УДК 617.586:616.379-008.64-089.844

© М. Ю. КРІЦАК

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

Клітинно-тканинні технології в комплексному лікуванні ранових дефектів у хворих із синдромом стопи діабетика

M. Yu. KRITSAK

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

CELL-TISSUE TECHNOLOGIES IN COMPLEX TREATMENT OF WOUND DEFECTS IN PATIENTS WITH A DIABETIC FOOT

У всьому світі цукровий діабет визнано одним із найбільш поширених, високовитратних хронічних захворювань серед неінфекційних хвороб, частка яких сягає понад 70 % у структурі ендокринної патології. Приріст хворих коливається в різних країнах у межах 13–30 % щорічно. Хронічні ранові дефекти нижніх кінцівок виникають у хворих на цукровий діабет, що є безпосередньою причиною госпіталізації пацієнтів та складає 45 % від усієї кількості ліжко-днів. У статті звернено увагу на сучасні методи лікування ранових дефектів у хворих із синдромом стопи діабетика. Розробка нових методів лікування післяопераційних хронічних ран і трофічних виразок стопи у хворих на цукровий діабет із застосуванням клітинно-тканинних технологій є актуальним і сучасним підходом у комплексному лікуванні.

Worldwide, diabetes has become one of the most common, costly chronic diseases among non-contagious diseases, with more than 70 % share in the structure of endocrine pathology. Patients annual growth varies in different countries between 13–30 %. Chronic wound defects of the lower limbs occur in patients with diabetes which become the direct cause of patients hospitalization and comprise 45 % of the total number of bed-days. The article focuses on the modern methods of treatment of wound defects in patients with a diabetic foot. The development of newtreat mentmethods (with the use of cell-tissue technologies) of postoperative chronic wounds and trophic ulcers of the foot in patients with diabetes is relevant and modern approach in complex treatment.

Невпинне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) сьогодні набуло пандемічного характеру. Одним із тяжких його проявів є трофічні виразки і складні післяопераційні рани у хворих з синдромом стопи діабетика. Рана, яка тривалий час не загоюється, обмежена можливість пересування створюють косметичний дефект і супроводжуються больовими відчуттями, що істотно порушує якість життя пацієнта [1, 5, 6, 7]. Лікування, яке іноді триває роками, призводить до значних фінансових витрат, які перетворюють проблему в соціально-економічну [2, 3, 8, 11]. Проблема відновлення втраченого шкірного покриву при захворюваннях і пошкодженнях різної етіології залишається актуальною в усьому світі [4].

І. М. Варшавський зі співавт. під терміном "діабетична рана" підкреслюють особливості ранового процесу при цукровому діабеті, специфічність тактичних і лікувальних підходів. Особливість "діабетичної рани" зумовлена "синдромом взаємного обтяження" загального та місцевого процесів. Це призводить до порушення нормального ранового процесу і довготривалості репарації [5].

Незважаючи на те, що в більшості робіт пропонується застосування комплексу заходів щодо стимуляції ранового загоєння і в кінцевому підсумку закриття ранових поверхонь, можна виділити 2 пріоритетних напрямки в питанні прискореного загоєння ран при діабетичній стопі (ДС):

1. Заходи, пріоритетними серед яких є хірургічні методи. Це, в основному, радикальна некректомія з подальшим пластичним закриттям дефекту. Основним методом лікування "діабетичної рани" вважається хірургічне втручання без накладання первинних швів на рану, розглядаючи цих хворих як екстрених. На хірургічне втручання (некректомію), як головний метод лікування ран і виразок при синдромі діабетичної стопи (СДС), вказують також Л. А. Ходикіна зі співавт. [7, 9, 12]. Водночас Д. С. Рафібеков і співавт. [10, 15] вважають, що у таких хворих не треба поспішати з хірургічним втручанням, а необхідно проводити масивну антибактеріальну терапію з використанням дезінтоксикаційних, плазмозамінних, імуномодулюючих та інших препаратів.

