

УДК 616.5-003.93-02:616-089]-037
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024.18>

ПРОГНОЗУВАННЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПОКРИВНИХ ТКАНИН ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Марія В. Логвиненко¹, Олена В. Пономаренко²

1 – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

2 – Навчальний науково-медичний інститут Сумський державний університет Кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, м. Суми, Україна

Резюме

Вступ. У клінічній практиці лікаря-хірурга важливе місце займає процес відновлення покривних тканин після оперативного втручання. Знання механізмів відновлення покривних тканин, факторів ризику ускладнень та сучасних тканинних маркерів предикції патологічної регенерації є ключовими для практики сучасного лікаря-хірурга.

Мета. Узагальнити наукові дані щодо загальних принципів перебігу відновлення покривних тканин у ділянці післяопераційних ран, причини та варіанти перебігу патологічної регенерації покривних тканин після хірургічних втручань, фактори ризику, що ускладнюють процеси загоєння, прогностичних маркерів ускладнень регенеративних процесів.

Матеріали та методи. Бібліосемантичний, порівняльний та метод системного аналізу. Огляд літератури розроблено на підставі даних аналізу сучасної літератури, результатах рандомізованих досліджень та метааналізів, присвячених вивченню проблеми епідеміології процесів регенерації ранових поверхонь та тканинних біомаркерів предикції патологічної регенерації покривних тканин.

Результати. Великі наукові дослідження механізму регенерації ран показали, що традиційні рекомендації щодо визначення регенеративного потенціалу рани на підставі вимірювання у крові швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і С-реактивного білка, не дають достатню достовірність прогнозу. Замість наявних наукових доказів фокус змістився на цитокіни, хемокіни та протеази, які мають найбільший потенціал як біомаркери.

Висновки. Проблема прогнозування патологічної регенерації покривних тканин після оперативних втручань залишається актуальною донині, так як традиційні маркери регенеративного потенціалу мають недостатній рівень достовірності. Найбільший потенціал має гістологічне дослідження зразків тканин з визначенням біомаркерів патологічної регенерації. Найбільш дослідженими є наступні тканинні біомаркери – β -катенін, с-тус, кателіцидин, кератин 15, ADAM12 (дісінтегрін та металопротеїназа 12), EGFR (рецептор епідермального фактору росту), tPA (тканинний поліпептидний антиген), uPA (активатор плазміногену урокіназного типу), PAI-1 (інгібітор активатору плазміногена-1), TGF β (трансформуючий фактор росту β) I, II, III.

Ключові слова: прогнозування, біомаркери, патологічна регенерація, покривні тканини

ВСТУП

У хірургічній практиці окрім аспекту лікування пацієнта, важливий також і естетичний компонент, особливо, коли первинна проблема локалізована зовнішньо, наприклад при наявних новоутвореннях покривних тканин. Пацієнтам показано видалення новоутворень покривних тканин у рамках онконастороженості та з метою вирішення естетичних проблем,

тому, хоча хірургічних рубців неможливо уникнути, їх слід звести до мінімуму в рамках процесу естетичного догляду. Завдання полягає в тому, щоб зробити рубці якомога менш помітними та не допустити патологічного відновлення, та відомо багато аспектів, які слід враховувати, включаючи правильний відбір пацієнтів, передопераційну підготовку, визначення маркерів патологічної регенерації, вибір хірургічних методів і післяопераційний догляд.

МЕТА

Узагальнити наукові дані щодо загальних принципів перебігу відновлення покривних тканин у ділянці післяопераційних ран, причини та варіанти перебігу патологічної регенерації покривних тканин після хірургічних утручань, фактори ризику, що ускладнюють процеси загоєння, прогностичних маркерів ускладнень регенеративних процесів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Бібліосемантичний, порівняльний та метод системного аналізу. Огляд літератури розроблено на підставі даних аналізу сучасної літератури, результатів рандомізованих досліджень та метааналізів, присвячених вивченню проблеми епідеміології процесів регенерації ранових поверхонь та біомаркерів предикції патологічної регенерації покривних тканин.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Узагальнити наукові дані щодо загальних принципів перебігу відновлення покривних тканин у ділянці післяопераційних ран, причини та варіанти перебігу патологічної регенерації покривних тканин після хірургічних утручань, фактори ризику, що ускладнюють процеси загоєння, прогностичних маркерів ускладнень регенеративних процесів.

