

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-24

УДК: 616-001.4-08:576.7

ПРОБЛЕМА ХРОНІЧНИХ РАН ТА МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ ЇХ ЛІКУВАННІ

Слободяник С. В., Хіміч С. Д., Школьніков В. С.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: v.shkolnikov@gmail.com

Статтю отримано 01 липня 2020 р.; прийнято до друку 05 серпня 2020 р.

Анотація. Представлено огляд наукових публікацій з проблем хронічних ран та питань інноваційного використання мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні хворих із хронічними дефектами рани. Нами проведено систематичний огляд статей бази даних PubMed і Google Scholar за останні 34 роки (1985-2019), більша половина з яких - за останні 5 років. Під час пошуку використовували пошукові терміни "хронічна рана", "мезенхімальні стовбурові клітини". Доводиться констатувати, що незважаючи на те, що лікування ран та раневої інфекції належить до категорії найдавніших галузей медицини, лікування хронічних ран в Україні сьогодні залишається однією з важливих проблем у лікуванні запальних захворювань м'яких тканин. Жоден із багатьох запропонованих методів та прийомів лікування хронічних ран не задовольняє практичних хірургів повністю. На сьогодні результати лікування хронічних ран залишаються незадовільними. Перспективи використання мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні хронічних ран є обнадійливими і потребують подальших досліджень.

Ключові слова: хронічна рана, мезенхімальні стовбурові клітини, спосіб лікування.

Вступ

Лікування ран є найдавнішою проблемою хірургії [8]. Незважаючи на появу хірургічних і медикаментозних інновацій, лікування хронічних ран є тривалим та часто безуспішним [4, 24]. Поширеність виразок ніг серед населення становить 0,1-1,5%, у 24% хворих тривалість їх наявності сягає більше року. Внаслідок цього 45% хворих страждають від обмеженої мобільності, а більшість пацієнтів пересувається лише в межах дому [12]. За даними Rabe E. (2009) у Східній Європі варикозне розширення вен зустрічається до 29% людей зрілого віку, з них - 8,6% венотні виразки та тільки 1,4% загоєних ран [33]. Локалізацією хронічної рани може бути будь-яка анатомічна ділянка тіла, найбільш поширені хронічні рани нижніх кінцівок. Венозна патологія спричиняє утворення хронічних ран у 70% випадків, також поширеними етіологічними чинниками є артеріальна недостатність та цукровий діабет, інші патології значно рідше стають етіологічним фактором [6].

Крім того, лікування хронічних ран є тривалим та вимагає значних фінансових затрат, у США на лікування таких пацієнтів щорічно витрачається близько 25 мільярдів доларів. У країнах Європи затрати на лікування пацієнтів з хронічними ранами становлять 2-4% від загального бюджету систем охорони здоров'я, а на лікування одного хворого із виразкою гомілки - 6,5 тис. євро, виразкою стопи - 10 тис. євро за рік. У профільних клініках протягом 6 місяців вдається досягнути загоєння у 70% пацієнтів з хронічними виразками, у загальних стаціонарах - у 45% хворих, протягом 12 місяців у 69% пацієнтів виникає рецидив. Щорічно витрати на лікування хронічних ран зростають, що зумовлено збільшенням тривалості життя, кількості пацієнтів з ожирінням,

цукровим діабетом, адинамічним способом життя. Сума коштів, що витрачаються на лікування хронічних ран, втрата працездатності, погіршення якості життя пацієнтів та сімей, які доглядають за ними, роблять проблему пошуку альтернативних шляхів покращення результатів лікування актуальною для суспільства [6].

Враховуючи середні терміни лікування, а саме 3-4 місяці, витрачання часу медичного персоналу та дороговартісне лікування виникає необхідність у пошуку нових підходів у лікуванні даної патології [21].

Мета - за даними джерел літератури проаналізувати та висвітлити проблему хронічних ран та сучасні методи їх лікування.

Проявами хірургічної інфекції часто є дефекти м'яких тканин з ознаками хронічного запалення, значним бактеріальним забрудненням, переважанням дегенеративних процесів над регенеративними. До таких станів відносять рани, що тривало не загоюються, нориці, пролежні [8]. Особливе місце займають так звані хронічні рани. Закордонні автори цим терміном об'єднують групу ускладнених ран хірургічного походження, а також пролежні, нориці, виразки тощо [15]. У вітчизняній літературі цей термін асоціюється з тривалонезагоєваними ранами. Пролонгований характер загоєння таких дефектів дозволяє вдатися до подібної узагальнюючої систематизації [8]. Оболенский В. И. та співав. (2009) притримуються тієї думки, що єдиного визначення поняття "хронічна рана" до тепер не існує [10]. Автори вказують, що можна зустріти терміни "рана, що довго не загоюється", "проблемна" або "складна" рана, "трофічна виразка" (різного ґенезу). Одні тільки трофічні виразки нижніх кінцівок за етіологічним фактором можуть

бути венозними, артеріальними, на тлі діабетичної нейропатії й ангіопатії, при різних системних захворюваннях тощо [10].

