K., Digenis A. G., Tobin G. R. // Am. J. Surg. — 1998. — Vol. 176, N 2A. — P. 28—38.
50. Steed D. L. // Basic Science Review for Surgeons. — Philadelphia, 1992. — P. 12—29.
51. Steed D. L. // Surg. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 77, N 3. — P. 575—586.
52. Tarnuzzer R. W., Macaulay S. P. et al. // Growth Factors Wound Heal. — New York, 1997. — P. 206—228.
53. Thomas D. W., O'Neill I. D., Harding K. G. et al. // J. Oral Maxillofac. Surg. — 1995. — Vol. 53. — P. 442—447.
54. Trengove N. S., Stacey M. S. et al. // Wound Rep. Reg. — 1999. — Vol. 7, N 6. — P. 442—452.
55. Welgus H. G., Heffrey J. J., Eisen A. Z. // J. Biol. Chem. — 1981. — Vol. 256. — P. 9511—9515.
56. Wilhelm S. M., Collier I. E., Marmer B. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 264. — P. 17213—17221.
57. Wright J. B., Orsted H. L., Burrell R. E. // 11-th Conference of the Eur. Wound Manag. Assoc. — Dublin, 2001. — P. 35.
58. Yang E. Y., Moses H. L. // J. Cell Biol. — 1990. — Vol. 111. — P. 731—741.
59. Zauberman H., Michaelson I. C., Bergmann F. et al. // Exp. Eye Res. — 1969. — Vol. 8. — P. 77—83.