2. Частіше, з метою загоєння ран, застосовуються методи медикаментозного впливу, причому останнім віддають перевагу порівняно з хірургічною корекцією. Справедливим є твердження R. L.Williams [25], що успіх в лікуванні хронічної діабетичної рани полягає в її перетворенні на рану гостру. Для стимуляції процесів очищення і загоєння діабетичних ран та виразок застосовували фактор XIII згортання крові, імунокорекцію. Ряд авторів успішно використовув гелій-неоновий лазер і гіпербаричну оксигенацію для лікування рани після її очищення від гнійно-некротичних тканин, спостерігаючи ознаки репарації рани на 10 добу після початку лікування; за час лікування рана зменшувалася на 33 %. М. С. Любарський зі співавт. [8], надаючи великого значення стану лімфовідтоку у хворих на гнійно-некротичні форми діабетичної стопи, застосували сорбційно-лімфатичне дренування діабетичних ран, домагаючись їх якнайшвидшого очищення. У хворих з діабетичної стопою на наступну добу після операції застосовували середньочастотний ультразвук для обробки поверхні рани; при цьому ознаки очищення рани відмічались скоріше на 2–3 добу порівняно з хворими контрольної групи. Інфузії озонованих розчинів для лікування діабетичних ангіопатій застосовував Н. А. Мізур [9]. Великого значення надають раціональній антибактеріальній терапії в комплексі лікування ускладнених форм ДС, включаючи регіонарну внутрішньоартеріальну інфузію антибіотиків, а для лікування ангіопатій застосували внутрішньоартеріальне введення препаратів і озонотерапію [9, 13, 14, 18, 42].

Наслідком радикальної некректомії є утворення великих і глибоких дефектів неправильної форми, загоєння яких затягується в результаті взаємної обтяженості процесу. Для розриву цього порочного кола одним з вирішальних факторів може стати якнайшвидше закриття рани. Поряд з заходами для стимуляції процесів загоєння з метою ліквідації ранових і виразкових дефектів застосовуються трансплантаційні технології, причому простежуються три основні напрямки: пересадка шкіри, замінників шкіри і стовбурових клітин (а також комбінації клітинних елементів і штучних еквівалентів шкіри) [20, 31, 38, 50].

Незважаючи на технічну простоту методу аутодермопластики шкірним трансплантатом, результати його застосування в хірургії далекі від задовільних [16, 17, 47, 49]. Ризик відторгнення трансплантата, за даними різних авторів, складає 10–30 %. Лізис пересадженого кожного клаптя призводить не тільки до оголення закритої рани і втрати трансплантата, але і до збільшення ранової поверхні за рахунок донорської ділянки. В цілому, за даними різних авторів, епітелізація донорських ділянок ускладнюється нагноєнням і тривалим загоюванням в 5–70 % випадків [16, 19, 40]. Оцінюючи ефективність різних методів лікування донорських ран, Н. І. Атясов (1989) встановив, що найкоротший термін неускладненого загоєння становить 10 діб, а найтриваліший – 26. При цьому тривалість загоєння донорських ран приводить до утворення гіпертрофічних і келоїдних рубців [20, 24, 35]. Серйозною причиною невдач трансплантації аутологічної шкіри є відсутність об'єктивних методів адекватної оцінки готовності рани до аутодермопластики, яка в даний час здійснюється лише на підставі клінічної оцінки стану хворого і візуальних ознак грануляційної рани [20, 21, 32].

За останні роки були отримані нові дані про патологічні зміни, що відбуваються в ураженій тканині на клітинно-молекулярному рівні. У ранах, що тривало не загоюються, проліферативна і метаболічна активність клітин значно знижується. В результаті патологічної модифікації рецепторного апарату клітини вони стають нечутливими до впливу факторів росту на тлі ЦД [7, 9]. З цього приводу на даний момент дослідниками приділяється велика увага розробці нових методів лікування післяопераційних хронічних ран і трофічних виразок стопи у хворих на ЦД за допомогою біотехнологічних підходів, зокрема із застосуванням клітинно-тканинних технологій [22, 30, 34]. Використовували різні типи клітин і тканинно-інженерних еквівалентів із застосуванням як аутологічного, так і алогенного матеріалу. Однак, на даний момент не визначена ефективність цих різних інноваційних підходів і не розроблені показання до їхнього застосування у хворих на ДС. З огляду на це, можна з упевненістю говорити, що розробка і впровадження в клінічну практику нових методів лікування післяопераційних ран стопи з використанням клітинно-тканинних технологій є дуже актуальним і сучасним підходом у комплексному хірургічному лікуванні хворих на діабетичну стопу [21, 23].

У 1941 році роботою P. B. Medawar вперше була показана принципова можливість вирощування клітин шкіри, зокрема кератиноцитів in vitro, що поклало початок новому напряму в створенні біологічних покриттів [30, 33]. Роботи в цьому напрямку просувалися повільно у зв'язку з важкістю, пов'язаною з вирощуванням клітин у великих масштабах. У 1977 році Г. Грін з колегами розробили метод культивування клітин шкіри й отримання епітеліальних пластів великої площі, що дозволило використовувати їх в практиці [26, 37, 41, 45].