На даний час існують різні думки щодо визначення терміну "хронічна рана". Так, Храмин В. Н. (2005) вважає, що рана є хронічною у тому випадку, коли вона існує більше 4 тижнів без ознак активного загоєння, виняток становлять великі ранові дефекти з ознаками активної репарації [16]. У протиставу, низка іноземних авторів до сьогодні діагностують хронічну рану кінцівок у випадку, коли вона не загоюється при адекватному лікуванні протягом 6 тижнів [19]. Klein L. K. et al. (1990) вказують, що рана, яка має тривале загоювання, це - рана, репарація якої порушена через несприятливі фонові стани [30]. Також є думка, що хронічною слід вважати рану, що не гоїться протягом 8 тижнів [27]. З вищезазначеного слід зробити висновок, що до уточнення поняття "хронічна рана" науковці та клініцисти не повертались останні 30 років.

Саму ж "хронічну рану" Васютков В. Я. (2002) запропонував класифікувати при розподілі пацієнтів із дефектами за площею, а саме:

- малі - площа <10 см²;
- середні - площа 11-30 см²;
- великі - площа 31-50 см²;
- надвеликі (у тому числі циркулярні) - площа >50 см² [3].

У патологічних умовах нормальне загоєння рани неможливе. Перешкода нормальному процесу загоєння рани може призвести до небажаного рубця. Погіршення процесів репарації викликають супутні захворювання, такі як цукровий діабет, ожиріння, венозний генез виразки тощо. Також, виокремлюють кореляційні зв'язки між віком хворих та тривалістю лікування хронічної рани у наслідок збіднення кількості стовбурових клітин шкіри. Окремими чинниками у погіршенні результатів лікування хронічної рани призводять сидячий спосіб життя, наявність шкідливих звичок, чи перенесений психологічний стрес [2].

У 2004 р. опублікована система оцінки та лікування хронічних ран MEASURE, яка включає такі параметри: M (measure) - вимір рани (довжина, ширина, глибина та площа), E (exudate) - ексудат (кількість та якість), A (appearance) - зовнішній вигляд (тип тканини та кількість), S (suffering) - больовий синдром (характер та інтенсивність болю), U (undermining) - деструкція (наявність або відсутність), R (reevaluate) - спостереження (регулярний контроль усіх параметрів), E (edge) - краї (стан країв рани та навколишньої шкіри) [29].

Відомо, що процес загоєння дефектів шкіри є природною захисною реакцією організму, але в умовах хронічної рани (не залежно від етіологічного чинника) цих процесів зазвичай не достатньо, що обумовлене обмеженою кількістю субстрату для регенеративних та репаративних процесів, зокрема, наявності власних стовбурових клітин у базальному шарі шкіри. Дане явище при-

зводить до функціонального та естетичного дефекту, втрати епідермальних придатків та утворення сполучно-тканинного рубця [20].

Процес загоєння є обов'язковим для відновлення дефекта шкіри з метою повернути втрачену цілісність, бар'єрну функцію та механічні властивості шкіри. Сам процес відновлення шкірного дефекту є багатограним процесом, який включає в себе запалення, проліферацію та тканинне ремоделювання. При цьому відновні процеси хоча і мають сувору послідовність, можуть протікати одночасно і зазвичай накладаються за часом один на інший. Особливо, це характерно для хронічних ран [21].

Процес загоєння рани починається з гемостазу. Тромбоцити та тучні клітини виробляють дифузні фактори (TNF) та фактори росту (PDGF). При цьому вивільняються цитокіни запалення: гістамін та брадікінін, що призводить до місцевих ознак запалення - гіперемії та набряку. Під дією запальних факторів відбувається стрімка міграція нейтрофілів, моноцитів та інших імуннокомпетентних клітин з ціллю фагоцитозу рештків мертвих клітин та знешкодження бактеріально-забруднених дефектів [22].

Поліморфні ядерні клітини є першою ланкою клітин, які потрапляють на місце пошкодження шкіри у перші 24-48 годин. Поліморфні багатоядерні нейтрофіли утворюються з макрофагів шляхом апоптозу, так званого дебридменту. Моноцити потрапляють до ранового дефекту після багатоядерних нейтрофілів та диференціюються у макрофаги, які у достатній кількості утворюються на 2-3 день і залишаються там до початку процесів відновлення дефекту [25, 35].

