

УДК 616-092 + 616.5-003.93

Харьков Л.В., Мочалов Ю.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,  
каф. хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії дитячого віку

(зав. – проф. Л.В. Харьков)

L.V. Kharkov, Yu.O. Mochalov

## Сучасні погляди на механізми розвитку патологічних рубців (огляд літератури) Contemporary Opinions on Mechanisms of Pathologic Scars' Formation. A review

**Резюме** Питання прогнозування якості і характеру майбутнього рубця залишається невирішеним в пластичній та реконструктивній хірургії. За останні десятиліття зросла кількість інформації щодо причин та механізмів патологічного рубцювання шкіри, проте більшість гіпотез не перевірені на людському організмі. До процесів загоєння ран та формування рубців залучені ряд біологічно активних факторів та цитокінів: всі фракції трансформувального фактора росту, тромбоцитарний фактор росту- $\beta$ , інтерлейкіни та всі фактори, які виділяються клітинами, що беруть участь в рановому процесі. Дані механізми потребують, по можливості, перевірки в клініці для створення нових технологій модулювання процесів фіброгенезу.

**Summary** The question of quality and character of future scar prognosing remains unsolved in plastic and reconstructive surgery. For the last decades information about reasons and mechanisms of the pathological scarring of skin grew very much. But most hypotheses are unchecked in the man organism. In the processes of wound healing and scars forming a row of biologically active factors and cytokines are involved. Such as all fractions of transforming growth factor- $\beta$ , platelet derived growth factor, interleykines secreted by cells involved in wound healing process.

These mechanisms require, on possibility, verification in a clinic for creation the new technologies of fibrogenesis modulating.

**Ключові слова** рана, рубець, механізми розвитку, діти, фактори міжклітинної взаємодії

**Key words** wound, scar, children, factors of intercellular interaction

Загальноновизнаною проблемою пластичної та реконструктивної хірургії є патологічні рубці [1, 2, 16]. Питання прогнозування якості і характеру майбутнього рубця залишається невирішеним у практичній медицині. На сучасному етапі розвитку науки і техніки практичний хірург після зняття швів або епітелізації незведеної рани шкіри змушений або займати вичікувальну позицію відносно появи перших ознак патологічного рубцювання, або сліпо одразу після зняття швів (епітелізації рани) призначати еластопротектори та антифібротичну терапію [3, 4, 5].

За останні десятиліття, разом із поступом медичної науки, значно збільшився обсяг інформації щодо причин та механізмів патологічного рубцювання шкіри, проте більшість гіпотез не перевірені на людському організмі. Накопичена база даних щодо ключових механізмів розвитку патологічних рубців шкіри після травм та хірургічних втручань відкриває широкі горизонти для створення нових лікувально-діагностичних технологій, які дозволять уникати розвитку патологічних рубців у клінічній практиці, пошуку нових та оптимізації відомих способів впливу на патологічний рубець та рану [6, 7, 17, 18].

При розгляді механізмів розвитку патологічних рубців неможливо оминати з'ясування механізму загоєння рани.

**Принциповий механізм загоєння шкірної рани, обґрунтований на сучасному етапі розвитку науки**

Загоєння ран є природною відновлювальною відповіддю тканин на ураження. Загоєння ран – це взаємодіє складного каскаду клітинних реакцій, внаслідок яких відбувається

відновлення поверхні, структури та механічного бар'єру ураженої шкіри (Sclafani A.P., Romo T. et al., 2005). Загоєння рани розпочинається безпосередньо при її нанесенні і триває до остаточного ремоделювання рубця. Шкіра людини не має вираженого волосяного покриву, як у тварин, що зменшує кількість «донорських» зон для регенерації шкіри, тому загоєння ран, як правило, іде від країв дефекту до центру [8, 20].

Весь час загоєння рани в літературі прийнято ділити на етапи. Гістологічно загоєння рани (в локусі регенерації епідермісу) людини та інших ссавців можна умовно розділити на 3 етапи:

1) мітоз

2) міграція

3) диференціація [21].

Проте, в джерелах інформації сам рановий процес більшість авторів також

поділяють на 3 етапи, зокрема В.В. Серов і А.Б. Шехтер [9] виділяють такі фази:

- 1) фаза травматичного запалення
- 2) фаза новоутворення грануляційної тканини і регенерації епітелію
- 3) фаза формування і перебудови рубця.

R.Ross запропонував розділяти рановий процес на такі етапи:

- 1) запальна фаза
- 2) проліферативна фаза
- 3) фаза реорганізації рубця [20].

Процес загоєння рани проходить із великою інтенсивністю. Тому, на думку Deodar A.H., Rana R.E. [22], у перебігу загоєння ран доцільно виділити більше фаз:

1. Судинної реакції і запалення
2. Реепітелізації
3. Утворення грануляційної тканини
4. Фіброплазії та формування матриксу
5. Контракції рани
6. Неоваскуляризації
7. Ремоделювання матриксу і колагенових волокон

Дана градація ранового процесу дозволяє найточніше уявити основні ключові процеси, активність яких є переважною на визначених часових проміжках процесу загоєння рани, та є виправданою при дослідженні механізмів регенерації шкіри. Таке умовне збільшення стадій відповідає характеру міжклітинних взаємодій, які реєструються у вказаній ділянці. Саме на основі описаного розподілу доцільно вивчати умови закладання майбутнього рубця [10, 23].

