



Р. Н. Михайлулов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

© Михайлулов Р. Н.

ФАКТОРЫ РОСТА – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС

Резюме. В статье по данным обзора литературы проводится определение термина, классификация и механизм действия факторов роста. Анализируется их значение в раневом процессе. Рассматриваются возможности и перспективы их применения при лечении ран.

Ключевые слова: раневой процесс, факторы роста.

Введение

Лечение ран на протяжении тысячелетий является значимой не только медицинской, но и социальной проблемой. За время эволюции человечества было предложено труднообозримое множество средств для лечения ран, однако ни одно из них не решает эту проблему в полной мере, что побуждает к поиску новых способов и методов решения этой проблемы [1, 2, 5].

Современный уровень развития научных данных представляет раневой процесс как сложный комплекс последовательных местных и общих реакций организма в ответ на поражение тканей, протекающий с вовлечением многих регуляторных систем на разных уровнях их организации [12, 16, 21].

Научно обоснованные методы инактивации патогенной микрофлоры, использование протеолитических ферментов, создание влажной раневой среды, дифференцированный подход к лечению раны согласно стадии раневого процесса, некрэктомия дна и стенок раны воздействуют положительно на течение раневого процесса, но не всегда приводят к заживлению раны [13, 21].

Последние исследования биохимических, молекулярных и генных процессов в процессе заживления ран дают научно обоснованные предпосылки для апробации новых методов воздействия пептидными регуляторами местного действия в целях коррекции раневого процесса [7, 44].

К таким регуляторам относятся факторы роста, применяемые для заживления ран. По мнению одного из общепризнанных мировых экспертов по лечению ран, профессора Винсента Фаланги «...активное развитие науки о заживлении ран продолжается в направлении апробации новых терапевтических подходов, таких как факторы роста, искусственные заменители кожи, генная терапия, терапия стволовыми клетками» [33].

Лечение ран с применением факторов роста эмпирически использовалось задолго до их идентификации и выявления роли в заживле-

нии ран. Известно, что привычка животных зализывать раны имеет положительное значение для их заживления. В ходе экспериментов было доказано, что раны животных, зализывающих раны, заживали быстрее, чем раны животных, которым не позволяли это делать. В слюне были обнаружены и исследованы несколько факторов роста [46], в том числе эпидермальный фактор роста, влияние которых оказывало положительное стимулирующее действие на процесс раневого заживления [50, 68].

С давних времён в народной медицине применялся метод лечения огнестрельных, рваных, ожоговых и длительно незаживающих ран, путём смазывания белком сырого куриного яйца [15, 18]. Традиционная восточная медицина Китая и Японии приписывает лечебные свойства перепелиным яйцам, при лечении различных ран рекомендуется добавление их в пищу, введение инъекционно и локальное смазывание раневой поверхности [3]. Выдающийся хирург XVI в. Амбруаз Паре (1509–1590) считал, что раны лучше заживают, если их лечить мазью из смеси скипидара, розового масла и яичных желтков [10]. Таким образом, эмпирически сложилось мнение, подкреплённое практически результатами о наличии в яйце полезных для заживления раны компонентов.

К предшественникам научного использования факторов роста можно отнести и всемирно известного офтальмолога, академика В. П. Филатова. С 30-х годов XX века он с успехом реализовывал идею применения для лечения многих заболеваний, в том числе и ран, различными гетерогенными тканевыми препаратами [20]. Сформулированный им «метод терапии с помощью живых тканей», обладает мощным иммуностимулирующим действием [17].

Последователь профессора В. П. Филатова, врач Г. А. Капустин, сам длительно страдавший незаживающей раной нижней конечности, с помощью инъекций содержимого свежего куриного яйца достиг полного заживления раны. Впоследствии он с успехом лечил этим методом большое количество пациентов



с самыми различными заболеваниями, в том числе с экземой, трофическими и гнойными ранами [8].

Проведенные в дальнейшем исследования обнаружили в яичном белке вещества, впоследствии идентифицированные как факторы роста, в том числе факторы роста фибробластов [11].

Общеизвестна эволюционная защитная реакция обильного слёзотечения при ранении глаз. Было выявлено, что эта реакция способствует не только механическому вымыванию инородных тел, но и активному действию компонентов слёзной жидкости, обладающей определённым бактерицидным, противовоспалительным и заживляющим действием. В слёзной жидкости выделены вещества класса цитокинов [9, 19]. Высказаны предположения, что влияние комплекса цитокинов на репаративные процессы обусловлено торможением воспалительных процессов за счет угнетения миграции клеток, а также повышением пролиферативной активности фибро- и кератобластов. Доказано участие ряда факторов роста в развитии восстановления структур глазного яблока после хирургических вмешательств [6, 19, 71].

Впервые в 1951 году итальянский биолог Рита Леви-Монтальчини в результате проведения серии экспериментов по изучению свойств саркомы на курином эмбрионе обратила внимание, что имплантация опухоли в стенку тела 3-х дневного куриного эмбриона вызывает увеличение в 4–6 раз симпатического пара- и превертебрального ганглия по сравнению с контрольными образцами. Полученный фактор, вызывающий увеличение симпатического ганглия она назвала диффундирующий фактор роста нервной ткани (ФРНТ) [46]. В 1953 году к исследованиям Леви-Монтальчини присоединился в Вашингтонском университете американский биохимик и зоолог Стенли Коэн. В результате их сотрудничества было установлено, что ФРНТ — белок. Коэн дополнительно очистил ФРНТ, определил его химическую структуру и выделил к нему антитела [26].