Про застосування з добрим ефектом в лікуванні ран емульсій і мазей, приготовлених з розтертих

ембріонів, повідомляли ще в 40-х роках. На новому рівні використання клітин шкіри – кератиноцитів і фібробластів – почало широко використовуватися в 70–90-ті роки XX століття.

Культивовані клітинні і тканинні культури застосовували в лікуванні великих ранових поверхонь, утворених в основному внаслідок опіків. Перспективним є застосування ембріональних тканин і клітин, оскільки вони зберігають свої культуральні властивості, переносячи 45–50 пасажів. Ембріональні клітини знайшли застосування при різних патологічних станах [27, 29] і, меншою мірою, в лікуванні "діабетичної рани".

Про можливість трансплантації культивованих клітин (фібробластів) є комплексному лікуванні хворих на ЦД згадується в роботі Б. А. Акманова зі співавт. [14] і R. G. Sibbald [31]. Культуру фібробластів застосовували на 9 добу після некректомії, а також використовували культивовані алогенні клітини (кератиноцити і фібробласти) в лікуванні хворих з виразками гомілки і стопи на тлі цукрового діабету. Гель, що містить фібробласти, наносився на виразку 1 раз на тиждень; при цьому зменшення розмірів дефекту на 50 % відбулося протягом 30 днів, а повне загоєння виразки наставало на 90–100 день з моменту початку лікування. Різниці в результатах лікування діабетичних і недіабетичних виразок автори не відмічали.

K. Bakkere et al. [29] вказують на клітинну трансплантацію як на одну із складових комплексного лікування діабетичної стопи; одним із лікувальних факторів автори вважають присутність в алогенних матеріалах "фактора росту". Застосовуючи пересадку неонатальних фібробластів для лікування діабетичних ран, автори пояснюють загоєння виразок наявністю в пересаджених клітинах різноманітних факторів росту.

За сучасними уявленнями, ефективність використання культури алогенних фібробластів при закритті ранового дефекту пов'язана із такими механізмами: захистом рани від висихання і створенням оптимальних умов для росту грануляцій, стимулюючим ефектом продукуючими фібробластами біологічно активних речовин і факторів росту, активною міграцією ембріональних клітин в зони механічного пошкодження, втратою поверхневих антигенів сумісності при субкультивуванні in vitro, що зменшує ризик відторгнення трансплантата [28, 36, 39, 43, 46]. Разом з тим, проблема використання ембріонального матеріалу залишається спірною в морально-етичному та юридичному аспектах. До сьогодні робота з ембріональними клітинами і тканинами людини в нашій країні залишається поза сферою правового регулювання, що створює перешкоди як у вивченні гістосумісності, мутагенності та стандартизації ембріональних препаратів, так і в клінічній апробації методу [13, 44].

Іншим напрямком розвитку тканинної інженерії шкіри стало використання аутофібробластів. Для створення 1,5 см^2 аутотканини необхідний шкірний біоптат площею 3 мм^2, при цьому терміни культивації максимально малої кількості донорського матеріалу становлять у середньому три тижні [10, 48]. На першому етапі шляхом фрагментування і ферментативної обробки дерми розчином трипсину отримують первинну культуру фібробластів. Культивування клітин здійснюють у живильному середовищі Ігласа додаванням 10 % телячої ембріональної сироватки. У подальшому первинну культуру пасирують, піддаючи чотири–семиразовому субкультивуванню [14]. Останнє ведуть на мембрані, за допомогою якої культуру трансплантують в рану. Контроль контамінації бактеріями, мікоплазмами і вірусами здійснюють на перших пасажах і при створенні банків культур клітин мікробіологічними та цитогенетичними методами. Атестацію штамів культур клітин на стабільність каріотипу, туморогенність проводять відповідно до сучасних вимог ВООЗ [5, 6, 36].

Отримана клітинна популяція гетерогенна, оскільки виділені фібробласти перебувають на різних стадіях розвитку (невеликі веретеноподібні, які активно діляться клітини-попередники; більш крупні веретеноподібні дозріваючі клітини; великі плащоподібні зрілі фіброцити) [4, 13, 34].