Фаза судинної реакції і запалення розпочинається безпосередньо при пошкодженні кровоносних та лімфатичних судин. Перші 5–10 хвилин триває період вазоконстрикції, який закінчується фазою тривалої вазодилатації, протягом якої компоненти крові заповнюють порожнину рани. Відбувається процес зсідання крові. Активовані тромбоцити вивільняють назовні вміст власних гранул. Формується фібриновий згусток. Тромбоцити виводять назовні хемотаксини і фактори росту, протеази, вазоактивні речовини – серотонін, гістамін. Гранули тромбоцитів містять хемокіни – прозапальні фактори, серотонін, тромбоблобулін- $\beta$ , тромбоцитарний фактор-4, (Kasperska-Zayac A., Rogala B., 2006). В той же час, поліморфноядерні лейкоцити фагоцитують та знищують бактерії, які є в рані [24, 25].

При дослідженні загоєння ран у добровольців виявили, що на 3 годину після поранення в рані спостерігається переважання нейтрофілів над іншими клітинними популяціями. Пе-

реважують нейтрофільні гранулоцити із включеннями в цитоплазмі ранового секрету та фібрину. При цьому розпочинається міграція фібробластів із периваскулярних зон [26].

Таке переважання нейтрофілів над іншими субпопуляціями клітин триває до однієї доби після поранення. Після 24 годин від часу поранення, дистальніше країв рани починається активна міграція лейкоцитів із малих судин, спостерігаються явища дегрануляції нейтрофілів. На 72 годину перебігу ранового процесу у співвідношенні нейтрофілів і моноцитів-макрофагів починає зростати частка макрофагів (в кінці першої доби після поранення макрофаги уже розташовуються в білясудинних зонах). На 5-ту добу ранового процесу в регенераті починають переважати макрофаги. В час найбільшої активності макрофагів у рані можна помітити відносно юні, незрілі фібробласти, в рані розпочинаються процеси синтезу колагену.

Макрофаги також фагоцитують мікроорганізми та залишки власних тканин. Активовані макрофаги виділяють фактори росту, хемотаксини для фібробластів та ендотеліоцитів. Запалення і частково макрофаги відіграють критичну роль у перебігу загоєння рани. Вазоактивні речовини, хемотаксини, фактори росту, які продукуються багатьма шляхами (кініни, система комплементу) і активованими клітинами (тромбоцити і макрофаги) регулюють всі процеси загоєння рани. Ці фактори активно стимулюють хемотаксис і проліферацію фібробластів, ендотелію та інших клітин [27, 28].

Зростання синтетичної активності в рані спостерігається уже протягом першої доби після поранення, максимальне залучення в рану амінокислот, які використовуються для синтезу колагену, реєструється уже на 8 годину після поранення (Ross R., Benditt E.P., 1963). Це доводить важливість умов перебігу ранового процесу ще в ході самої операції [29].

#### Фаза реепітелізації

Процеси реепітелізації – критичні у процесі загоєння рани. Первинні процеси починаються із міграції непошкоджених клітин епідермісу із країв рани, епітелію волосяних фолікулів та інших придатків шкіри – у випадку неглибокого ураження. Цей процес розпочинається безпосередньо через кілька годин після поранення і проходить переважно внаслідок зростання

активності колагенази, які фактично руйнують міжклітинні з'єднання клітин епітелію, які в свою чергу набувають здатності мігрувати по вологому субстраті рани. Показано, що проліферація епідермісу досягає максимального рівня у термін 48 – 72 годин після поранення: кількість мітозів зростає у 17 разів, кератиноцити сприяють реепітелізації шляхом синтезу фібронектину, колагену, активатора плазміногену, нейтральних протеаз і колагену V типу. Далі активатори плазміногену запускають у дію фібринолітичні реакції, що сприяють розчиненню кров'яного згустку. На даному етапі розпочинається площинний рух епідермальних клітин, який визначається вологим компонентом рани. По вологій поверхні рани епітелій може швидко мігрувати. Відкриті, висушені поверхневі рани загоюються повільніше, ніж рани під оклюзивними та напівоклюзивними пов'язками, останні оптимізують процеси реепітелізації [22].

#### Утворення грануляційної тканини

Грануляційна тканина – це складної будови утворення сполучної тканини, багате на клітини запалення, фібробласти та новоутворені судини у вологому матриксі глікопротеїнів, колагену та глікозаміногліканів. Формування її розпочинається на 3–5 день після поранення і перші ознаки цього можна виявити ще в ході запальної фази. В ранах, краї яких зводяться швами, утворюється незначна кількість грануляційної тканини.

