

**ЗАГОЄННЯ РАН ТА РЕГЕНЕРАЦІЯ М'ЯКИХ ТКАНИН. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД****О.С. Воловар, О.О. Астапенко, Н.М. Литовченко, Р.С. Паливода**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** регенерація шкіри, загоєння ран, рубцева тканина, сполучна тканина.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 101-104.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.17**E-mail:** gzhurakovskaya14@gmail.com

**Резюме.** У публікації наводяться дані джерел літератури про перебіг репаративних процесів в м'яких тканинах та загоєння ран шкіри. Найбільший орган організму людини є шкіра. Вона виконує багато надзвичайно важливих функцій. Після травматичних ушкоджень шкірних покривів виникає складний каскад клітинних реакцій, який є унікальним за своєю природою. Оскільки процеси загоєння та регенерації відбуваються в усіх частинах людського тіла, цей огляд зосереджується на процесах перебігу репаративних змін у шкірі. Перший етап загоєння гострої рани присвячений гемостазу і формуванню попередньої ранової матриці, який відбувається відразу після травми і завершується через кілька годин. Крім того, ця фаза запускає процеси запальної реакції, виразність якої залежить від індивідуальної реактивності, ступеня мікробного обсіменіння рани, видом, характером ураження. Далі йде фаза проліферації, на цьому етапі відбувається відновлення поверхні рани, формування грануляційної тканини та відновлення судинної сітки. Третім та останнім етапом загоєння рани є фаза ремоделювання, яка зазвичай починається через 2-3 тижні після пошкодження тканин. Під час цієї фази спостерігається спускошення судин грануляційної тканини, різко зменшується кількість фібробластів, але натомість збільшується кількість еластичних та, особливо, колагенових волокон. Постійний синтез і руйнування колагену має ефект ремоделювання зрілої матриці рани протягом приблизно 6 місяців після травми. На цьому етапі утворення та деградація колагену врівноважують одне одного, та значних змін у його кількості не спостерігається. Фаза ремоделювання є найбільш відповідальною за об'єм сформованої рубцевої тканини.

**Мета роботи** – систематизувати сучасні дані літератури про загоєння ран м'яких тканин.

**Висновок.** Аналіз наведених даних наукової літератури свідчить, що регенерація м'яких тканин – це складний процес реакції організму, який призводить до формування рубцевої тканини. Багато патофізіологічних процесів, що лежать в основі репаративних реакцій, досі невідомі.

**WOUND HEALING AND SOFT TISSUE REGENERATION. LITERATURE REVIEW****O.S. Volovar, O.O. Astapenko, N.M. Lytovchenko, R.S. Palyvoda****Key words:** skin regeneration, wound healing, scar tissue, connective tissue.

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 3 (107). P. 101-104.

**Resume.** The publication provides data from literary sources on the course of reparative processes in soft tissues and healing of skin wounds. The largest organ of the human body is the skin. It performs many extremely important functions. After traumatic damage to the skin, a complex cascade of cellular reactions occurs, which is unique in its nature. Since healing and regeneration processes occur in all parts of the human body, this review focuses on the processes of reparative changes in the skin. The first stage of acute wound healing is devoted to hemostasis and the formation of the previous wound matrix, which occurs immediately after the injury and ends in a few hours. In addition, this phase triggers the processes of an inflammatory reaction, the expressiveness of which depends on individual reactivity, the degree of microbial contamination of the wound, the type and nature of the lesion. Then, the proliferation phase begins, at this stage there is restoration of the wound surface, formation of granulation tissue and restoration of the vasculature. The third and final stage of wound healing is the remodeling phase, which usually begins 2-3 weeks after tissue damage. During this phase, the vessels of the granulation tissue are emptied, the number of fibroblasts sharply decreases, but instead, the number of elastic and, especially, collagen fibers increases. The continuous synthesis and destruction of collagen has the effect of remodeling the mature wound matrix for approximately 6 months after injury. At this stage, the formation and degradation of collagen balance each other, and there are no significant changes in its amount. The

*remodeling phase is most responsible for the volume of scar tissue formed.*

*The aim of the work is to systematize the current literature data on the healing of soft tissue wounds.*

*Conclusion. The analysis of the given data from the scientific literature shows that the regeneration of soft tissues is a complex process of body reactions that leads to the formation of scar tissue. Many pathophysiological processes underlying reparative reactions are still unknown.*

**Вступ.** Загоєння ран шкіри потребує складної синхронізації в роботі систем організму і тому належить до найскладніших процесів. Знання структури неушкодженої шкіри може дати відповіді на деякі питання стосовно її регенерації.