Такі фактори, як хемоатрактантний макрофагальний білок (MCP 1), запальний білок макрофагів (MIP 1a), судинний фактор розвитку ендотелію (VEGF), трансформуючий фактор росту (TGF) залучають моноцити до ранового дефекту. У нормі в процесі загоєння рани ця запальна фаза триває перші 4 дні. Окрім знищення мікробного агента та дебридменту, ці клітини ініціюють відновлення та регулюють ангіогенез впродовж проліферативної фази ранового процесу [26]. Приблизно на 4 день після травми позаклітинний матрикс починає замінюватись грануляційною тканиною. Грануляційна тканина складається з макрофагів, фібробластів, колагена і судин. Фібробласти один з найважливіших типів клітин у процесі загоєння. Фібробласти виділяють колаген, збільшують кількість депонованого колагену, що призводить до підвищення механічної цілісності рани. Продукція колагену починається на 4-5 добу після ураження тканин і підтримується епідермальним фактором росту (EGF), інсуліноподібним фактором росту (IGF), а також фактором розвитку фібробластів (FGF). у подальшому фібробласти трансформуються у міофібробласти, які зменшують площу рани [13, 28].

Неоваскуляризація також відбувається проростанням капілярів, судинних ендотеліальних клітин та ендо-

теліальних клітин попередників для підтримки нової сформованої тканини і транспорту живлення у рані. Міграція ендотеліальних клітин починається на 2 добу після появи рани і стимулюється VEGF, FGF, TGF. У подальшому кераноцити мігрують з країв рани та розмножуються на поверхні грануляційної тканини. Для прогресу заживлення рани взаємодія між кераноцитами та фібробластами необхідна для створення паракринової петлі. Виникнення грануляційної тканини зазвичай спостерігається на 5-20 добу після виникнення рани. У фазу дозрівання рановий дефект стає реепітелізований та дерма починає відновлювати більшу частину своєї міцності. Після повного закриття ранової поверхні, розпочинається тканинне ремоделювання під епідермісом що може тривати до 1 року. У дорослих не еритематозне, дозріле, пласке і лінійне утворення рубця - ознака ідеального загоєння рани [18, 32].

Вважається, що головною причиною виникнення хронічної рани є порушення трофіки тканин, пов'язане з погіршенням венозного або артеріального кровообігу. Виходячи з цього, найбільш логічним у лікуванні даних станів вважається корекція судинних розладів, яка оптимально повинна проводитися у спеціалізованих судинних відділеннях [5]. Однак, на нашу думку в силу об'єктивних обставин, на практиці подібне бажання залишається не завжди реальним. В Україні таких хворих у переважній більшості госпіталізують у загальнохірургічні відділення, де виконати кваліфіковану корекцію судинних розладів не завжди є можливим. У подібних умовах основним завданням хірурга стає ліквідація тканинного дефекту з використанням доступних засобів, наявних в арсеналі даного лікувального закладу.

Блатун Л. А. (2017) зазначає, що незважаючи на прогрес у діагностиці та лікуванні судинних захворювань, цукрового діабету, а також впровадження у клінічну практику первинно-реконструктивних операцій при травматичному ураженні м'яких тканин, поширення хронічних ран і трофічних виразок залишається сталим протягом останніх 20 років [1]. Проте, Петренко О. М., (2017) аналізуючи результати консервативного та хірургічного лікування пацієнтів з хронічними ранами м'яких тканин (із застосуванням традиційних методів) для оцінки ефективності лікування при цій патології, зазначає, що серед пацієнтів з хронічними ранами, які отримали консервативну терапію, повне загоєння виразок відзначено у 51,5%. Водночас серед учасників дослідження, яким проведено оперативне лікування, повне загоєння під час перебування у стаціонарі (у середньому - 28,7±1,9 доби) відбулося у 60,8%. Перспективними напрямками досліджень цієї патології є вивчення доцільності розширення показань до застосування хірургічних методів та удосконалення місцевого впливу на рановий процес [11].

Список посилань

- Блатун, Л. А. (2011). Местное медикаментозное лечение ран. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 4, 51-59. Взято с <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im->

Одним з сучасних підходів у клінічній практиці лікування чисельних патологічних станів є використання мезенхімальних стовбурових клітин, які дедалі впевніше застосовують у лікуванні аутоімунних хвороб, захворювань серцево-судинної системи, органів дихання, цукрового діабету, патології нирок, печінки. Ефективність клітинної терапії підтверджена низкою досліджень [7, 9, 14]. Що стосується досвіду безпосередньо лікування хронічних ран із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин, то таких повідомлень вкрай недостатньо. Найбільший досвід використання стовбурових клітин (внутрішньошкірне застосування) під час лікуванні хронічних ран висвітлені у роботах Юнашева Д. А. та співав. (2017), де авторами зазначається позитивна ефективність клітинної терапії у 73% хворих [17].