Механізм процесів загоювання ранових поверхонь: перебіг відновлення покривних тканин в нормі та при наявності ускладнень, фактори ризику патологічної регенерації.

Процес загоєння рани зазвичай описують як такий, що складається з трьох фаз, що перекриваються, тобто накладаються один на інший: запалення, проліферації та ремоделювання. Фаза запалення починається одразу після пошкодження, коли гемостаз досягається шляхом утворення тромбоцитарно-фібринових згустків. Одночасно з цим, пошкоджені тканини вивільняють цитокіни, які змушують капіляри, що оточують місце пошкодження, розширювати судини, а через кілька днів після пошкодження клітинні компоненти імунної системи мігрують у рану. Ці клітинні компоненти використовують тромбоцитарно-фібриновий згусток як каркас, за допомогою якого переміщуються по рані [12].

Спочатку переважають нейтрофіли: вони видаляють бактерії, чужорідні тіла та клітинний детрит шляхом фагоцитозу, а також вивільняють протеази, які очищають мертві та девіталізовані тканини. Потім ці нейтрофіли викидаються в рановий струп або самі фагоцитуються макрофагами. У міру дозрівання рани нейтрофіли замінюються макрофагами як домінуючим клітинним компонентом; подібно до нейтрофілів, вони очищають місце рани, а також сприяють координації наступної фази регенерації рани – проліферації [10-12].

Фаза проліферації відбувається протягом кількох днів або тижнів після порушення цілісності тканин та під час якої відновлюється дефект покривних тканин з утворенням незрілого рубця. Клітинний компонент цієї фази складається переважно з фібробластів, ендотеліальних клітин і кератиноцитів. Фібробласти мігрують у рану та синтезують колаген, а також секретують матриксні металопротеази, які дозволяють їм прокладати шляхи через позаклітинний матрикс.

Після відкладення достатньої кількості колагену ці фібробласти диференціюються в міофібробласти, які стягують рану та мінімізують розмір поверхневого дефекту. Одночасно відбувається ангиогенез, коли ендотеліальні клітини з капілярів, прилеглих до рани, мігрують у позаклітинний матрикс, щоб повторно васкуляризувати цю ділянку.

Під час цих процесів кератиноцити з краю рани та з сусідніх волосяних фолікулів мігрують поверхнею рани. Ці клітини діють як для фагоцитозу небажаного матеріалу, так і для повторної епітелізації поверхні рани. Кінцевою точкою фази проліферації є відновлення початкового дефекту покривних тканин незрілим рубцем, який переважно складається з дезорганізованих колагенових волокон III типу, капілярів і поверхневого шару епітелію [6, 10, 12].

Протягом року після фази проліферації рубець дозріває, проходячи процес ремоделювання. Протягом цього періоду фібробласти змінюють позаклітинний матрикс, замінюючи колаген типу III на тип I і переорієнтовуючи колагенові волокна в більш щільні пучки, які йдуть паралельно один одному, на відміну від переплетення колагену в непошкоджених покривних тканинах. Протягом усієї цієї фази клітини, які потрапили в рану під час фази запалення, піддаються апоптозу. Так само регресують зайві капіляри. Ці процеси призводять до утворення зрілого рубця з приблизно 80 % міцності на розрив порівняно з непошкодженою покривною тканиною, який м'якший на дотик і менш еритематозний, ніж початковий рубець, утворений після фази проліферації [6, 10-12].

Зазвичай немає єдиного фактора, який сприяє утрудненій регенерації покривних тканин. Як правило, це сукупність патологічних процесів. Наприклад, місцева ішемія тканин і нейропатія можуть порушувати хемотаксис під час стадій гемостазу та запалення. Некроз тканини та інфекція змінюють баланс запалення та конкурують за кисень. Неконтрольований навколорановий набряк і нестабільність рани порушують активність міофібробластів і відкладення колагену та перехресне зшивання.

Залежно від фази регенерації, на якій відбудеться патологічний процес, на місці післяопераційної рани сформується або хронічна рана, що буде потре-

бувати додаткових методів для відновлення покривних тканин, або сформується патологічний рубець.

Фактори ризику, пов'язані з порушенням регенерації ран, що призводить до ускладнень загоєння ран включають: наявність інфекції, тютюнопаління (у тому числі електронних цигарок), старший вік, недостатність харчування, іммобілізація, цукровий діабет, захворювання судин, імуносупресивна терапія та інші менш поширені фактори [14].