Епідерміс - це зовнішній, непроникний шар шкіри, який захищає організм від грубих зовнішніх загроз, містить волосяні фолікули, потові та сальні залози які являються джерелами епідермальних стовбурових клітин [1, 2]. Епідерміс складається з кератиноцитів, клітин Меркеля та меланоцитів, а також із кількох живих гемопоетичних клітинних ліній [3]. У кожному шарі наявні клітини імунної системи, які постійно реагують на пошкодження шкіри та вживають необхідних заходів для обмеження патогенної інвазії та захисту від неї [3, 4]. Контроль за епідермальним мікрооточенням здійснюється клітинами Лангерганса, які передають інформацію до регіонарних лімфатичних вузлів для активної генерації захисних і регуляторних імунних відповідей господаря [5, 6].

Дерма – це шар сполучної тканини, багатий на позаклітинний матрикс, кровоносні судини та рецептори, які доставляють до шкіри поживні речовини. Крім того, він складається з дермальних імунних клітин, таких, як дендритні клітини та субгрупи Т-клітин, макрофаги, тучні клітини, базофіли, еозинофіли та гетерогенні популяції дермальних фібробластів [3, 5].

Нижче розташована підшкірна жирова тканина, яка служить джерелом енергії та постійним постачальником факторів росту для дерми, щоб регулювати ріст волосся та забезпечувати антибактеріальний захист організму [7, 8].

Загоєння ран є важливим та складним процесом, який складається з каскаду динамічних і високорегульованих реакцій клітинних, гуморальних і молекулярних механізмів, який починається безпосередньо після поранення і може тривати роками та регулюється послідовними, але перекриваючими одна одну фазами. Серед останніх вирізняють наступні: фазу гемостазу/запалення, фазу проліферації та фазу ремоделювання [9, 10].

Відразу після пошкодження шкіри настає перший етап фізіологічного загоєння рани і присвячений він гемостазу та формуванню попередньої ранової матриці. Тривалість цього процесу – кілька годин. Процес репарації тканин запускається пошкодженням ендотелію кровоносних судин та вивільненням компонентів позаклітинного матриксу, а саме колагену, що сигналізує циркулюючим тромбоцитам, про їх активацію та початок каскаду реакцій системи гемостазу. Це призводить до збільшення кровотоку в ураженій ділянці, щоб доставити більше кисню та поживних речовин до тканин і вивести токсичні продукти метаболізму [11, 12, 13].

Серед клітин крові значущу роль у загоєнні ран відіграють тромбоцити через різноманіття біологічно активних речовин, що вивільняються під час агрегації тромбоцитів-цитокінів, хемокінів, факторів росту. Тромбоцити впливають на інфільтрацію лейкоцитів шляхом виділення хемотоксичних факторів. Як тромбоцити, так і лейкоцити вивільняють цитокіни та фактори росту для активації запального процесу, стимулюють синтез колагену, активують трансформацію фібробластів у міофібробласти, починають ангиогенез і вже підтримують процес реепітелізації [14, 15]. Кров'яні пластинки беруть участь у всіх процесах репарації ушкоджених тканин, починаючи з первинного гемостазу [12, 16].