В 1962 году Стэнли Коэн обнаружил новый термостабильный белок в тканях подчелюстных слюнных желез мышей, который обладал способностью купировать явления конъюнктивита и гингивита у животных. Этот фактор, присутствует в высокой концентрации в трубчатой нижнечелюстной слюнной железе взрослого самца мыши. Оба эти фактора настолько тесно взаимосвязаны, что отделение их возможно только при высокой степени очистки. Они являются термостойкими белками, не поддаются диализу, разрушаются при инкубации с протеолитическими ферментами и инактивируются специфической антисыво-

роткой. Второй белок получил название «эпидермальный фактор роста», сокращённо EGF. Он оказывает выраженное утолщение эпидермиса, кератинизацию кожи, а также увеличение высоты эпителия в ротовой полости, слизистой оболочке пищевода и желудка [25].

В 1986 году Коэн и Леви-Монтальчини были награждены Нобелевской премией в области физиологии и медицины «в знак признания открытий, имеющих важнейшее значение для раскрытия механизмов регуляции роста клеток и органов» [47].

Факторы роста являются одной из разновидностей цитокинов.

Цитокины — различные белки, осуществляющие передачу сигналов между различными клетками организма. У человека идентифицировано более ста различных цитокинов, и постоянно появляются сообщения об открытии новых. Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране и вызывают каскадную реакцию, ведущую к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов [45].

Цитокины являются наиболее универсальным классом внутри- и межтканевых регуляторных веществ. Они представляют собой гликопротеиды, которые в очень низких концентрациях оказывают влияние на реакции роста, пролиферации и дифференцировки клеток. Действие цитокинов обусловлено наличием рецепторов к ним на плазмолемме клеток-мишеней. Клетки различных тканей обладают большим количеством рецепторов к разнообразным цитокинам (от 10 до 10000 на клетку), эффекты которых нередко взаимно перекрываются, что обеспечивает высокую надёжность функционирования этой системы внутриклеточной регуляции.

Наиболее важными закономерностями функционирования системы цитокинов являются локальность действия, индуцибельность, избыточность, взаимосвязанность и взаимодействие ее компонентов [2, 7].

Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования. Один цитокин может обладать несколькими эффектами, разные цитокины — одинаковыми эффектами. Цитокин может воздействовать на ряд клеток и тканей организма. В большинстве случаев клетка организма является мишенью нескольких цитокинов. Один цитокин может регулировать образование и функционирование другого. Обычно отдельные цитокины служат составляющими факторами, образующими целый комплексный цитокиновый сигнал. Все выше перечисленное затрудняет создание единой классификации цитокинов.

В настоящее время в номенклатуре цитокинов встречается ряд несоответствий. Так, многие цитокины, открытые в разных областях науки с использованием различных методик исследований, имеют несколько названий. По функциональному признаку цитокины сгруппированы в несколько больших семейств [47]: интерлейкины, интерфероны, хемокины, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей, факторы роста.

В настоящее время определение фактора роста подвергается многочисленным корректировкам и уточнениям, связанными с открытием новых свойств и характеристик этих факторов. Согласно современным представлениям [47, 71] факторы роста — это естественные вещества полипептидного строения, с молекулярной массой 5–50 кДа, вырабатываемые организмом, являющиеся полифункциональными регуляторами и принадлежащие к классу цитокинов [4].

С одной стороны факторы роста обладают свойствами, сходными с гормонами: белковая структура, участие в регуляции органов и тканей. Подобно гормонам эти факторы обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки — стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку [4]. С другой стороны, они во многом отличаются от них по важным аспектам. Их первичный эффект заключается в стимуляции роста клеток, но они не влияют на функционирование последних. Последнее, но не менее важное отличие между гормонами и факторами роста — это временной фактор. Гормоны проявляют свое действие в сравнительно отдаленном периоде [47].

Получены данные, что факторы роста активируют процессы деления, миграции, дифференциации клеток, экспрессии белка и продуцирования ферментов [56, 71]. Так же факторы роста влияют на воспалительные, пролиферативные процессы и течение раневого процесса [31].

Воздействие факторов роста опосредовано через стимуляцию ангиогенеза и пролиферацию клеток, что влияет на синтез и деградацию внеклеточного матрикса, также они воздействуют на реакции воспаления в клетках и деятельность фибробластов [44].

По мнению М. Tischler и соавт. [69] факторы роста продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях и обладают следующими действиями:

- эндокринным (вырабатываются и транспортируются к удаленным клеткам — мишеням через кровоток);
- паракринным (распространяются путем диффузии);

- аутокринным (оказывают действие на клетки, являющиеся непосредственным источником этих факторов);
- интракринным (действуют непосредственно как внутриклеточные мессенджеры, регулируя клеточные функции).