Актуальними залишаються й питання пошуку джерел стовбурових клітин та схем лікування [9]. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) наявні у різних тканинах організму, в тому числі у кістковому мозку, жировій тканині шкіри. Вони можуть поділятися не лише за умов *in vivo*, але *in vitro*. МСК мають великий регенеративний потенціал і здатність до трансформації в різні тканини організму. Окрім того МСК здатні до самовідтворення та до диференціації у різні типи тканин мезенхімально-го та іншого походження, включаючи остеобласти, адипоцити, хондроцити, епітеліоцити, нейротицити та м'язеві клітини залежно від мікрооточення та факторів диференціації [23]. Також, МСК мають значну протизапальну та імуномодельуючу дію [31].

Подальший розвиток досліджень стовбурових клітин веде до більш глибокого розуміння їх фізіології, що в свою чергу призведе до лікування хвороб, які вважалися на даний час невиліковними [34].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Незважаючи на те, що лікування ран і ранової інфекції відноситься до категорії найдавніших розділів медицини, лікування хронічних ран й на сьогоднішній день в Україні залишається однією з важливих проблем при лікуванні запальних захворювань м'яких тканин. Жоден, з великої кількості запропонованих методів і способів лікування хронічних ран не задовольняє практичних хірургів повністю. Результати лікування хронічних ран до теперішнього часу залишаються незадовільними.

2. Використання мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні хронічних ран має важливе значення та демонструє перспективи щодо подальших досліджень.

Перспективи використання мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні хронічних ран є обнадійливими і потребують подальших досліджень.

- n-i-pirogova/2011/4/030023-12072011410/annotation
- Бобровников, А. Э., Крутиков, М. Г., Лагвилова, М. Г., & Алексеев, А. А. (2010). Остаточные длительно существующие