Отримання фібробластів у культурі не вимагає використання дорогих живильних засобів та стимуляторів росту, що знижує собівартість заготовлення культивованих фібробластів більш ніж у 10–15 разів порівняно з культивованими кератиноцитами [14, 23, 44]. Фібробласти в культурі легко піддаються пасируванню, при цьому практично повністю втрачають поверхневі антигени гістосумісності, що розширює можливості їх клінічного застосування [4, 28]. Фібробласти активно проліферують і синтезують колаген, глікозаміноглікани, які входять до складу формованого клітинами екстрацелюлярного матриксу [17, 26]. Компоненти екстрацелюлярного матриксу: колаген і фібронектин стимулюють як адгезію кератиноцитів, так і проліферацію клітин. Фібробласти є необхідним чинником для диференціювання і формування кератиноцитами міжклітинних зв'язків [20, 45].

При використанні аутоклітин виключений ризик зараження пацієнта інфекційними агентами (HIV, RW, HCV та ін.), а також ризик розвитку алергічних реакцій, не виникає труднощів з пошуком підходящих донорів. Так, після одноразового застосування аутофібробластів для лікування ран, що три-

вало не загоюються (діабетичних, трофічних та ін.) площею 1–10 см^2, повне відновлення шкіри спостерігається протягом 8 тижнів [16, 12, 50]. При необхідності біопсію шкіри для отримання аутогенних клітин можна проводити неодноразово, фібробласти використовують на ранніх пасажах або заморожують для подальших процедур. У середньому для отримання достатньої кількості аутотрансплантата необхідно від трьох днів до трьох–шести тижнів [2, 20, 42].

Висновок. 1. Сучасні світові досягнення молекулярно-клітинної біології, розуміння механізмів, що необхідні для успішної клітинної трансплантації, дозволяють сподіватися на ефективне вирішення соціально значущої проблеми закриття обширних ранових дефектів. У майбутньому перспективи тканинної інженерії пов'язані зі створенням оптимальних живильних середовищ, пошуком методів впливу на диференціацію, проліферацію та взаємодію клітин з метою отримання життєздатних культур, які можуть повністю замінити втрачену тканину. Рішення юридичних і організаційних проблем, розробка нових та впровадження в клініку існуючих експериментальних методик трансплантації клітин вже сьогодні дозволять наблизити реалізацію актуального завдання поліпшення якості життя, якнайшвидшої фізичної та соціальної реабілітації значної частини населення.