Прогностичні тканинні маркери патологічної регенерації покривних тканин

Великі наукові дослідження механізму регенерації покривних тканин показали, що традиційні рекомендації щодо визначення відновлювального потенціалу рани на підставі вимірювання у крові швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і С-реактивного білка, не дають достатню достовірність прогнозу. Замість наявних інструментів предикції, фокус змістився на цитокіни, хемокини та протеази, які мають найбільший потенціал як біомаркери [1].

Цитокіни – це білки відносно низької молекулярної маси, які секретуються, щоб модулювати поведінку імунних клітин, а також інших клітин. Вирішальними серед них є інтерлейкіни, лімфокіни та інші сигнальні молекули, такі як інтерферони та фактор некрозу пухлин (TNF- α). Давно вважалося та підтверджувалося науковими доказами, що прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкіни 1 α (IL-1 α), 1 β (IL-1 β) і 6 (IL-6) і фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), відіграють важливу роль у процесах регенерації ран, таких як стимуляція проліферації кератиноцитів і фібробластів, модуляція імунної відповіді, синтез і розпад білків позаклітинного матриксу, а також хемотаксис фібробластів до місця рани [1].

Grellner та ін. [1] у своїй роботі з кількісного аналізу прозапальних цитокінів у ранах покривних тканин людини визначили підвищення експресії IL-1 α , IL-1 β , IL-6 та TNF- α у запальній фазі процесу регенерації. Рівні цих прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 та IL-6) були вищими в ранах, що не загоювались, ніж у тих, що не мали порушення регенерації, через те, що персистуючі рани залишаються в запальній фазі процесу. Bildeg та ін. [1] також повідомляють про підвищення рівня IL-8 у хронічних ранах, на відміну від тих, які мають потенціал до регенерації. Ligі та ін. [1] після оцінки кількох досліджень, які оцінювали рівень експресії цитокінів і хемокинів у мікрооточенні хронічної виразки, послалиси на посиленій прозапальний стан у рані, що не загоюється, таким чином підтверджуючи інші дослідження. Однак було зазначено, що рівень виявлених цитокінів не обов'язково корелює з його біоактивністю через протизапальні цитокіни, присутність яких протидіє активності цих прозапальних цитокінів. Існують та-

кож специфічні інгібітори цитокінів і протеолітичні ферменти, які також діють на ці цитокіни, щоб маскувати їх біодоступність [1].

Інтерлейкін 1 (IL-1). Сімейство цитокінів IL-1 складається з двох прозапальних цитокінів, а саме IL- α та IL- β . Інтерлейкін 1 головним чином синтезується у макрофагах у разі пошкодження, інфекції та антигенного зараження, хоча епідермальні, епітеліальні, лімфоїдні та судинні тканини також служать резервуарами для поліпептиду [1]. Дії IL-1 охоплюють від системних змін у неврологічних, гематологічних, ендокринологічних та метаболічних системах до деяких місцевих ефектів, які особливо важливі для регенерації ран [1]. Впливаючи як на деструктивні, так і на відновлювальні процеси, він сприяє ремоделюванню мезенхімальної тканини, причому впливаючи на велику кількість клітин. Перш за все, він стимулює ендотеліальні клітини капілярів до вироблення хемокинів, а також викликає активізацію синтезу молекул судинної адгезії [1]. Комбінований ефект цих двох дій полягає в тому, щоб викликати інфільтрацію місця пошкодження мононуклеарними клітинами, створюючи таким чином основу для запальної відповіді. Експресія матриксних металопротеаз (ММП) з резидентних фібробластів також знаходиться під контролем IL-1. Заклик ММП до участі призводить до деградації позаклітинного матриксу, щоб забезпечити посилену міграцію моноцитів. Це також призводить до понижувальної модуляції запальної відповіді, оскільки ММП руйнують IL-1. Таким чином, відсутність високої експресії IL-1 має негативний вплив на регенерації ран.

Інтерлейкін 6 (IL-6). Інтерлейкін 6 описується як основний фактор, що сприяє стимуляції більшості білків гострої фази під час запалення. Таким чином, трансгенні миші з дефіцитом IL-6 продемонстрували суттєву затримку загоєння шкірних ран порівняно з контрольними тваринами дикого типу приблизно в три рази [1].