Предложено деление факторов роста на две большие группы:

- 1) с широким диапазоном клеточной и тканевой специфичности;
- 2) специфичные для определенной группы клеток [60].

Научные данные, получаемые о результатах выделения, идентификации, взаимодействия и практического применения различных факторов роста лавинообразно нарастает, количество идентифицированных соединений определяемых как ростовые факторы увеличивается с каждым годом.

Основными, наиболее изученными, факторами принимающими участие в раневом процессе являются:

Эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor (EGF)). Содержится в макрофагах, тромбоцитах, многих жидкостях и тканях организма. Является одним из самых активных митогенов среди известных полипептидных факторов роста. Он играет важную роль в индукции регенерации печени, осуществляя свое регуляторное влияние вместе с другими полипептидными факторами роста, среди которых в первую очередь следует назвать инсулин и глюкагон. EGF в комбинации с инсулином и дексамиметазоном стимулирует пролиферацию фибробластов и хондроцитов.

Являясь митогенным для большинства эпителиальных тканей, фибробластов, эндотелиальных клеток эпидермальный фактор роста ускоряет пролиферацию тканей, препятствует образованию рубцов, ускоряет эпителизацию, способствует быстрому заживлению ран. EGF устойчив к действию кислот и высоких температур, относится к наиболее стабильным из всех изученных белков. EGF играет важную роль в регуляции обменных и восстановительных процессов: специфически связывается с рецепторами на поверхности клеточных мембран, стимулирует таксис фибробластов и дифференциацию эпителиальных клеток, что способствует заживлению ран. Обнадеживающие результаты были получены при использовании эпидермального фактора роста для лечения трофических язв [31].

Группа исследователей получила положительные результаты при применении его в комплексе с сульфадиазином серебра [55]. Было продемонстрировано ускорение заживления донорских мест в первые сутки при



местном использовании EGF за счёт ускоренной регенерации эпителия [23].

Показано положительное влияние на заживление применение этого фактора в комплексе с полиуретановыми и коллагеновыми, альгинатными повязками [39, 51].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor (VEGF)) относится к семейству факторов роста EGF, является первичным стимулом для неоваскуляризации грануляционной ткани [49], влияет на развитие новых и незрелых кровеносных сосудов (ангиогенез). Изучено 4 формы:

- 1) VEGF-A (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста). Экспрессию VEGF-A регулируют многие факторы, включая факторы роста, цитокины, гонадотропины, оксид азота, гипоксию, гипогликемию;
- 2) VEGF-B – фактор роста для клеток эндотелия. Экспрессируется повсеместно (кроме печени);
- 3) VEGF-C стимулирует ангиогенез, рост клеток эндотелия и их миграцию, тормозит апоптоз и повышает проницаемость сосудов, стимулирует рост лимфатических сосудов и вен;
- 4) VEGF-D стимулирует ангиогенез, рост клеток эндотелия и их миграцию, повышает проницаемость сосудов, стимулирует рост лимфатических сосудов.

Синтез VEGF может быть вызван в клетках, которые не получают достаточного количества кислорода, и нарушена микроциркуляция [43].

В других исследованиях выявлено, что низкий уровень VEGF наряду со снижением уровня эндотелиальных прогениторных клеток также играет важную роль в снижении неоваскуляризации при заживлении осложненных ран [48].

Тромбоцитарный фактор роста или тромбоцитарно-производный фактор роста (Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)). Вырабатывается тромбоцитами. Содержится в эндотелиальных клетках, тромбоцитах, макрофагах, фибробластах, нейтрофилах, гладких миоцитах и оказывает на них стимулирующее действие. Способствует контракции раны. Является митогенным для сосудов гладкомышечной мускулатуры, стимулирует выработку моноцитами и макрофагами других ростовых факторов. Привлекает лейкоциты и фибробласты в очаг воспаления, стимулирует деление и функциональную активность этих клеток [62].

Получены данные о положительном влиянии PDGF при лечении пролежней и диабетических язв стопы, ожогов [54, 57, 58]. Использование PDGF, по данным рандомизированных клинических исследований, привело к ускоре-

нию заживления нейропатической диабетической язвы стопы на 15 % [32, 59].

Фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor (FGF)). У человека выявлено 23 пептида, относящихся к семейству факторов роста фибробластов [52].

Факторы роста фибробластов у человека продуцируются кератиноцитами, фибробластами, хондроцитами, эндотелиальными, гладкомышечными, тучными, глиальными клетками и стимулируют их пролиферацию. Митогенны для клеток мезенхимальной и нервной ткани [7, 28].

Основной фактор роста фибробластов стимулирует деление фибробластов, сосудистых эндотелиальных клеток и кератиноцитов *in vitro*, формирование новых сосудов, грануляционной ткани, эпидермальную регенерацию *in vivo* и регулирует гомеостатические процессы в нервной системе [49]. Фактор роста фибробластов 2 является одним из первичных стимулов роста неоваскуляризации грануляционной ткани. Факторы роста фибробластов способствуют заживлению ран и ожогов [2].