Гемостатична реакція ініціює запальний процес. Нейтрофіли – перші клітини, які з'являються на місці пошкодження та надходять масово до травмованої ділянки в перші 24 години. Вони вивільняють високоактивні антимікробні речовини (катіонні пептиди та ейкозаноїди) та протеїнази (еластазу, кателісин G, протеїназу 3 та активатор плазміногена урокіназного типу) та очищують рану від некротизованих тканин, бруду та бактерії, створюючи сприятливе середовище для загоєння ран [9, 17]. Відбувається активація протеолітичних ферментів і накопичення в тканинах продуктів протеолізу супроводжується системними реакціями організму – в крові підвищується вміст глобулінів, посилюється продукція антитіл на продукти розпаду білків травмованих тканин [18-22]. Крім того, нейтрофіли виділяють багато прозапальних цитокінів і, тим самим, підсилюють запальну відповідь. Активовані регуляторні Т-клітини є частиною адаптивної імунної системи та здатні регулювати запалення тканин шляхом ослаблення вироблення інтерферону- $\gamma$  та накопичення прозапальних макрофагів [18, 23, 24]. Це супроводжується видимими ознаками запального процесу, такими, як набряк, больові відчуття, підвищена температура шкіри та гіперемія. На завершення фази гемостазу та запалення часто потрібно 72 години [21].

Наступна проліферативна фаза починається приблизно на 3-4-ту добу після травмування. У фазі проліферації основні процеси направлені на закриття поверхні рани, утворенні грануляційної тканини та відновленні судинної сітки. Таким чином, поряд з міграцією локальних фібробластів уздовж фібринової мережі та початком реепітелізації з країв рани відбувається активація неоваскуляризації та ангиогенезу шляхом проростання капілярів [11, 25-28].

Під контролем регулюючих цитокінів відбувається синтез колагену, фібронектину та інших основних речовин, необхідних для загоєння ран. Цей процес є основою для нової матриці сполучної тканини, яка служить для закриття тканинних дефектів і відновлення

## Наукові огляди

механічної міцності рани. Згодом синтез колагену збільшується по всій рані, тоді як проліферація фібробластів поступово знижується, регулюючи баланс між синтезом і деградацією позаклітинного матриксу [14, 29].

Під час другої фази загоєння ран відбувається активне відновлення судинної системи шкіри. Цей складний каскад клітинних, гуморальних і молекулярних реакцій у рані необхідний для відновлення поживної перфузії. Ініціаторами є фактори росту і серин-протеаза тромбін. Першим кроком у формуванні нових судин є зв'язування факторів росту з їх рецепторами на ендотеліальних клітинах існуючих судин, таким чином активуючи внутрішньоклітинні сигнальні каскади. Активовані ендотеліальні клітини виділяють протеолітичні ферменти, які розчиняють базальну пластинку. Таким чином, ендотеліальні клітини тепер здатні проліферувати та мігрувати в рану [14, 23]. Ендотеліальні клітини орієнтуються на молекули поверхневої адгезії. Крім того, вони вивільняють матриксні металопротеїнази на початку проліферації. Новостворені паростки утворюють невеликі трубчасті канали, які з'єднуються один з одним та утворюють судинну петлю. Після цього нові судини диференціюються в артерії та венули та дозрівають шляхом подальшої стабілізації їх судинної стінки. На початку судини утворюють внутрішнє кільце циркулярно розташованих судин на краю рани, за яким йдуть зовнішні радіально розташовані судини, що живлять внутрішні. У міру закриття рани внутрішнє судинне кільце скорочується, що призводить до повного зникнення судинного кільця. Однак радіально розташовані судини з часом з'єднуються один з одним, утворюючи нову дермальну судинну мережу [14, 30].

Останнім кроком у фазі проліферації є розвиток грануляційної тканини. Грануляційна тканина – це перехідна тканина, вона виконує роль тимчасової матриці рани на основі фібрину (фібронектину) та в результаті її дозрівання утворюється рубцева тканина [11, 14, 31, 32]. Крім того, грануляційна тканина характеризується високою щільністю фібробластів, гранулоцитів, макрофагів, капілярів і пухко організованих пучків колагену III типу. Через таку велику кількість клітинних сполук її називають грануляційною тканиною. Крім того, оскільки ангиогенез ще не повністю завершений, ця тканина є високоваскуляризованою. У результаті вона має червоний колір та може легко кровоточити при травмуванні [33]. Наприкінці цієї фази кількість дозрілих фібробластів зменшується диференціюванням міофібробластів і припиняється послідовним апоптозом [34].