Фібробласти – основні клітини, які утворюють грануляційну тканину. Вони продукують колаген, еластин, фібронектин, сульфатовані і нессульфатовані глікозаміноглікани, також колагенази. Частина клітин перетворюються на міофібробласти і мігрує до зон із високою концентрацією хемотаксинів та факторів росту. При цьому фібронектин виступає опорною сіткою для міграції міофібробластів. В цьому процесі беруть участь наступні фактори:

1. Епідермальний фактор росту (EDGF)
2. Макрофагальний фактор росту (MDGF)
3. Тромбоцитарний фактор росту (PDGF)
4. Тромбін
5. Інсулін
6. Лімфокіни

Порівняно зі зрілою сполучною тканиною, в якій переважають колагени I і II типів, в грануляційній тканині переважає колаген III типу. Колагенові фібрили починають орієнтуватися у просторі із 5 дня загоєння рани. Глікозаміноглікани переважають у рані пе-

рші 4 дні, із 5-го дня переважає гіалуронова кислота. Пізніше її замінюють сульфатовані глікозаміноглікани – хондроїтин-4-сульфат, дерматансульфат, гепарансульфат. Вони сприяють відновленню тканин та регулюють синтез колагену [31, 32, 33].

### Контракція рани

Між 5 і 15 днями перебігу ранового процесу спостерігається явище стягування рани під впливом міофібробластів та за участі інших компонентів грануляційної тканини. Даний процес регулюється ангіотензинами, вазопресином та іншими медіаторами. Moriĥara K., 2006, зі співавторами висунули гіпотезу про вплив ангіотензину-2 на процес синтезу колагену в рубцях, оскільки на ядрах таких фібробластів виявлені рецептори до ангіотензину-2 [29, 30].

### Неоваскуляризація

Явище утворення нових судин в юному регенераті шкіри ініціюється міграцією ендотелію. Передумовами цього є фрагментація базальної мембрани шкіри за рахунок колагеназ і активатора плазміногену, які продукуються самим ендотелієм. Гіпоксія тканини, в свою чергу, стимулює міграцію клітин через активацію фактору ангіогенезу макрофагів. При зростанні маси фібронектину, по його сітці відбувається міграція клітин ендотелію, з яких формуються судини регенерату [36].

### Ремоделювання матриксу і колагену

Процес ремоделювання розпочинається одразу після завершення синтетичних процесів у рані, і може тривати аж до смерті індивіда. Результатом ремоделювання є зменшення васкуляризації рубця, зростання витривалості на розтяг. Фібробласти синтезують колаген, основні біохімічні процеси такого синтезу – це гідроксилювання проліну та лізину, яке потребує кофакторів – заліза, міді, вітаміну С. Клітини секретують мономерний колаген, який піддається агрегації в міжклітинній речовині.

Колаген в організмі людини може синтезуватися фібробластами та міофібробластами.

В ході моделювання рубцевої тканини амінокислоти лізин та пролін перетворюються на тропоколаген, з якого будуються фібрили (при цьому із молекул вилучаються аміно- і карбоксигрупи). При накопиченні колагену поступово зникає фібронектин. Несуль-

фатовані глікозаміноглікани і гіалуронова кислота замінюються міцнішими протеогліканами – хондроїтин-4-сульфатом. Вода реабсорбується, що ущільнює волокна колагену та міжклітинний матрикс. Колагенові волокна впорядковують свій напрямок відносно натягу тканин. Переважаючий колаген III типу заміщується на колаген I типу [37].

### Механізми утворення патологічних рубців

Проаналізувавши літературні джерела, можна виділити основні превалюючі судження про природу механізму утворення патологічних рубців. Тривале або хронічне запалення в рані різко порушує природний механізм її загоєння, наслідком чого може бути утворення патологічного рубця. На фоні тканинної гіпоксії та хронічного запалення відбувається порушення авторегуляторних механізмів синтезу сполучної тканини. Нестача олігоелементів – цинку, міді, магнію, заліза, кобальту, аскорбінової кислоти, аутоімунні порушення, відхилення в ендокринній системі ведуть до хронізації процесів загоєння рани, утворення патологічного рубця.

Проте дане твердження не пояснює, чому в одному випадку утворюється рубець зі схильністю до гіпертрофії, а в іншому – глибокий атрофічний, схильний до травматизації. Також, даний механізм описується при розвитку трофічних виразок.

Гіпоксія, порушення в гемомікроциркуляторному руслі ведуть до накопичення продуктів розпаду і медіаторів запалення, індукують хемотаксис. Продукти розпаду тканин (автоантигени) виступають в ролі біостимуляторів фіброгенезу, викликають дисбаланс системи відновлення тканини у бік утворення значної кількості клітинних елементів фібробластичного ряду з підвищеною синтетичною активністю. В результаті відбувається накопичення макромолекул сполучної тканини, фібрилярного компоненту, гіалуронової кислоти, сульфатованих глікозаміногліканів, патологічних змін у морфології фібробластів, що в кінці призводить до утворення гіпертрофічних та келоїдних рубців (Самцов А.В., Озерская О.С., 2002). Але, якщо брати за основу таку думку, то шляхом прийому індукції можна вивести гіпотезу, що розвиток патологічного рубця можна зупинити шляхом місцевого застосування протизапальних засобів (в тому числі і нестероїдних), проте із клінічного досвіду відомо, що така

терапія зазвичай неефективна [11, 38].