Z. Wu и соавт. [73] в ретроспективном анализе лечения 72 больных с глубокими термическими ожогами отметили, что ранние аппликации основного фактора роста фибробластов во многих наблюдениях предотвращают возникновение сепсиса, а также ускоряют заживление ожоговых ран. Y. Yao и соавт. [75] отметили сокращение времени заживления хирургических ран при применении различных доз FGF-2.

Трансформирующий фактор роста (Transforming growth factor (TGF)). Трансформирующий фактор роста- α (TGF- α), (Transforming growth factor- α). Обнаружен в макрофагах, эозинофилах, митогенный для большинства эпителиальных тканей, фибробластов, эндотелиальных клеток, потенцирует ангиогенез.

Трансформирующий фактор роста- β (Transforming Growth Factor- β (TGF- β 1)). Обнаружен в макрофагах, лимфоцитах, фибробластных, костных клетках, кератиноцитах, тромбоцитах. Ингибирует репликацию большинства клеток включая кератиноциты, эндотелиальные клетки, лимфоциты и макрофаги, может ингибировать или стимулировать фибробласты. Стимулирует процесс неоколлагенеза, тем самым восстанавливает каркасную структуру кожи и устраняет морщины.

Предложенные гидрогелевые повязки с TGF- β 1 [29, 67] показали высокую эффективность при лечении хронических ран. Исследовано влияние на раневое заживление ингибирования TGF- β 1 и TGF- β 2 с антителами против этих двух изоформ. Установлено уменьшение образования рубцовой ткани [36].

Интересно, что поврежденные фетальные ткани у детей не содержат заметного количества TGF- β 1, тогда как в ранах у взрослых данная изоформа находится в избытке. Считается, что факторы роста семейства TGF в первую очередь ответственны за гипертрофическое рубцеобразование, особенно изоформы β 1 и β 2 [37]. Изоформа TGF- β 3 недавно описана и может оказывать ингибирующее действие на образование рубца, являясь природным антагонистом TGF- β 1 и TGF- β 2 изоформ [36]. Имеется сообщение о применении EGF и TGF- β для лечения язв, возникших вследствие венозной недостаточности [65].

Гормон роста человека — соматотропный гормон (Growth hormone (HGH)). Вырабатывается гипофизом, оказывает стимулирующее действие на гепатоциты, костную ткань, фибробласты. Способствует повышению эластичности кожи, активирует рост волос.

Эксперименты на животных показали, что инъекции гормона роста стимулируют формирование коллагена увеличивают предел прочности ран при растяжении и способствуют их быстрой контракции. В одном исследовании [40] с участием пациентов, перенесших ожоги, гормон роста заметно стимулировал синтез белков, необходимый для излечения любых частей тела, и усиливал кровообращение. Другие исследования показали, что гормон роста повышает положительный азотный баланс, который необходим для регенерации тканей после обширных ожогов и травматических операций. Гормон роста и факторы роста успешно применялись также для лечения трофических язв на нижних конечностях [63].

Многие свои эффекты гормон роста вызывает непосредственно, но значительная часть его эффектов опосредуется инсулиноподобными факторами роста, которые вырабатываются под действием гормона роста в печени либо синтезируются в тканях-мишенях.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (Insuline Like Growth Factor 1 (IGF-1)).

Инсулиноподобные факторы роста IGF — это белки очень схожие по строению с инсулином. Содержатся в большинстве тканей, фибробластах, макрофагах, митогенны для фибробластов, костных клеток, тканей нервной системы, гемопоэтических, эндотелиальных клеток.

IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1 или соматомедин С) — пептидный гормон, синтезируемый в печени в ответ на стимуляцию её соматотропных рецепторов, осуществляет эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей. В периферических тканях именно ИФР-1 обе-

спечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона. Ускоряет синтез белка и замедляет его разрушение, и стимулирует рост большинства внутренних органов. Последствия его действия были образно названы «неуправляемой инсулиноподобной деятельностью» [24].

IGF-1 препятствует выпадению волос и стимулирует их рост. Он также ускоряет заживление ран и увеличивает объем кожи, тем самым уплотняя ее. Также предотвращает выпадение волос после лучевой терапии при лечении онкологических заболеваний. Устраняет дефекты кожи: расширенные поры, угревую сыпь, также применяется после пилингов, лазерной коррекции, в целях ускорения заживления кожи [24, 40].

Тромбоспондин (Thrombospondin (TSP)) — класс белков, ингибирующих ангиогенез, а также обладающих рядом других свойств. Семейство тромбоспондинов насчитывает пять белков и условно делится на две подгруппы: «А» которая включает TSP-1 и TSP-2, и «В», в которую входят TSP-3, TSP-4, TSP-5. На настоящий момент известно, что он продуцируется многими видами клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, а также эндотелиальные и гладкомышечные клетки.

Этот фактор способствует продукции внеклеточного матрикса, быстрому увеличению числа фибробластов и стимуляции ангиогенеза [22].

Растворимая форма данного вещества является антипролиферативной для эндотелиальных клеток и модулирует их адгезию, а также оказывает антихемотаксический эффект как *in vitro*, так и *in vivo*. В то же время резкое увеличение уровня тромбоспондина может привести к позитивному ангиогенному ответу [51].