2. Численні відомості про алогенну клітинну трансплантацію при деструктивних ураженнях ступень хворих на діабет не дають цілісної картини, але свідчать про можливу ефективність їх застосування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тимофеева С. И. Лечение трофических язв: проблемы и перспективы. / С. И. Тимофеева // Комбустиология (электронный журнал). – 2002. – С. 12–13.
2. Гавриленко А. В. Комплексное лечение варикозной болезни СЕАР-6 степени с использованием клеточных культур / А. В. Гавриленко, А. А. Иванов, О. В. Павлова // Сб. научн. работ "Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии". – Челябинск, 2009. – Вып. 5. – С. 27–29.
3. Кириенко А. И. Лечение трофических язв венозной этиологии : пособ. для врачей / А. И. Кириенко. – М. : Изд-во НЦССХ РАМН, 2000. – С. 22.
4. Алексеев А. А. Современные методы трансплантации культивированных клеток кожи и её эквивалентов при лечении ожогов / Алексеев А. А., Попов С. В. // Комбустиология (электронный журнал). – 1999. – С. 1–5.
5. Диабетическая стопа / И. М. Варшавский, Т. В. Авдеева, Н. Я. Шабанов, А. А. Боклин. – Самара, 1999. – 244 с.
6. Диабетическая стопа / А. П. Калинин, Д. С. Рафибеков, М. И. Ахунбаев и др. – Бишкек, 2000. – 284 с.
7. Ходыкина Л. А. Опыт хирургического лечения больных сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы / Л. А. Ходыкина, Е. П. Чернышева, А. В. Душкин // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2000. – С. 439–442.
8. Любарский М. С. Сорбционно-лимфатический дренаж тканей в лечении гнойных ран на фоне сахарного диабета / М. С. Любарский, В. В. Нимаев, В. П. Поспелов // Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии. – Новосибирск. – 1992. – С. 105–106.
9. Мизуров Н. А. Инфузии озонированных растворов при лечении диабетических ангиопатий / Н. А. Мизуров // Каз. мед. журн. – 1998. – № 4. – С. 262–163.
10. Ярец Ю. И. Лабораторный прогноз риска отторжения аутодермотрансплантата / Ю. И. Ярец, И. А. Новикова // Вестник хирургии. – 2010. – С. 34–38.
11. Киселев С. И. Значение донорских ресурсов кожи в выборе рациональной хирургической тактики у больных с глубокими ожогами : автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук / С. И. Киселев. – Рязань, 1971. – С. 17.
12. Дедов И. И. Введение в диабетологию : руководство для врачей / И. И. Дедов, В. В. Фадеев. – М., 1998. – С. 139–174.
13. Газетов Б. М. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом / Б. М. Газетов, А. П. Калинин. – М., 1999. – 256 с.
14. Акманов Б. А. Комплексное лечение гнойных осложнений у больных сахарным диабетом / Б. А. Акманов, Д. С. Раджбеков, Э. Ш. Жолдожбеков // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 1997. – С. 10–12.
15. Рафибеков Д. С. Сахарный диабет и лечение хирургических осложнений / Д. С. Рафибеков, Э. Ж. Жолдошбеков, Р. Т. Усенбеков // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2000. – С. 367–370.
16. Ляпіс М. О. Синдром стопи діабетика / М. О. Ляпіс, П. О. Герасимчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 276 с.
17. Клеточная и тканевая трансплантация в комплексном лечении больных с ИБС / В. Г. Мишалов, И. Г. Криворчук, В. М. Селюк, И. И. Теслюк // Серце і судини. – 2004. – № 1 (додаток). – С. 52–54.
18. Тронько Н. Д. Государственная комплексная программа "Сахарный диабет" / Н. Д. Тронько // Доктор. – 2003. – № 5. – С. 9–12.
19. Грищенко В. І. Клітинна і тканинна трансплантація – можливості, перспективи, невирішені проблеми і застереження // Мистецтво лікування. – 2004. – № 2. – С. 4–6.
20. Синдром диабетической стопы в клинической практике / Оболенский В. Н., Семенова Т. В., Леваль П. Ш., Плотников А. А. // РМЖ. – 2010. – № 18 (2). – С. 45–55.
21. Колосов Н. Г. Новые технологии в лечении длительно незаживающих ран / Н. Г. Колосов // Акт. пробл. экстр. и мед. помощи : сб. ст. по мат. Росс. научно-практ. конф., посвящ. 50-летию травматол. службы Республики Саха (Якутия). – Якутск, 2002. – Т. 3. – С. 46–48.
22. Колосов Н. Г. Эмбриональные клетки кожи в лечении ран ткани. Клинические аспекты клеточной и тканевой терапии / Н. Г. Колосов, Н. В. Данюкина, Т. В. Халимонова // Мат. II межрегион. науч.-практ. конф. – Омск, 2000. – С. 180.
23. Williams R. L. Woundhealing. Newmodalitiesforanewmillennium / R. L. Williams, D. G. Armstrong // Clin. Pediatr. Med. Surg. – 1998. – Vol. 15, № 1. – P. 117–128.
24. Naughton G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers / G. Naughton, J. Mansbridge, G. Gentzkow // Artif. Organs. – 1997. – Vol. 21, № 11. – P. 1203–1210.
25. Armstrong D. G. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection and ishemia to risk