Існує також думка, що основну роль в патогенезі патологічних рубців відіграють порушення взаємодії поміж тучними клітинами, моноцитами, фібробластами на фоні загальної і місцевої сенсibilізації. Ініціативна роль в порушенні функції взаємодії циклічних нуклеотидів мембран фібробластів відіграють простагландин-Е, простагландин- F (що спостерігається в опікових ранах) при сенсibilізації зруйнованими тканинами (Сизов В.М., 1990) [12].

З іншого боку, доведено, що активація тучних клітин – характерний наслідок хронічного запалення, – стан, що призводить до фіброзу. Триптаза – фермент, що міститься в гранулах тучних клітин стимулює синтетичну активність фібробластів, внаслідок чого зростає синтез колагену I типу. Саме тому при патологічних рубцях у тканині збільшується кількість тучних клітин (Cairns J.A. et al., 1997; Sasaki A. et al., 2003). Але в даному випадку неможливо встановити, чи зростання кількості тучних клітин призвело до розростання сполучної тканини, чи навпаки – ріст патологічного рубця викликав локальне накопичення мастоцитів [29, 39].

Ще одним фактором виступає порушення рецепторної взаємодії між клітинами, що беруть участь в загоєнні рани. На думку Lu F. та співавт., у патогенезі келоїдних та гіпертрофічних рубців немалу роль відіграє поверхневий рецепторний апарат фібробластів. Поверхневий рецептор Fas є посередником при індукованні апоптозу фібробластів. Характерно, що фібробласти келоїдних рубців нечутливі до індукторів апоптозу, фібробласти гіпертрофічних рубців залишаються чутливими до подібних сигналів [40, 41]. Поряд із цим, на формування рубця впливає кількість гормонів наднирників, зокрема кортизолу. Спостерігається кореляція між функцією кори наднирників та утворенням нормотрофічного рубця. У осіб, в котрих виявлено спадкову схильність до келоїдів, на 2-3 місяці після епітелізації рани спостерігається різке зниження рівня 11-ОКС у крові, порівняно із здоровими особами. Аналогічне явище спостерігається при рубцевих контрактурах.

Своєю чергою на функцію кори наднирників негативно впливає надлишок гормонів щитоподібної залози. Внаслідок цього порушується специфічна адаптація організму. За даними літератури, згаданий механізм реалі-

зується через контур зворотного зв'язку «лімбична система – гіпоталамус – гіпофіз – щитоподібна залоза (наднирники)». Паралельно, розлад в цій системі може наставати і без участі щитоподібної залози, внаслідок порушень в ЦНС [13].

За даними нашої клініки, залежності поміж рівнем глюкокортикоїдів в організмі дитини і типом післяопераційного рубця не виявлено [14].

Визначена спадкова схильність до утворення келоїдних рубців. Chen D. та співавт., пов'язують розвиток келоїдів із певними групами за антигенами гістосумісності HLA B14, B21, BW16, BW35, DR5, PQW3 та з групою крові А [42]. Тому, теоретично, щоби адекватно призначити протирубцеві профілактичні заходи, раціонально проводити типування за HLA до втручання.

Фізичний стрес, якого зазнає рана на етапі загоєння і формування рубця сприяє утворенню гіпертрофічних рубців через блокаду апоптозу фібробластів та колагенолізу [43]. Дійсно, як показує досвід хірургії, в ділянках шкіри, які зазнають постійного руху і розтягнення, значно частіше утворюються патологічні рубці веретеноподібної форми. Проте, якщо хронічна травма викликає таке явище, то чому хронічний тиск (теж хронічна травма тканин) викликає резорбцію фіброзного тяжу?

Розсмоктування шовного матеріалу також впливає на перебіг ранового процесу та утворення рубця, але в літературі немає одностайної думки щодо характеру такого впливу та його наслідків. Zerlin P.H. та співавт. про-

вели порівняння виду рубців після застосування різних типів шовного матеріалу, і дійшли висновку, що при зведенні рани саморозсмоктувальним матеріалом частіше формується рубець із тенденцією до гіпертрофії [44, 45]. Думку згаданого колективу авторів поділяє і колектив клініки Українського центру з надання допомоги дітям з вродженими та набутими захворюваннями щелепно-лицевої ділянки (Харьков Л.В., Яковенко Л.М., Мочалов Ю.О., 2007) [15].

Присутність патогенної та умовно патогенної мікрофлори також впливає на загоєння ран і формування рубців [47]. Meneghin A., Nogaboam S.M., 2007, досліджували вплив мікроорганізмів на загоєння рани. Виявлено, що інфекційні патогени, як бактерії, віруси, гриби, багатоклітинні паразити можуть індукувати фіброз. Вірус грипу, токсини грибів можуть викликати фіброз, оскільки будь-яке хронічне запалення веде до фіброзу. Але такий тип фіброзу краще досліджений на внутрішніх паренхіматозних органах [47].