- ющие ожоговые раны: определение и особенности лечения. *Комбустология*, 40, 43-47. Взято с <http://combustiology.ru/journal/ostatochny-e-dlitel-nosushhestvuyushhie-ozhogovy-e-rany-opredelenie-i-osobennosti-lecheniya/>
3. Васютков, В. Я. (2002). Сочетанное консервативное и хирургическое лечение венозных трофических язв. *Ангиол. сосуд. хир.*, 3, 35-36.
4. Венгер, І., К., Беденюк, А. Д., & Романюк, Т. В. (2011). Трофічні виразки венозного генезу - тактика хірургічного лікування. *Шпитальна хірургія*, 1, 57-60. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2011_1_15
5. Дужий, І. Д., Попадинець, В. М., Романюк, А. М., & Николаенко, А. С. (2018). Морфологічні особливості репаративного процесу в зоні трофічних венозних виразок нижніх кінцівок за умов застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами. *Клінічна хірургія*, 85 (12), 42-45. Взято з <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/74950>
6. Кобза, І. І., Терлецький, І. Р., Верхола, М. Р., Савченко, А. А., & Ященко, А. М. (2016). Результати лікування пацієнтів з трофічними виразками ніг. *Галицький медичний вісник*, 23, 3 (2), 11-14. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2016_23_3%282%29_5
7. Літвінова, Н. Ю., Салютін, Р. В., Панченко, Л. А., Нагалюк, Ю. В., & Панчук, О. В. (2013). Перспективи використання пуповинової крові для лікування ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини*, 1, 85-93.
8. Малик, С. В., Рибалка, Я. В., Осіпов, О. С., & Верба, А. В. (2017). Оптимізація лікування хворих з приводу хронічних ран. *Клінічна хірургія*, 10, 49-50. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2017_10_18
9. Мішалов, В. Г., Черняк, В. А., Літвінова, Н. Ю., Панчук, О. В. (2016). Трансплантація аутологічних стовбурових клітин жирової тканини в комплексному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини*, 1, 26-29. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/sis_2016_1_5
10. Оболенский, В. И., Семенов, А. Ю., & Никитин, В. Г. (2010). Вакуумная терапия в лечении ран и раневой инфекции. *Независимое издание для практикующих врачей*, 17, 14-17. Взято с https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/vakuumterapiya_v_lechenii_ran_i_ranевой_infekcii/
11. Петренко, О. М. (2017). Аналіз результатів консервативного та хірургічного лікування пацієнтів із хронічними ранами за традиційною методикою. *Український медичний часопис*, 6, 133-135. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2017_6_35
12. Рябушко, Р. М., Ляховський, В. І., & Рябушко, Н. О. (2017). Сучасні підходи до комплексного лікування венозних трофічних виразок нижніх кінцівок. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 17 (3), 282-287. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2017_17_3_66
13. Скуратов, А. Г., Петренев, Д. Р., & Кондрачук, А. Н. (2013). Гепатоцитарная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*, 3, 29-35. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatotsitarnaya-differentsirovka-mezenhimalnyh-stvolovykh-kletok-obzor-literatury>
14. Тронько, М. Д., Бутенко, Г. М., Болгарська, С. В., & Ковзун, О. І. (2018). Інноваційне використання стовбурових клітин у комплексному лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи. *Endokrynologia*, 23 (1), 251-268. Взято з <http://oajj.net/articles/2019/2799-1548409771.pdf>
15. Учкин, И. Г., & Багдасарян, А. Г. (2013). Современные подходы к лечению венозных трофических язв. *РМЖ*, 15, 810-814. Взято с https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_podhody_k_lecheniyu_venoznyh_troficheskikh_yazv/
16. Храмилини, В. Н. (2005). Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Научно-практический медицинский журнал ЭНЦ РАМН*, 4, 26-30.
17. Юнашев, Д. А., Кітченко, С. С., Юнашев, Д. А., Сапай, А. В., & Данілюченко, Д. В. (2017). *Стовбурові клітини кордової крові людини в комплексному лікуванні хронічних ран нижніх кінцівок*. Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини, зб. наук.-практ. конф. (14.04.2017), (с. 225-226). Харків. Взято з <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/16868>
18. Broughton, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). Wound healing: an overview. *Plast. Reconstr. Surg.*, 117, 1-32. doi: 10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9
19. Callam, M. J., Ruckley, C. V., Harper, D. R., & Dale, J. J. (1985). Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br. Med. J.*, 290 (6485), 1855-1856. doi: 10.1136/bmj.290.6485.1855
20. Chen, M., Przyborowski, M., & Berthiaume, F. (2009). Stem cells for skin tissue engineering and wound healing. *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 37, 399-421. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v37.i4-5.50
21. Chitturi, R. T., Balasubramaniam, A. M., Parameswar, R. A., Kesavan, G., Haris, K. T., & Mohideen, K. (2015). The role of myofibroblasts in wound healing, contraction and its clinical implications in cleft palate repair. *J. Int. Oral Health*, 7, 75-80. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4385733/>
22. Cowin, A. J., Holmes, T. M., Brosnan, P., & Ferguson, M. W. (2001). Expression of TGF-beta and its receptors in murine fetal and adult dermal wounds. *Eur. J. Dermatol.*, 11 (5), 424-431. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11525949/>
23. de Witte, T., Bowen, D., Robin, M., Malcovati, L., Niederwieser, D., & Yakoub-Agha, I. (2017). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129 (13), 1753-1762. doi: 10.1182/blood-2016-06-724500
24. Dhanarak, N., & Kanchanab, B. (2015). Comparative histopathological study of the venous wall of chronic venous insufficiency and varicose disease. *Phlebology*, 10. <https://doi.org/10.1177/0268355515610709>
25. Duscher, D., Barrera, J., Wong, V. W., Maan, Z. N., Whittam, A. J., Janusz, M., & Gurtner, G. C. (2016). Stem cells in wound healing: the future of regenerative medicine? A mini-review. *Gerontology*, 62 (2), 216-225. doi: 10.1159/000381877
26. Efron, P. A., & Moldawer, L. L. (2004). Cytokines and wound healing: the role of cytokine and anticytokine therapy in the repair response. *J. Burn. Care Rehabil.*, 25 (2), 149-160. doi: 10.1097/01.bcr.0000111766.97335.34
27. Fowler, E. (1990). *Chronic wounds: an overview*. In D. Krasner (Ed.). Chronic wound care. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania, 12-18.
28. Gonzalez, A. C., Costa, T. F., Andrade, Z. A., & Medrado, A. R. (2016). Wound healing - a literature review. *An Bras. Dermatol.*, 91 (5), 614-620. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164741
29. Keast, D. H., Bowering, K., Evans, A. W., McKean, G., Burrows, C., & D'Souza, L. (2004). MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Rep. Reg.*, 12 (3), 1-17. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.0123S1.x
30. Klein, L. K., & Lies, R. L. (1990). *Topical treatment for chronic wounds: an overview*. In D. Krasner (Ed.). Chronic wound care. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania, 263-265.
31. Neofytou, E., O'Brien, C. G., Couture, L. A., & Wu, J. C. (2015). Hurdles to clinical translation of human induced pluripotent stem cells. *J. Clin. Invest.*, 125 (7), 2551-2557. doi: 10.1172/