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)). Образуется при стимуляции особой популяции В-клеток, IRA-B (активаторные В-клетки врожденного иммунитета). Стимулирует рост и дифференцировку гемопоэтических клеток таких линий, как гранулоциты, макрофаги, эозинофилы. Показал свою эффективность при грибковых инфекциях. Механизмы этих дисфункций и их роль в противогрибковой и антимикробной активности в настоящее время изучены недостаточно [72]. Предложено использование этого фактора в целях повышения эффективности антимикробной и противогрибковой терапии у онкогематологических больных с нейтропенией [61].

По данным исследований фактора GM-CSF было высказано предположение, что этот фактор имеет принципиальное значение в зажив-



лении ран, дефицит его отражался в замедленном заживлении ран и малой прочностью вновь образованного рубца [37, 38, 60].

Фактор роста кератиноцитов (Keratinocyte growth factor (KGF)), содержится в фибробластах, проявляет свойства митогенности для эпителиальных клеток в том числе и кератиноцитов, не является митогенным для фибробластов и эндотелиальных клеток. Отвечает за рост эпителиальных клеток, приводящих к обновлению эпидермального слоя кожи. Выделяют: фактор роста кератиноцитов-1 и фактор роста кератиноцитов-2 [14].

Y. Xia и соавторы [74] в экспериментальной работе определили, что KGF-1 и KGF-2 значительно усилили реэпителизацию ран ишемизированных тканей у кроликов. Кроме того, KGF-2 способствовал образованию грануляционной ткани, но данный эффект отсутствовал при применении KGF-1. Авторы считают, что KGF-2 по сравнению с KGF-1 более эффективен и способствует формированию менее выраженных рубцов. P. Jimenez и M. Rampru [40] подтвердили ускорение заживления ран кожи при применении KGF-2, определив его как мощный стимулятор заживления ран, увеличивающий механическую прочность рубца вследствие повышения содержания коллагена.

На основе многочисленных экспериментов на животных *in vivo* было показано, что KGF так же стимулирует пролиферацию, рост и дифференцировку различных клеток эпителиальной ткани, отличных от кератиноцитов [37, 60, 70].

Несмотря на активные исследования и обнадеживающие клинические результаты [41] на протяжении двух последних десятилетий широкий спектр факторов роста после проведения клинических исследований не был одобрен для практического применения, а результаты клинических исследований не оправдали доклинических ожиданий [33].

Ряд предположений были выдвинуты авторами этих методик, что возможно дозировка и режим доставки для местного применения факторов роста, были неверны либо факторы роста должны быть использованы в комбинации для достижения лучшего клинического результата [27, 56, 64, 65].

Существует предположение, что применение факторов роста должно осуществляться только после соответствующей подготовки хронической раны в виде полного удаления некротических тканей [34]. Подтверждением этому служат данные о том, что радикальный подход к хирургической обработке раны действовал синергично с применением фактора роста PDGF при лечении диабетической ней-

ропатической язвы [66]. Имеются сведения что в язвах на почве венозной недостаточности и сахарного диабета факторы роста присутствуют, однако они могут быть блокированы в фибриновой муфте, окружающей капилляры, вследствие чего теряют свою активность [65].

Более успешным является применение факторов роста в комплексе. В этих работах применяли аутологичную смесь, полученную из тромбоцитов, и выделенный из тромбоцитов эпидермальный фактор роста. В результате было показано ускорение раневого заживления по сравнению с контрольной группой [66]. При применении для лечения пролежней PDGF и FGF β в сочетании с коллагеном и гиалуроновой кислотой были получены обнадеживающие результаты [56]. Исследования выполненные Park S. N. и соавт. [53] показали, что новая пористая матрица, содержащая коллаген, гиалуроновую кислоту, тобрамицин, основной FGF и тромбоцитарный фактор роста значительно улучшил заживление ран в сравнении с матрицей, содержащей только антибиотик.

В то же время, по мнению некоторых авторов, уменьшение скорости раневого заживления нельзя полностью объяснить исключительно снижением концентрации факторов роста [35, 42, 51, 69, 72, 71]. Появляющиеся новые научные данные расширяют понимание о роли этих веществ в раневом заживлении. Поскольку основная роль анализируемых веществ — это стимулирование роста клеток, то наиболее подходящим термином на современном этапе исследования проблемы для них — это «факторы роста».

Выводы

Факторы роста представляют новое направление воздействия на раневой процесс. Их использование находится в стадии активного изучения. Действие факторов роста является многокомпонентным, последовательным и взаимно обуславливающим. Недостаточно изученный механизм действия этих факторов в патогенезе раневого процесса и неотработанная методика применения препятствует их активному использованию. По данным обзора литературы в настоящее время остаются нерешёнными вопросы, связанные с показаниями и противопоказаниями к применению, доставкой и активацией факторов роста. Применение факторов роста является многообещающим методом воздействия на раневой процесс, однако необходимы дальнейшие экспериментальные лабораторные, доклинические и многоцентровые рандомизированные клинические исследования для развития этого направления.