При регенерації в тканинах знаходять активовані фібробласти, міофібробласти та макрофаги. Відмічено, що класично активовані макрофаги спостерігаються при нетривалому запаленні. При альтернативному шляху активації макрофагів, останні синтезують велику кількість профібротичних факторів – ТФР-β, фібронектин. У паренхіматозних органах персистенція вірусів посилює фіброз через альтернативну активацію макрофагів, це добре видно при гепатиті С, вірусі Епштейна-Барра, вірусі людського герпесу-7 і 8 виявлені при

меншому фіброзі [48]. Тому Alonso P.E., Rioja L.F., 2008, вивчивши поширення та клінічний перебіг келоїдних рубців, висунули гіпотезу про подібність даного захворювання до хронічного інфекційного запалення. Вважається, що причиною захворювання є вірус. У здорової людини такий вірус може персистувати безсимптомно у клітинах кісткового мозку. В процесі загоєння тканин, коли активовані клітини кісткового мозку мігрують до зони відновлення, вірус втручається в процес загоєння та перебирає на себе контроль над процесом [49]. Дана гіпотеза потребує детального вивчення та перевірки в аспекті хірургії вроджених вад обличчя.

Доведено, що трансформувальний фактор росту β (ТФР-β) відіграє важливу роль у регуляції фіброзу тканин. Фракції ТФР-β1,2 – індукують утворення рубців, ТФР-β3 – володіє протирубцевими властивостями. ТФР-β синтезується нейтрофілами, лімфоцитами, макрофагами, епітелієм, фібробластами. ТФР-β виходить із гранул тромбоцитів одразу при пораненні та індукує запалення. ТФР-β може самостійно регулювати свою експресію. Також виявлено, що фібробласти гіпертрофічних рубців мають більше м-РНК ТФР-β1,2, але ефект від ТФР-β залежить не лише від кількості виділеної фракції, а й від наявності на клітинах рецепторів до ТФР-β [50, 51].

Тромбоцитарний фактор росту (PDGF) є потужним мітогеном для сполучної тканини, він стимулює таксис фібробластів, гладеньких міоцитів, нейтрофілів і макрофагів, також він стиму-

Таблиця 1. Фактори росту, які беруть участь у загоєнні ран та формуванні рубців

Фактор	Клітини-продуценти	Вплив
Тромбоцитарний фактор росту (PDGF)	Тромбоцити, макрофаги, ендотелій	Стимуляція хемотаксису, посилення мітозу фібробластів, стимуляція ангіогенезу, індуція контракції рани
Трансформувальний фактор росту-α	T-лімфоцити, макрофаги, кератиноцити	Мітоген для кератиноцитів та фібробластів, стимулює міграцію кератиноцитів
Трансформувальний фактор росту-β	Тромбоцити, T-лімфоцити, макрофаги, кератиноцити, ендотелій	Стимуляція хемотаксису, ангіогенезу, фіброплазії
Епідермальний фактор росту (EGF)	Тромбоцити, макрофаги	Мітоген для кератиноцитів та фібробластів, стимулює міграцію кератиноцитів
Фактор росту фібробластів	Макрофаги, ендотелій, макрофаги, тучні клітини	Мітоген і хемотаксин для кератиноцитів та фібробластів, стимулює ангіогенез
Фактор росту кератиноцитів	Фібробласти	Стимуляція росту, міграції, диференціації кератиноцитів
Фактор некрозу пухлин (TNF)	Макрофаги, тучні клітини, T-лімфоцити	Активізація макрофагів, мітоген для фібробластів, стимуляція ангіогенезу
Інтерлейїн-1	Макрофаги, тучні клітини, кератиноцити, лімфоцити	Піроген, звільнює АКТГ, посилює дію TNF, та гамма-інтерферону, активація гранулоцитів, ендотелію. Стимуляція гемопоезу.
Інтерлейїн-2		Активізація макрофагів, T-клітин, натуральних кіллерів, стимуляція бласттрансформації B-лімфоцитів. Стимуляція проліферації B- і T-лімфоцитів, піроген
Інтерлейїн-6		Піроген
Інтерлейїн-8		Посилення агрегації нейтрофілів, хемотаксису
Інтерлейїн-10		Виступає антагоністом до інших інтерлейкінів, знижує активність запального і ранового процесу
Інтерферон-α,β,δ	Лімфоцити, фібробласти	Активізація макрофагів, Зниження проліферації фібробластів

лює продукцію фібронектину, гіалуринової кислоти. Підвищення рівня даного фактора реєструється при склеродермії, цирозі печінки, фіброзі тканин [52].

Ряд досліджень виявили причинним фактором патологічного рубцювання шкіри порушення в системі обміну та функціонування матричних металопротеїназ сполучної тканини [53, 54]. Тому, врахувавши вищевказане, можна скласти перелік факторів росту та інтерлейкінів, які впливають на утворення рубців (табл. 1) [55, 56, 57, 58, 59]. Проте, на даний час технології впливу на окремі із перерахованих факторів розроблені лише експериментально, до клінічного застосування дані методи лікування не готові.