JCI80575

32. Petrenko, O. M., & Tykhomyrov, A. A. (2019). Levels of angiogenic regulators and MMP-2, -9 activities in martorell ulcer: a case report. *Ukr. Biochem. J.*, 91, 100-107.
 33. Rabe, E., & Pannier, F. (2009). *Epidemiology of chronic venous disorders*. In P. Gloviczki (Ed.). Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum (3rd ed.). (p. 105-110). London.
 34. Rong Guo, X. R., Hu, Q. Y., & Yuan, Y. H. (2016). PTEN-mRNA engineered mesenchymal stem cell-mediated cytotoxic effects on U251 glioma cells. *Oncol. Lett.*, 11, 2733-2740. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4297>
 35. Vig, K., Chaudhari, A., Tripathi, S., Dixit, S., Sahu, R., Pillai, S., Dennis, V. A., & Singh, S. R. (2017). Advances in skin regeneration using tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (4), 789. doi: 10.3390/ijms18040789.
- ## References
1. Blatun, L. A. (2011). Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran [Local drug treatment of wounds]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova - Surgery. Journal named after N.I. Pirogova*, 4, 51-59. Vzyato s <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/4/030023-12072011410/annotation>
 2. Bobrovnikov, A. E., Krutikov, M. G., Lagvilova, M. G., & Alekseev, A. A. (2010). Ostatochnye dlitel'no sushchestvuyushchie ozhogovye rany: opredelenie i osobennosti lecheniya [Residual long-term burn wounds: definition and treatment characteristics]. *Kombustologiya - Combustiology*, 40, 43-47. Vzyato s <http://combustolog.ru/journal/ostatochny-e-dlitel-no-sushchestvuyushhie-ozhogovy-e-rany-opredelenie-i-osobennosti-lecheniya/>
 3. Vasyutkov, V. YA. (2002). Sochetannoe konservativnoe i khirurgicheskoe lechenie venoznykh troficheskikh yazv [Combined conservative and surgical treatment of venous trophic ulcers]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya - Angiology and Vascular Surgery*, 3, 35-36.
 4. Venher, I., K., Bedeniuk, A. D., & Romaniuk, T. V. (2011). Trofichni vyrazky venoznogo henezu - taktyka khirurgicheskoho likuvannya [Trophic ulcers of venous origin - tactics of surgical treatment]. *Shpytalna khirurgiia - Hospital Surgery*, 1, 57-60. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2011_1_15
 5. Duzhyi, I. D., Popadynets, V. M., Romaniuk, A. M., & Nikolaienko, A. S. (2018). Morfolohichni osoblyvosti reparatyvnogo protsesu v zoni trofichnykh venoznykh vyrazok nyzhnykh kintsivok za umov zastosuvannya autoplazmy, zbahachenoi trombotsytamy [Morphological features of the reparative process in the area of trophic venous ulcers of the lower extremities under the conditions of application of platelet-enriched autoplasm]. *Klinichna khirurgiia - Clinical surgery*, 85 (12), 42-45. Vziato z <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/74950>
 6. Kobza, I. I., Letetskyi, I. R., Verkhola, M. R., Savchenko, A. A., & Yashchenko, A. M. (2016). Rezultaty likuvannya patsientiv z trofichnymy vyrazkami nih [The results of treatment of patients with trophic ulcers of the legs]. *Halytskyi medychnyi visnyk - Galician Medical Bulletin*, 23, 3 (2), 11-14. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2016_23_3%282%29_5
 7. Litvinova, N. Yu., Saliutin, R. V., Panchenko, L. A., Nahaliuk, Yu. V., & Panchuk, O. V. (2013). Perspektyvy vykorystannia pupovydnoi krovi dla likuvannya ishemii nyzhnykh kintsivok [Prospects for the use of umbilical cord blood for the treatment of lower extremity ischemia]. *Sertse i sudyny - Heart and blood vessels*, 1, 85-93.
 8. Malyk, S. V., Rybalka, Ya. V., Osipov, O. S., & Verba, A. V. (2017). Optymizatsiia likuvannya khvorykh z pryvodu khronichnykh ran [Optimization of treatment of patients with chronic wounds]. *Klinichna khirurgiia - Clinical Surgery*, 10, 49-50. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2017_10_18
 9. Mishalov, V. H., Cherniak, V. A., Litvinova, N. Yu., Panchuk, O. V. (2016). Transplantatsiia avtologichnykh stovburovykh klityn zhyrovoy tkanyny v kompleksnomu likuvanni khronichnoi ishemii nyzhnykh kintsivok [Autologous adipose tissue stem cell transplantation in the complex treatment of chronic ischemia of the lower extremities]. *Sertse i sudyny - Heart and blood vessels*, 1, 26-29. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/sis_2016_1_5
 10. Obolenskij, V. I., Semenistyj, A. YU., & Nikitin, V. G. (2010). Vakuumnaya terapiya v lechenii ran i ranevoj infekcii [Vacuum therapy in the treatment of wounds and wound infections]. *Nezavisimoe izdanie dlya praktikuyushchikh vrachej - Independent publication for medical practitioners*, 17, 14-17. Vzyato s https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/vakuumterapiya_v_lechenii_ran_i_ranevoj_infekcii/
 11. Petrenko, O. M. (2017). Analiz rezultativ konservatyvnogo ta khirurgicheskoho likuvannya patsientiv iz khronichnymy ranamy za tradytsiinoiu metodykoiu [Analysis of the results of conservative and surgical treatment of patients with chronic wounds according to traditional methods]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys - Ukrainian Medical Journal*, 6, 133-135. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2017_6_35
 12. Riabushko, R. M., Liakhovskiy, V. I., & Riabushko, N. O. (2017). Suchasni pidkhody do kompleksnogo likuvannya venoznykh trofichnykh vyrazok nyzhnykh kintsivok [Modern approaches to complex treatment of venous trophic ulcers of the lower extremities]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny - Actual problems of modern medicine*, 17 (3), 282-287. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2017_17_3_66
 13. Skuratov, A. G., Petrenov, D. R., & Kondrachuk, A. N. (2013). Hepatocitarnaya differencirovka mezenhimal'nykh stvolovykh kletok (obzor literatury) [Hepatocytic differentiation of mesenchymal stem cells (literature review)]. *Problemy zdorov'ya i ehkologii - Problems of health and ecology*, 3, 29-35. Vzyato s <https://cyberleninka.ru/article/n/hepatotsitarnaya-differentsirovka-mezenhimalnyh-stvolovykh-kletok-obzor-literatury>
 14. Tronko, M. D., Butenko, H. M., Bolharska, S. V., & Kovzun, O. I. (2018). Innovatsiine vykorystannia stovburovykh klityn u kompleksnomu likuvanni patsientiv iz sindromom diabetichnoi stopy [Innovative use of stem cells in the complex treatment of patients with diabetic foot syndrome]. *Endokrynolohiia - Endocrinology*, 23 (1), 251-268. Vziato z <http://oaji.net/articles/2019/2799-1548409771.pdf>
 15. Uchkin, I. G., & Bagdasaryan, A. G. (2013). Sovremennye podkhody k lecheniyu venoznykh troficheskikh yazv [Modern approaches to the treatment of venous trophic ulcers]. *RMZH - RMJ*, 15, 810-814. Vzyato s https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_podkhody_k_lecheniyu_venoznykh_troficheskikh_yazv/
 16. Hramilin, V. N. (2005). Sovremennyye aspekty mesnogo lecheniya khronicheskikh ran nizhnikh konechnostey u bol'nykh sakharnym diabetom [Modern aspects of local treatment of chronic wounds of the lower extremities in patients with diabetes mellitus]. *Nauchno-prakticheskij medicinskij zhurnal EHNC RAMN - Scientific and practical medical journal of the ESC RAMS*, 4, 26-30.
 17. Yunashev, D. A., Kitchenko, S. S., Yunashev, D. A., Sapai, A. V., & Danilchenko, D. V. (2017). Stovburovi klityny kordovoi krovi liudyny v kompleksnomu likuvanni khronichnykh ran nyzhnykh kintsivok [Human cord blood stem cells in the complex treatment of chronic wounds of the lower extremities]. Aktualni problemy klinichnoi ta fundamentalnoi medytsyny, zb. nauk.-prakt. konf. [Actual problems of clinical and fundamental medicine, collection of scientific-practical. conf.] (14.04.2017), (s. 225-226). Kharkiv. Vziato z <http://repo.knmu.edu.ua/handle/>