ЛІТЕРАТУРА

1. Абаев Ю. К. Биология заживления острой и хронической раны / Ю. К. Абаев // Медицинские новости. 2003. — № 6. — С. 3–10.
2. Абаев Ю. К. Заживление острых и хронических ран. Сообщение 2 / Ю. К. Абаев // Военная медицина. — 2010. — № 2. — С. 106–110.
3. Вильямс К.А. Энциклопедия восточного символизма / К. А. Вильямс. — М.: Золотой век, 1996. — 432 с.
4. Ворона Ю. С. Применение мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, с целью направленной регенерации тканей в области глоточных швов после операций на гортани, глотке и полости рта: дис. канд. мед. наук. / Ю. С. Ворона. — Курск, 2014. — 143 с.
5. Длительно не заживающие раны и язвы (патогенез, клиника, лечение) / П. И. Толстых, О. Б. Тамразова, В. В. Павленко [и др.]. — М.: Дипак, 2009. — 168 с.
6. Захарова И.А. Определение ИНФ-статуса при проникающих ранениях глазного яблока / И. А. Захарова, В. Ю. Махмутов, Д. О. Найдюк // Матер. всеросс. науч.-практ. конф. «Неотложная помощь. Реабилитация и лечения осложнений при травмах органа зрения в чрезвычайных ситуациях». — М., 2003. — С. 23–25.
7. Использование факторов роста фибробластов для лечения ран и ожогов / В. И. Никитенко, С. А. Павловичев, В. С. Полякова [и др.] // Хирургия. — 2012. — № 12. — С. 72–76.
8. Капустин Г. А. Об опыте одного врача / Г. А. Капустин // Газета «Северная правда». — 1955. — № 101. — 4 с.
9. Ковальчук Л. В. Новые возможности лечения цитокинами: препараты, патология, перспективы / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская // Материалы Международной конференции «Иммунореабилитация и реабилитация в медицине». — Анталия, 1996. — Доклад 2. — С. 67.
10. Кузин М.И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. — М.: Медицина. — 1990. — 591 с.
11. Лукаш Л. Л., Васильевская С. В. Стволовые клетки млекопитающих *in vitro*, как основа новых биотехнологий / Л. Л. Лукаш, С. В. Васильевская // Биополимеры и медицина. — 2001. — Т. 17, № 3. — С. 203–211.
12. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, А. Ю. Шикунова [и др.] // Хирургия. журн. им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № 5. — С. 72–77.
13. Привольнев В.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В. В. Привольнев, Е. В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2011. — Том 13, № 3. — С. 214–222.
15. Роль полипептидных факторов роста в регуляции пролиферации кератиноцитов эпидермиса / В. К. Гусак, Р. Г. Васильев, Д. А. Зубов [и др.] // Цитология и генетика. — 2001. — Т. 35, № 6. — С. 64–73.
16. Семенцов М.В. Народная медицина кубанских казаков / Семенцов М.В. — Краснодар, 1992. — С. 24.
17. Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция). — Киев. — 2002. — 39 с.
18. Сотникова Е.П., Салдан В.И., Фесюнова Г.С. Традиционные основы тканевой терапии и перспективы развития / Е. П. Сотникова, В. И. Салдан, Г. С. Фесюнова // Экспериментальная и клиническая медицина. — 2007. — № 1. — С. 15–19.
19. Торэн М. Д. Русская народная медицина XIX — начала XX вв. / М. Д. Торэн // Русская народная медицина и психотерапия. — СПб., 1990. — 202 с.
20. Федорищева Л. Е. Альфа-интерферон в лечении больных с проникающим ранением роговицы: матер. науч.-практ. конф. «Терапевтические методы лечения в офтальмологии». — Саратов. — 2003. — С. 60–61.
21. Филатов В.П. Мои пути в науке / В. П. Филатов. — Одесса, Одесское областное изд. — 1955. — 162 с.
22. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские Национальные рекомендации / В. С. Савельев и ред. совет. — М., 2009. — 89 с.
23. Чекалина Е.Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей / Е. Н. Чекалина // Дентал Юг. — 2005. — № 3(32). — С. 23.
24. Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF-beta / G. Brown, L. Curtsinger, M. White[et al.] // Ann. Surg. — 1988. — N. 208. — P. 788–794.
25. Bang P. Exercise-induced changes in insulin-like growth factors and their low molecular weight binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency / P. Bang, J. Brandt, M. Degerblad // European Journal of Clinical Investigation. — 1990. — Vol. 20. — P. 285–292.
26. Cohen I. R. Autoimmunity: physiologic and pernicious / I. R. Cohen // Advances in Internal Medicine. — 1984. — Vol. 2. — P. 147–165.
27. Cohen S. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom / S. Cohen, R. Levi-Montalcini, V. Hamburger // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1954. — Vol. 40. — P. 1014–1018.
28. Cross S. E. Defining a model to predict the distribution of topically applied growth factors and other solutes in excisional full-thickness wounds / S. E. Cross, M. S. Roberts // J. Invest. Dermatol. — 1999. — N. 112(1). — P. 36–41.
29. Cortactin involvement in the keratinocyte growth factor and fibroblast growth factor 10 promotion of migration and cortical actin assembly in human keratinocytes / S. Ceccarelli, G. Cardinali, N. Aspate. [et al.] // Exp. Cell. Res. — 2007. — N. 313. — P. 1758–1777.
30. Controlled release of bioactive doxorubicin from microspheres embedded within gelatin scaffolds / A. J. Defail, H. D. Edington, S. Matthews [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. — 2006. — N. 79. — P. 954–962.
31. Cytocompatibility of regenerated silk fibroin film: a medical biomaterial applicable to wound healing / T. L. Liu, J. C. Maio, W. H. Sheng [et al.] // J. Zhejiang Univ. Sci. B. — 2010. — N. 116 (1). — P. 10–16.
32. Dijke P. Growth factors for wound healing / P. Dijke, K. K. Iwata // Biotechnology. — 1989. — N. 7. — P. 793–798.
33. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group / D. L. Steed, D. Donohoe, M. W. Webster, L. Lindsley // J. Am. Coll. Surg. — 1996. — N. 183(1). — P. 61–64.
34. Falanga V. Advanced treatments for non-healing chronic wound / V. Falanga // The Journal of the European Wound Management Association. — 2004. — Vol. 4, N. 2. — P. 4–6.
35. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds / V. Falanga // Wound Repair Regen. — 2000. — N. 8(5). — P. 347–352.
36. Falanga V. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers / V. Falanga, W. H. Eaglstein, B. Bucalo // J. Dermatol. Surg. Oncol. — 1992. — N. 18(7). — P. 604–606.
37. Ferguson M. W. J. Control of scarring: Proc. Meeting Wound Healing / M. W. J. Ferguson // Soc. Eur. Tissue Repair Soc. — 1993. — Vol. 1. — P. 46.
38. Greenhalgh D. G. The role of growth factors in wound healing / D. G. Greenhalgh // J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care. — 1996. — N. 41. — P. 159–167.
39. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is essential for normal wound healing / A. Mann, K. Niekisch,