## Висновки

Отже, основні ймовірні механізми, які лежать в основі надмірного синтезу маси сполучної тканини є дослідженими. Проблема залишається те, що більшість їх встановлено експериментально – на культурах клітин, ембріонах земноводних та ссавців. Отримані дані дозволяють скласти загальні уявлення щодо процесу утворення патологічних рубців і, дуже гіпотетичні, стосовно утворення патологічних рубців в дитячому організмі. Тому значна частина гіпотез потребує перевірки в умовах клініки, що може призвести до вимушеного дублювання досліджень, яке буде виправданим, оскільки вирішення проблеми

запобігання патологічному рубцюванню після травм та хірургічних втручань у дітей є актуальною проблемою.

З іншого боку, на даний час є потреба в розробці дієвих та безпечних способів прямої та опосередкованої дії на виявлені ключові процеси в утворенні рубця з метою їх модулювання.

Виконання такого завдання потребує максимальної мобілізації зусиль в галузі практичної хірургії, молекулярної біології, фармацевтичної та біотехнології. Саме створення вищевказаних технологій та впровадження їх в клінічну практику дозволить остаточно вирішити проблему патологічних рубців.

## Література

1. Парамонов Б.А. Проблемные вопросы диагностики и лечения патологических рубцов кожи / Б.А. Парамонов, И.И. Турковский // *Материалы научно-практической конференции «Доказательная косметология: методы, критерии, перспективы»* Москва, 24 октября 2008 г. – С.18 – 20.
2. Афоничев К.А. Лечение детей с рубцовыми деформациями мягких тканей / К.А. Афоничев, О.В. Филиппова // *Материалы Первой Санкт-Петербургской научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики и лечения рубцовых поражений»*. СПб, 14.04.2009 г. – С.23 – 24.
3. Лопатин А.В. Использование силиконового геля для профилактики возникновения патологических рубцов в раннем послеоперационном периоде у детей с расщелинами верхней губы / А.В. Лопатин, С.А. Ясонов, Э.С. Мкртумян, Е.В. Шахматова // *Детская больница*. – 2008. - № 1. – С. 3-7.
4. Лаврешин П.М. Прогнозирование избыточного рубцеобразования в хирургии / Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К., Хутов А.Б., М.П.Лаврешин, Алиев М.М.О., Рабаи Н.М., Жуков М.С., Никулин Д.Ю. // *Хирургия*. - т. 8. - 2007. – С. 3-6.
5. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дермотокосметологическая коррекция. СПб: ОАО «Искусство России», 2007. – 224 с.
6. Брайлоская Т.В. Клинико-морфологическая и гистометрическая характеристика мягких тканей ран челюстно-лицевой области пациентов в разные сроки после травмы / Т.В. Брайлоская // *Стоматология*. – 2009. - № 3. – С.41-45.
7. Резникова А.Е., Подляцук Е.Л., Голова В.П., Хачиянц В.И. Лечение и профилактика рубцов лица и шеи у детей // *Московский центр детской челюстно-лицевой хирургии: 10 лет – результаты, итоги, выводы.* / Под. ред. В.В. Рогинского. – М.: Детстомиздат, 2002. – С. 143 – 150.
8. Фенчин К.М. Заживление ран. - К.: Здоров'я, 1979. – 168 с.
9. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. - М.: Медицина, 1981, – 312с.
10. Короткий Н.Г. Применение клинико-морфологического алгоритма в лечении келоидных рубцов методом СВЧ-криодеструкции / Н.Г. Короткий, Шафранов В.В., Таганов А.В., Борхунова Е.Н., Стенько А.Г. // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2001. – 3. – С. 52 – 59.
11. Самцов А.В. Классификация, сравнительная клиническая характеристика и тактика лечения келоидных и гипертрофических рубцов кожи / Самцов А.В., Озерская О.С. // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2002. – №2. – С. 70 – 72.
12. Сизов В.М. О механизме образования патологических рубцов // *Клин. хирургия*. — 1990. — №3. — С.51 — 54.
13. Болховитинова Л.А., Павлова М.Н. Келоидные рубцы. — М.: Медицина, 1977. — 135 с.
14. Мочалов Ю.О. Визначення взаємозв'язку між типом післяопераційного рубця та наявністю супутніх захворювань у дітей із вродженими вадами щелепно-лицевої ділянки. // *Науковий вісник НМУ*. – 2007. - №3. - с.150-152.
15. Патент на корисну модель № UA 27430 від 25.10.2007 р. Харьков Л.В., Яковенко Л.М., Мочалов Ю.О. Спосіб формування нормотрофічного рубця верхньої губи.
16. Brown B.C., McKenna S.P., Siddhi K., McGrouther D.A., Bayat A. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2008. – Vol. 61(9). - P.1049 - 1058.
17. Baisch A., Riedel F. Hyperplastische Narben und Keloide // *HNO*. – 2006. – Vol. 54, №11. - P. 893-904.
18. Bayat A., McGrouther D.A., Ferguson W.J. Skin scarring // *BMJ*. – 2003. –Vol. 326. – P. 88-92
19. Sclafani A.P., Romo T., Ukrainsky G., McCormick S.A., Litner J., Kevy S.V., Jacobson M.S. Modulation of wound response and soft tissue ingrowth in synthetic and allogeneic implants with platelet concentrate // *Arch. Facial Plast. Surg.* – 2005. – Vol.7, № 3. – P. 163 – 169.
20. Odland G., Ross R. Human wound repair I. Epidermal Regeneration // *The journal of cell biology*. – 1968. - Vol. 39. - P. 152 – 166.
21. Odland G., Ross R. Human wound repair II. Inflammatory cells, epithelial-mesenchymal interrelations, and fibrogenesis // *The journal of cell biology*. – 1968. - Vol. 39. - P. 135 – 151.
22. Deodhar A.K., Rana R.E. Surgical physiology of wound healing // *J. Postgrad. Med.* – 1997. - Vol. 43, № 2. – P.52-56.
23. Prathiba V., Gupta P.D. Cutaneous wound healing: Significance of proteoglycans in scar formation // *Current science*. – 2000. – Vol. 78, №. 6. – P.1-5.
24. Kasperska-Zayac A., Rogala B. Platelet function in anaphylaxis // *J. Invest. Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 1 – 4.
25. Broughton I.I.G., Janis J.E., Attinger C.E. The basic science of wound healing // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 117, №7. – P. 12-34.
26. Ross R., Benditt E.P. Wound healing and collagen formation. V. Quantitative electron microscope radioautographic observations of proline-H3 utilization by fibroblasts // *J. Cell. Biol.* – 1965. – Vol. 27, № 1. – P. 83 – 106.
27. Drew A.F., Hong L., Davidson J.M., Daugherty C.C., Degen J.L. Wound healing defects in mice lacking fibrinogen // *Blood*. – 2001. - Vol. 97, № 12. – P.3691 – 3698.
28. Ferguson M.W., O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* –