Третя, і остання, фаза ремоделювання починається від 14-го дня після травми, коли попередній позаклітинний матрикс і колаген III типу замінюються на колаген I типу, а інші типи клітин попередніх фаз піддаються апоптозу. У рамках цих процесів міофібробласти синтезують матриксні металопротеїнази та їх інгібітори, тканинні інгібітори металопротеїнази, дуже точний баланс дії яких має вирішальне значення для ремоделювання позаклітинного матриксу і грануляційної тканини. Після утворення колагену I типу міцність рани на розрив різко зростає [35].

Грануляційна тканина починає інволюцію, а надлишок кровоносних судин втягується. Ця фаза триває найдовше і призводить до остаточного формування рубцевої тканини. Успішна фаза ремоделювання передбачає делікатний баланс між синтезом та лізисом колагенових волокон. Надлишок фіброзу на цій стадії призводить до утворення гіпертрофічного рубця або формування келоїду [14, 23, 35].

**Висновки.** Цілісність шкіри відіграє важливу захисну роль та підтримку фізіологічного гомеостазу організму людини. Хоча механізми загоєння ран і специфічні функції клітин у загоєнні ран були частково описані, багато патофізіологічних процесів, що лежать в основі репаративних реакцій, досі невідомі. Розробити нові та ефективні методи лікування ран можливо при умові кращого розуміння цих складних процесів.

## References

1. Watt FM. Mammalian skin cell biology: at the interface between laboratory and clinic. *Science*. 2014;346(6212):937-40. DOI: 10.1126/science.1253734.
2. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(1):a023267. DOI: 10.1101/cshperspect.a023267.
3. Kobayashi T, Naik S, Nagao K. Choreographing immunity in the skin epithelial barrier. *Immunity*. 2019;50(3):552-65. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.02.023.
4. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev*. 2019;99(1):665-706. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.
5. Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):935-47. DOI: 10.1038/nri2455.
6. Doebel T, Voisin B, Nagao K. Langerhans cells: the macrophage in dendritic cell clothing. *Trends Immunol*. 2017;38(11):817-28. DOI: 10.1016/j.it.2017.06.008.
7. Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Hata T, Bapat SP, Ramos R, Plikus MV. Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive staphylococcus aureus skin infection. *Science*. 2015;347(6217):67-71. DOI: 10.1126/science.1260972.
8. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metab*. 2018;27(1):68-83. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.12.002.
9. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(2):94-101. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.11.002.
10. Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, Tomic-Canic M. Biology and biomarkers for wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3):18-28. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002682.
11. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*. 2001;38(2):72-140. DOI: 10.1067/msg.2001.111167.
12. Neporozhnia VM. Trombotsy i deiaki biokhimichni pokaznyky krovi u patsientiv z riznymi rezul'tatamy zahoiennoi ran m'iakykh tkanyn oblychchia [Platelets and some biochemical indicators of blood in patients with different results of wound healing of facial soft tissues]. *Suchasna medytsyna, farmatsiia ta psykholohichne zdorov'ia*. 2022;2:28-31. DOI: 10.32689/2663-0672-2022-2-5. (in Ukrainian).
13. Jardins-Park HE, Mascharak S, Chinta MS, Wan DS, Longaker MT. The spectrum of scarring in craniofacial wound repair. *Frontiers in physiology*. 2019;10:322. DOI: 10.3389/fphys.2019.00322.
14. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur*

Surg Res. 2012;49(1):35-43. DOI: 10.1159/000339613.

15. Daley JM, Reichner JS, Mahoney EJ, Manfield L, Henry WL, Mastrofrancesco B, et al. Modulation of macrophage phenotype by soluble product(s) released from neutrophils. *J Immunol.* 2005;174(4):2265-72. DOI: 10.4049/jimmunol.174.4.2265.

16. Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(4):225-33. DOI: 10.1089/wound.2014.0581.

17. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg.* 2017;43(1):3-18. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000819.

18. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014;6(265):265-8. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337.

19. Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):711. DOI: 10.3390/ijms19030711.

20. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am.* 1997;77(3):701-30. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70576-4.

21. Imhof BA, Jemelin S, Ballet R, Vesin C, Schapira M, Karaca M, et al. CCN1/CYR61-mediated meticulous patrolling by Ly6Clow monocytes fuels vascular inflammation. *Proc Natl Acad Sci.* 2016;113(33):4847-56. DOI: 10.1073/pnas.1607710113.

22. Grose R, Werner S. Wound-healing studies in transgenic and knockout mice. *Mol Biotechnol.* 2004;28(2):147-66. DOI: 10.1385/MB:28:2:147.

23. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81-94. DOI: 10.1159/000454919.

24. Nosbaum A, Prevel N, Truong HA, Mehta P, Ettinger M, Schar Schmidt TC, et al. Cutting edge: regulatory T cells facilitate

cutaneous wound healing. *J Immunol.* 2016;196(5):2010-4. DOI: 10.4049/jimmunol.1502139.

25. Strodbeck F. Physiology of wound healing. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2001;1(1):43-52. DOI: 10.1053/nbin.2001.23176.

26. Bauer SM, Bauer RJ, Velazquez OC. Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds. *Vasc Endovasc Surg.* 2005;39(4):293-306. DOI: 10.1177/153857440503900401.

27. Arnold F, West DC. Angiogenesis in wound healing. *Pharmacol Ther.* 1991;52(3):407-22. DOI: 10.1016/0163-7258(91)90034-j.

28. Endrich B, Menger MD. Regeneration of the microcirculation during wound healing. *Unfallchirurg.* 2000;103(11):1006-8. DOI: 10.1007/s001130050661.

29. Madden JW, Peacock EE. Studies on the biology of collagen during wound healing. 3. Dynamic metabolism of scar collagen and remodeling of dermal wounds. *Ann Surg.* 1971;174(3):511-20. DOI: 10.1097/0000658-197109000-00017.

30. Sorg H, Krueger C, Vollmar B. Intravital insights in skin wound healing using the mouse dorsal skin fold chamber. *J Anat.* 2007;211:810-8. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2007.00822.x.

31. Krafts KP. Tissue repair: the hidden drama. *Organogenesis.* 2010;6:225-33. DOI: 10.4161/org.6.4.12555.

32. Enoch S, Leaper JD. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford).* 2005;23(2):37-42. DOI: 10.1016/j.mpsur.2007.11.005.

33. Jacinto A, Martinez-Arias A, Martin P. Mechanisms of epithelial fusion and repair. *Nat Cell Biol.* 2001;3(5):117-23. DOI: 10.1038/35074643.

34. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):526-37. DOI: 10.1038/sj.jid.5700613.

35. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011;19(3):441-53. DOI:10.1016/j.fsc.2011.06.009.

### Відомості про авторів

**Воловар О.С.** – д-р мед. наук, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6724-0266>.

**Астапенко О.О.** – д-р мед. наук, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-6940>.

**Литовченко Н.М.** – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6982-2764>.

**Паливода Р.С.** – канд. мед. наук, доцент кафедри щелепно-лицьової хірургії та сучасних стоматологічних технологій Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-7170>.

### Information about the authors

**Volovar O.S.** – Doctor of Medical Science, Professor at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6724-0266>.

**Astapenko O.O.** – Doctor of Medical Science, Professor at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-6940>.

**Lytovchenko N.M.** – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6982-2764>.

**Palyvoda R.S.** – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Maxillo-Facial Surgery and Innovative Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-7170>.

Надійшла до редакції 26.09.23

Рецензент – проф. О.К. Бєліков

© О.С. Воловар, О.О. Астапенко, Н.М. Литовченко, Р.С. Паливода, 2023