- P. Schirmacher, M. Blessing // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 2006. – N. 11. – P. 87–92.
40. Gu F. Sustained delivery of vascular endothelial growth factor with alginate beads / F. Gu, B. Amsden, R. Neufeld // *J. Control Release.* – 2004. – Vol. 96. – P. 463–472.
 41. Histology of skeletal muscle in adults with GH deficiency: comparison with normal muscle and response to GH treatment / R. C. Cuneo, F. Salomon, C. M. Wiles [et al.] // *Hormone Research.* – 1992. – N. 37. – P. 23–28.
 42. Jimenez P. A. Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds / P. A. Jimenez, M. A. Rappy // *J. Surg. Res.* – 1999. – N. 81(2). – P. 238–242.
 43. Khan M. N. Advances in the management of leg ulcers – The potential role of growth factors / M. N. Khan, C. G. Davies // *Int. Wound J.* – 2006. – N. 3. – P. 113–120.
 44. Kolluru G. K., Bir S. C., Kevil C. G. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing / G. K. Kolluru, S. C. Bir, C. G. Kevil // *Int. J. Vasc. Med.* – 2012. – V. 2012. – P. 1–30.
 45. Komarcevic A. The modern approach to wound treatment / A. Komarcevic // *Med. Pregl.* – 2000. – N. 53. – P. 363–368.
 46. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later // *Science.* – 1987. – Vol. 237. – P. 1154–1162.
 47. Levi-Montalcini R., Hamburger V. Selective growth stimulating effect of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo / R. Levi-Montalcini, V. Hamburger // *J. Exp. Zool.* – 1951. – Vol. 116. – P. 321–362.
 48. Levi-Montalcini R. Факторы роста нервов и тканей [Электронный ресурс] // *Международный неврологический журнал №3(49).* – 2012. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29728>.
 49. Liu Z. J. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing / Z. J. Liu, O. C. Velazquez // *Antioxidants and Redox Signaling.* – 2008. – Vol. 10, N. 11. – P. 1869–1882.
 50. Martin P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration / P. Martin // *Science.* – 1997. – Vol. 276. – P. 75–81.
 51. Nagy G. Role of saliva, salivary glands and epidermal growth factor (EGF) on oral wound healing / G. Nagy // *Fogorv. Sz.* – 2003. – Vol. 96, № 1. – P. 17–20.
 52. New cytokine dressings. Kinetics of the in vitro rhG-CSF, rhGM-CSF, and rhEGF release from the dressings / J. Grzybowski, E. Oldak, M. Antos-Bielska [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 1999. – Vol. 184. – P. 173–178.
 53. Obermair A. Angiogenesis in gynecology and obstetrics / A. Obermair, O. Preyer, S. Leodolter // *Wien Klin Wochenschr.* – 1999. – N. 111(7). – P. 262–277.
 54. Ornitz D.M., Itoh N. Fibroblast growth factors / D. M. Ornitz, N. Itoh // *Genome Biol.* – 2001. – N. 2(3). – P. 3005.1–3005.12.
 55. Park S.N. Evaluation of antibiotic loaded collagen-hyaluronic acid matrix as a skin substitute / S. N. Park, J. K. Kim, H. Suh // *Biomaterials.* – 2004. – N. 25. – P. 3689–3698.
 56. Pierce G.F. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB / G. F. Pierce, J. E. Tarpley, R. M. Allman // *Am. J. Pathol.* – 1994. – N. 145(6). – P. 1399–1410.
 57. Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor / A. R. C. Lee, H. Leem, L. Jaegwan, K. C. Park // *Biomaterials.* – 2005. – N. 26. – P. 4670–4676.
 58. Robson M. C. Growth factors as wound healing agents / M. C. Robson // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 1991. – N. 2(6). – P. 863–867.
 59. Robson M. C. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers / M. C. Robson, L. G. Phillips, A. Thomason // *Lancet.* – 1992. – N. 339 (8784). – P. 23–25.
 60. Smiell J. M. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies / J. M. Smiell, T. J. Wieman, D. L. Steed // *Wound Repair Regen.* – 1999. – N. 7(5). – P. 335–346.
 61. Steed D. L. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group / D. L. Steed // *J. Vasc. Surg.* – 1995. – N. 21(1) – P. 71–78.
 62. Steenfos H. H. Growth factors and wound healing / H. H. Steenfos // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* – 1994. – N. 28. – P. 95–105.