of amputation / D. G. Armstrong, L. A. Lavery, L. B. Harkless // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21, № 5. – P. 855–859.
26. Eaglstein W. H. Dermagrafttreatmentofdiabeticulcers / W. H. Eaglstein // J. Dermatol. – 1998. – Vol. 25. № 12. – P. 803–804.
27. Fernandez-Obregon A. A novel treatment for venous leg ulcers / Fernandez- A. Obregon // J. Foot Ankle Surg. – 1998. – Vol. 37, № 4. – P. 319–324.
28. Martini J. Place des substituts dermiques dans le traitement des ulceres diabetiques / J. Martini // Ann. Dermatol. Venerol. – 1998. – Vol. 125, Suppl. 2. – S. 32–33.
29. Bakker K. Het diabetischvoetulcus: nieuweontwikke-lingen in de behandeling / K. Bakker, N. C. Schaper // Ned. Tijdschr. Geneeskd. – 2000. – B.26, № 9. – Z. 409–412.
30. Medawar P. R. The cultivation of a dultmam malians kinepi the lium in vitro // Quart. J. Microsc. Sci. – 1948. – Vol. 89. – P. 187–196.
31. Sibbald R. G. The diabetic neuropathic ulcer: an overview / R. G. Sibbald // Ostomy Wound Manage. – 1999. – N 45, Suppl. 1 A. – P. 6.
32. Wobus A. M. Potential of embryonic stem cells / A. M. Wobus // Molecular Aspects of Medicine. – 2001. – Vol. 22. – P. 149–164.
33. Bloomgarden Z. T. Thediabeticfoot / Z. T. Bloomgarden // Diabetes Care. – 2008, N 31 (2). – P. 372–376.
34. Intralesionalinjectionsofrecombinanthumanepidermalgrowthfactorpromotegranulationandhealinginadvanceddiabeticfootulcers: multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study / J. I. Fernandez-Montequin, C. M. Valenzuela-Silva, D. O. Gonzalez [et al.] // Int. Wound. J.– 2009. – N 6. – P. 432–443.
35. Jefcoate W. J. Diabeticfootulcers / W. J. Jefcoate, K. Harding // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1545–1551.
36. Schaper N. C. Treatment of diabetic footulcers / N. C. Schaper, L. M. Prompers, M. S. P. Huijberts // Immun. Endoc. &Metab. Agentsin Med. Chem. – 2007. – Vol. 7. – P. 95–104.
37. Topicaltherapiesfordiabeticfootulcers:бstandardtreat ments / R. White, C. McIntosh // Journal of Wound Care. – 2008. – Vol. 17, N 10. – P. 422–432.
38. Wobus A. M. Potentialofembryonicstemcells / A. M. Wobus // Molecular Aspects of Medicine. – 2001. – Vol. 22. – P. 149–164.
39. Dermalfibroblasts from different layers of human skin are heterogeneous in expression of collagenase and types I and III procollagenm RNA / M. Ali-Bahar, B. Bauer, E. E Tredget [et al.] // Wound Repair Regen. – 2004. – Vol. 12(2). – P. 175–182.
40. Tissue-Engineered skin in wound healing / Y. M. Bello, A. F. Falabella, W. H. Eaglstein // Am. J. Dermatol. – 2000. – 2 (5). – P. 305–315.
41. Boyce S. Designprinciplesforcompositionandofcultured skinsubstitutes. / S. Boyce // Burns. – 2001 . – Vol. 5. – P. 523–533.
42. Burke J. F. Observation on the development of an artificial skin: Presidentialaddress 1982 / J. F. Burke // J. Trauma. – 1983. – Vol. 6. – P. 543–551.
43. Bush A. K. Designing bioengineered skin substitutes containing microfabricated basallamin a analogs toenhance skin regeneration. Degree of doctorate of Philosopy in Biomedical Engineering and Medical Physics : Massachusetts, 2009. – 164 p.
44. Development of auto logous human dermal-epidermal composites based on sterilized human allodermis for clinical use / K. H. Chakrabarty, R. A. Dawson, P. Harris [et al.] // Br. J. of Dermatology. – 1999. – Vol. 141. – P. 811–823.
45. Gibbs S. Autologous full-thickness skin substitutes for healing chronic wounds / S. Gibbs, H. M. vandenHoogenband, G. Kirtschigetall // Br. J. of Dermatology. – 2006. – Vol. 155. – P. 267–274.
46. Gohari S. Evaluationof Tissue-Engineered Skin (HumanSkin Substitute) and Secondary Intention Healing in the Treatment of Full Thickness Wounds after Mohs Micrographic or Excisional Surgery / S. Gohari, C. Gambla, M. Healey // Dermatol. Surg. – 2002. – Vol. 28. – P. 1107–1114.
47. Wound-healing genefamily expression differences between fetal and foreskin cells used for bioen gineered skin substitutes / N. Hirt-Burri, C. Scaletta, S. Gerber [et al.] // Artif. Organs. – 2008. – Vol. 32(7). – P. 509–518.
48. Lonnie L. Whiddon The treatment of venous ulcers of the lower extremities / L. Lonnie // Proc (Bayl. Univ. Med. Cent.). – 2007. – Vol. 20(4). – P. 363–366.
49. Medawar P. R. The cultivation of adultmam malian skin epithelium in vitro / P. R. Medawar // Quart. J.Microsc.Sci. – 1948. – Vol. 89. – P. 187–196.
50. Monique C. P. Bilayered bioengineered skin substitute ("Apligraf") / C. P. Monique, G. L. Plosker // Biodrugs. – 2002. – Vol. 16(6). – P. 439–455.

Отримано 11.02.14