2004. - Vol.29, №359(1445). - P. 839 - 850.
29. Sasaki A., Mueller R.V., Xi G., Sipe R., Buck D., Hollinger J. Mast cells: an unexpected finding in the modulation of cutaneous wound repair // *Plast. Reconstr. Surg.* - 2003. - Vol.111, № 4. - P. 1446 - 1453.
30. Ross R., Benditt E.P. In vivo, extracellular, collagen fibrillogenesis // *Nature.* - 1963. - Vol. 26, № 197. - P. 395 - 396.
31. Tonnesen M.G., Feng X., Clark R.A. Angiogenesis in wound healing // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* - 2000. - Vol. 5, № 1. - P. 40 - 46.
32. Werner S., Krieg T., Smola H. Keratinocyte - fibroblast interactions in wound healing // *J. Invest. Dermatol.* - 2007. - Vol.127, № 5. - P. 998 - 1008.
33. Liu Y., Petreaca M., Yao M., Martins-Green M. Cell and molecular mechanisms of keratinocyte function stimulated by insulin during wound healing // *BMC Cell. Biol.* - 2009. - Vol.12. - P. 10 - 11.
34. Slemp A.E., Kirschner R.E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management // *Curr. Opin. Pediatr.* - 2006. - Vol.18, № 4. - P. 396-402.
35. Morihara K., Takai S., Takenaka H., Sakaguchi M., Okamoto Y., Morihara T., Miyazaki M., Kishimoto S. Cutaneous tissue angiotensin-converting enzyme may participate in pathologic scar formation in human skin // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2006. - Vol.54, № 2. - P. 251-257.
36. Wilgus T.A., Ferreira A.M., Oberyszyn T.M., Bergdall V.K., Dipietro L.A. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor // *Lab. Invest.* - 2008. - Vol. 88, №6. - P.579 - 590.
37. Meran S., Thomas D., Stephens P., Martin J., Bowen T., Phillips A., Steadman R. Involvement of hyaluronan in regulation of fibroblast phenotype // *J. Biol. Chem.* - 2007. - Vol.31, № 282(35). - P.25687 - 25697.
38. Stramer B.M., Mori R., Martin P. The inflammation-fibrosis link? A Jekyll and Hyde role for blood cells during wound repair // *J. Invest. Dermatol.* - 2007. - Vol. 127, № 5. - P. 1009 - 1017.
39. Cairns J.A., Walls A.F. Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts // *J. Clin. Invest.* - 1997. - Vol. 99, № 6. - P. 1313 - 1321.
40. Lu F., Gao J., Ogawa R., Hyakusoku H., Ou C. Biological differences between fibroblasts derived from peripheral and central areas of keloid tissues // *Plast. Reconstr. Surg.* - 2007. - Vol.120, № 3. - P. 625 - 630.
41. Liu Y.B., Gao J.H., Liu X.J., Lu F., Liu H.W. The effect of tunicamycin on Fas protein expression and its function in fibroblasts from hypertrophic scar and keloid // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* - 2009. - Vol. 25, № 3. - P. 213 - 216.
42. Chen D., Wang Q., Bao W., Xu S., Tang Y. Role of HLA-DR and CD1a molecules in pathogenesis of hypertrophic scarring and keloids // *Chin. Med. J. (Engl.)* - 2003. - Vol.116, № 2. - P. 314 - 5.
43. Aarabi S., Bhatt K.A., Shi Y., Paterno J., Chang E.I., Loh S.A., Holmes J.W., Longaker M.T., Yee H., Gurtner G.C. Mechanical load initiates hypertrophic scar formation through decreased cellular apoptosis // *FASEB J.* 2007. - Vol.21, № 12. - P. 3250 - 3261.
44. Zepelin P.H., Schmidt K., Laske M., Ziegler U.E. Comparison of various methods and materials for treatment of skin laceration by a 3-dimensional measuring technique in a pig experiment // *Ann. Plast. Surg.* - 2007. - Vol. 58, № 5. - P. 566 - 572.