 63. Secular trend of hospital acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989 – 1999 / W. E. Trick, S. K. Fridkin, J. R. Edwards [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002 – Vol. 35 (5). – P. 627–630.
 64. Stem Cells Therapy of Lower Extremity Ulcers / T. Tuganbekov, M. Askarov, N. Ashimov, D. Saipiyeva // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan.* – 2013. – N. 4(30). – P. 14–20.
 65. Sustained release of human growth hormone (hGH) from collagen film and evaluation of effect on wound healing in mice / Maeda M., Kadota K., Kajihara M., Sano A. [et al.] // *J. Control Release.* – 2001. – N. 77. – P. 261–272.
 66. SHAM induction chemotherapy with or without granulocyte macrophage colony stimulating factor in patients with high risk myelodysplastic syndrome / W. Verbeek, B. Wormann, P. Koch, C. Aul [et al.] // *Ann. Hematol.* – 1997. – Vol. 74. – P. 205–208.
 67. Sequential cytokine therapy for pressure ulcers: clinical and mechanistic response / M. C. Robson, D. P. Hill, P. D. Smith [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – N. 231 (4). – P. 600–611.
 68. Stimulation of repair in chronic nonhealing cutaneous ulcer using platelet-derived wound healing formula / Knighton D.R., Ciresi K.F., Fiegel V. [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1990. – Vol. 170. – P. 56–60.
 69. The enhancement in wound healing by transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) depends on the topical delivery system / P. Puolakkainen, D.R. Twardzik, J.E. Ranchalis [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1995. – N. 58. – P. 321–329.
 70. The use of granulocyte-monocyte colony stimulating factor in the therapy of chronic wounds / M. Papi [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol.* – 2002. – N. 16 (suppl. 1). – P. 336.
 71. Tischler M. Platelet Rich Plasma: The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts / M. Tischler // *N. Y. State Dent. J.* – 2002. – N. 68. – P. 22.
 72. Van Setten G.B. Defection of Connective Tissue Growth Factor in Human / G. B. Van Setten, T. D. Blaloc, G. Grotendonst // *Ophthalmic Research.* – 2002. – Vol. 34. – N. 5. – P. 306–308.
 73. Wound healing dressings and drug delivery systems: A review / J. S. Boateng, K. H. Matthews, H. N. E. Stevens, G. M. Eccleston // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2008. – Vol. 97, Issue 8. – P. 2892–2923.
 74. Wu Z.H. An early comprehensive prevention and treatment of sepsis in severely burned patients with delayed fluid resuscitation / Z. H. Wu, M. Liu, Z. F. Xia // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2004. – Vol. 16(4). – P. 198–201.
 75. Xia Y.P. Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischaemia-impaired rabbit ear model and on scar formation / Y. P. Xia, Y. Zhao, J. Marcus // *J. Pathol.* – 1999. – N. 188(4). – P. 431–438.
 76. Yao Y., Fei C., Li Z. A comparative study on wound healing treated by different doses of bovine basic fibroblast growth factor (bFGF) / Y. Yao, C. Fei, Z. Li // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* – 2001. – N. 17(1). – P. 10–12.



ФАКТОРИ РОСТУ —
ПЕРСПЕКТИВНІ
ТЕХНОЛОГІЇ ВПЛИВУ
НА РАНОВИЙ ПРОЦЕС

R. N. Михайлусов

Резюме. У статті за даними огляду літератури проводиться визначення терміна, класифікація і механізм дії факторів росту. Аналізується їх значення у раневому процесі. Розглядаються можливості і перспективи їх застосування при лікуванні ран.

Ключові слова: *рановий процес, фактори росту.*

GROWTH FACTORS —
ADVANCED TECHNOLOGY
IMPACT WOUND HEALING
PROCESS

R. N. Mihaylusov

Summary. The article according to the literature review carried out the definition, classification and mechanism of action of growth factors. Analyzes their importance in wound healing process. The possibilities and prospects of their use in the treatment of wounds.

Key words: *wound process, grows factors.*