- 123456789/16868
18. Broughton, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). Wound healing: an overview. *Plast. Reconstr. Surg.*, 117, 1-32. doi: 10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9
 19. Callam, M. J., Ruckley, C. V., Harper, D. R., & Dale, J. J. (1985). Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br. Med. J.*, 290 (6485), 1855-1856. doi: 10.1136/bmj.290.6485.1855
 20. Chen, M., Przyborowski, M., & Berthiaume, F. (2009). Stem cells for skin tissue engineering and wound healing. *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 37, 399-421. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v37.i4-5.50
 21. Chitturi, R. T., Balasubramanian, A. M., Parameswar, R. A., Kesavan, G., Haris, K. T., & Mohideen, K. (2015). The role of myofibroblasts in wound healing, contraction and its clinical implications in cleft palate repair. *J. Int. Oral Health*, 7, 75-80. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4385733/>
 22. Cowin, A. J., Holmes, T. M., Brosnan, P., & Ferguson, M. W. (2001). Expression of TGF-beta and its receptors in murine fetal and adult dermal wounds. *Eur. J. Dermatol.*, 11 (5), 424-431. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11525949/>
 23. de Witte, T., Bowen, D., Robin, M., Malcovati, L., Niederwieser, D., & Yakoub-Agha, I. (2017). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129 (13), 1753-1762. doi: 10.1182/blood-2016-06-724500
 24. Dhanarak, N., & Kanchanabat, B. (2015). Comparative histopathological study of the venous wall of chronic venous insufficiency and varicose disease. *Phlebology*, 10. <https://doi.org/10.1177/0268355515610709>
 25. Duscher, D., Barrera, J., Wong, V. W., Maan, Z. N., Whittam, A. J., Januszyk, M., & Gurtner, G. C. (2016). Stem cells in wound healing: the future of regenerative medicine? *A mini-review. Gerontology*, 62 (2), 216-225. doi: 10.1159/000381877
 26. Efron, P. A., & Moldawer, L. L. (2004). Cytokines and wound healing: the role of cytokine and anticytokine therapy in the repair response. *J. Burn. Care Rehabil.*, 25 (2), 149-160. doi: 10.1097/01.bcr.0000111766.97335.34
 27. Fowler, E. (1990). *Chronic wounds: an overview*. In D. Krasner (Ed.). Chronic wound care. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania, 12-18.
 28. Gonzalez, A. C., Costa, T. F., Andrade, Z. A., & Medrado, A. R. (2016). Wound healing - a literature review. *An Bras. Dermatol.*, 91 (5), 614-620. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164741
 29. Keast, D. H., Bowering, K., Evans, A. W., McKean, G., Burrows, C., & D'Souza, L. (2004). MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Rep. Reg.*, 12 (3), 1-17. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.0123S1.x
 30. Klein, L. K., & Lies, R. L. (1990). *Topical treatment for chronic wounds: an overview*. In D. Krasner (Ed.). Chronic wound care. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania, 263-265.
 31. Neofytou, E., O'Brien, C. G., Couture, L. A., & Wu, J. C. (2015). Hurdles to clinical translation of human induced pluripotent stem cells. *J. Clin. Invest.*, 125 (7), 2551-2557. doi: 10.1172/JCI80575
 32. Petrenko, O. M., & Tykhomyrov, A. A. (2019). Levels of angiogenic regulators and MMP-2, -9 activities in martorell ulcer: a case report. *Ukr. Biochem. J.*, 91, 100-107.
 33. Rabe, E., & Pannier, F. (2009). *Epidemiology of chronic venous disorders*. In P. Gloviczki (Ed.). Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum (3rd ed.). (p. 105-110). London.
 34. Rong Guo, X. R., Hu, Q. Y., & Yuan, Y. H. (2016). PTEN-mRNA engineered mesenchymal stem cell-mediated cytotoxic effects on U251 glioma cells. *Oncol. Lett.*, 11, 2733-2740. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4297>
 35. Vig, K., Chaudhari, A., Tripathi, S., Dixit, S., Sahu, R., Pillai, S., Dennis, V. A., & Singh, S. R. (2017). Advances in skin regeneration using tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (4), 789. doi: 10.3390/ijms18040789.