45. Al-Abdullah T., Plint A.C., Fergusson D. Absorbable versus nonabsorbable sutures in the management of traumatic lacerations and surgical wounds: a meta-analysis // *Pediatr. Emerg. Care.* - 2007. - Vol. 23, № 5. - P. 339 - 344.
46. Baker R.H., Townley W.A., McKeon S., Linge C., Vijh V. Retrospective study of the association between hypertrophic burn scarring and bacterial colonization // *J. Burn. Care. Res.* - 2007. - Vol.28, № 1. - P. 152 - 156.
47. Meneghin A., Hogaboam C.M. Infectious disease, the innate immune response, and fibrosis // *J. Clin. Invest.* - 2007. - Vol.117, № 3. - P. 530 - 538.
48. Kisseleva T., Brenner D.A. Fibrogenesis of parenchymal organs // *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2008. - Vol.15, № 5(3). - P. 338 - 42.
49. Alonso P.E., Rioja L.F., Pera C. Keloids: A viral hypothesis // *Med. Hypotheses.* - 2008. - Vol.70, № 1. - P.156 - 166.
50. Campaner A.B., Ferreira L.M., Gragnani A., Bruder J.M., Cusick J.L., Morgan J.R. Upregulation of TGF-beta1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring // *J. Invest. Dermatol.* - 2006. - Vol.126, № 5. - P. 1168 - 1176.
51. Daniels J.T., Schultz G.S., Blalock T.D., Garrett Q., Grotendorst G.R., Dean N.M., Khaw P.T. Mediation of transforming growth factor-beta(1)-stimulated matrix contraction by fibroblasts: a role for connective tissue growth factor in contractile scarring // *Am J Pathol.* - 2003. - Vol.163, № 5. - P. 2043 - 52.
52. Davidson J.M. First-class delivery: getting growth factors to their destination // *J. Invest. Dermatol.* - 2008. - Vol.128, № 6. - P.1360 - 2.
53. Tanriverdi-Akhisaroglu S., Menderes A., Oktay G. Matrix metalloproteinase - 2 and - 9 activities in human keloids, hypertrophic and atrophic scars: a pilot study // *Cell. Biochem. Funct.* - 2009. - Vol.27, № 2. - P. 81-87.
54. Runger T.M., Quintanilla-Dieck M. J., Bhawan J. Role of Cathepsin K in the Turnover of the Dermal Extracellular Matrix during Scar Formation // *Journal of Investigative Dermatology.* - 2007. - Vol.127. - P. 293-297.
55. Verrecchia F., Mauviel A. TGF-beta and TNF-alpha: antagonistic cytokines controlling type I collagen gene expression // *Cell. Signal.* - 2004. - Vol. 16, № 8. - P. 873 - 880.
56. Hermes B., Welker P., Feldmann-Boddeker I., Kruger-Krasagakis S., Hartmann K., Zuberbier T., Henz B.M. Expression of mast cell growth modulation and chemotactic factors and their receptors in human cutaneous scars // *J. Invest. Dermatol.* - 2001. - Vol. 116, № 3. - P. 387 - 93.
57. Peranteau W.H., Zhang L., Muvarak N., Badillo A.T., Radu A., Zoltick P.W., Liechty K.W. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation // *J. Invest. Dermatol.* - 2008. - Vol. 128, №7. - P.1852 - 1860.
58. Lim C.P., Phan T.T., Lim I.J., Cao X. Cytokine profiling and Stat3 phosphorylation in epithelial-mesenchymal interactions between keloid keratinocytes and fibroblasts // *J. Invest. Dermatol.* - 2009. - Vol. 129, № 4. - P. 851 - 861.
59. Ono I., Akasaka Y., Kikuchi R., Sakemoto A., Kamiya T., Yamashita T., Jimbow K. Basic fibroblast growth factor reduces scar formation in acute incisional wounds // *Wound Repair Regen.* - 2007. - Vol.15, №5. - P. 617-623.