ПРОБЛЕМА ХРОНИЧЕСКИХ РАН И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ИХ ЛЕЧЕНИИ

Слободяник С. В., Химич С. Д., Школьников В. С.

Аннотация. Представлен обзор научных публикаций по проблемам хронических ран и вопросам инновационного использования мезенхимальных стволовых клеток в лечении больных с хроническими дефектами раны. Нами проведен систематический обзор статей базы данных PubMed и Google Scholar за последние 34 года (1985-2019), более половины из которых - за последние 5 лет. При поиске использовали поисковые термины "хроническая рана", "мезенхимальные стволовые клетки". Приходится констатировать, что несмотря на то, что лечение ран и раневой инфекции относится к категории древнейших отраслей медицины, лечение хронических ран в Украине на сегодня остается одной из важных проблем в лечении воспалительных заболеваний мягких тканей. Ни один из многих предложенных методов и приемов лечения хронических ран не удовлетворяет практических хирургов полностью. На сегодня результаты лечения хронических ран остаются неудовлетворительными. Перспективы использования мезенхимальных стволовых клеток при лечении хронических ран обнадеживают и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: хроническая рана, мезенхимальные стволовые клетки, способ лечения.

THE PROBLEM OF CHRONIC WOUNDS AND THE POSSIBILITY OF USING MESENCHYMAL STEM CELLS IN THEIR TREATMENT

Slobodyanyk S. V., Khimich S. D., Shkolnikov V. S.

Annotation. A review of scientific publications on the problems of chronic wounds and issues of innovative use of mesenchymal stem cells in the treatment of patients with chronic wound defects is presented. We have conducted a systematic review of PubMed and Google Scholar database articles over the past 34 years (1985-2019), more than half of which over the past 5 years. The search terms "chronic wound", "mesenchymal stem cells" were used during the search. It should be noted that despite the fact that the treatment of wounds and wound infection belongs to the category of the oldest branches of medicine, the treatment of chronic wounds in Ukraine today remains one of the important problems in the treatment of inflammatory soft tissue diseases. None of the many proposed methods and techniques for the treatment of chronic wounds satisfies practical surgeons completely. The results of the treatment of chronic wounds to date remain unsatisfactory. Prospects for the use of mesenchymal stem cells in the treatment of chronic wounds is important and further research.

Keywords: chronic wound, mesenchymal stem cells, treatment method.