На основі подібних досліджень на тваринах, на мишах з дефіцитом IL-6 і введення рекомбінантного мишачого білка IL-6 було встановлено, що IL-6 має важливе значення для стимуляції мітогенної активності кератиноцитів, дії, яка також була пов'язана з утворенням рубців [1]. Ці ефекти спрямовані на прискорення процесу регенерації рани. Проте дослідження, проведене для визначення показників запалення в патогенезі діабетичної виразки стопи, виявило позитивну кореляцію між високим рівнем IL-6 у сироватці крові у пацієнтів із цукровим діабетом із виразкою стопи та низьким рівнем IL-6 у сироватці крові без виразки стопи. Це свідчить про його вплив на погану регенерацію покривних тканин [1]. Це не дивно, оскільки IL-6 системно диктує перехід від гострого запалення до хронічного завдяки його стимулюючій дії на Т- і В-клітини.

Фактор некрозу пухлини- α (TNF- α). TNF- α є ключовим прозапальним цитокіном, який бере участь у ранній фазі більшості запальних процесів в організмі. Використовуючи мишачі моделі, було виявлено, що експресія TNF- α на виявлених рівнях відбувається одразу після утворення рани та спостерігається збільшення в перші кілька годин, поки не досягне піку протягом 24 годин, після чого повертається до базального рівня [1]. Клітини ендотелію судин, кератиноцити та фібробласти є основними джерелами TNF- α , які викликають ініціацію запальної фази регенерації рани, сприяючи рекрутуванню запальних лейкоцитів. TNF- α також бере участь у регуляції активності фібробластів, кератиноцитів і ендотеліальних клітин судин, а також у модулюванні синтезу білків позаклітинного матриксу та матриксної металопротеїнази [1]. На основі діабетичних моделей підвищення рівня TNF- α у поєднанні зі зниженням IL-10, який має протизапальні властивості, призводить до стійкої експресії хемокінів і призводить до безперервної інфільтрації лейкоцитів у місці пошкодження. Це зрештою подовжує запалення та знижує потенціал регенерації ран [1].

Трансформуючий фактор росту (TGF). Трансформуючий фактор росту описує суперсімейство пліорипотентних цитокінів, які мають дуже важливі функції під час захворювання, гомеостазу, розвитку та відновлення. Ці набори білків структурно споріднені, але функціонально розрізняються та мають значення для регенерації ран ізoформами TGF- β 1-3 [1]. Ролі цих ізoформ у процесі регенерації ран можуть бути як різними, так і збігатися. Однак загальний характер їхнього внеску в загоєння ран викликав певні суперечки, і тому вони є одними з найбільш вивчених молекул, які беруть участь у цьому процесі [1]. Проте трансформуючий фактор росту β 1 (TNF- β 1) має найширший спектр дії, впливаючи на всі види клітин, які беруть участь у всіх стадіях загоєння ран. Повідомлялося, що ці ефекти були як позитивними, так і негативними [1]. Історично склалося так, що синтез TNF- β 1 з кератиноцитів, тромбоцитів і макрофагів регулюється відразу після травми, і це має вирішальне значення для ініціювання запалення та утворення грануляційної тканини. Крім того, TNF- β 1 сприяє хемотаксичній міграції клітин під час відновлення рани. Деякі протеази, такі як MMP-1, MMP-2, MMP-3 і MMP-9, також знаходяться під контролем TNF- β 1 [1]. На підставі досліджень на людях було виявлено, що TNF- β 1 стимулює виробництво молекул позаклітинного матриксу, включаючи колагени та фібрoneктин, які зміцнюють відновлену рану. Незважаючи на ці знання, наявні докази викликають сумніви щодо справжнього впливу рівнів TNF- β 1 на загоєння ран [1]. Регенерація ран у мишей, у яких заблокований сигнальний шлях TNF- β 1, було досить прискорене, на подив дослідників. З огляду на наявні докази, загальна думка полягає

в тому, що селективне інгібування TNF- β 1 у деяких клітинах може виявитися корисним [1].

Фактори росту. Фактори росту, по суті, відповідають за початок стадії проліферації процесу загоєння рани. Фактор росту тромбоцитів (PDGF), трансформуючі фактори росту (TGF- α , TGF- β), фактор росту інсуліну (IGF-1), фактор росту фібробластів (FGF) і гранулоцитарно-макрофагальні колонієстимулюючі фактори (GM-CSF) є прикладами факторів росту, роль яких у загоєнні ран, а також їх можливе використання як біомаркерів були широко вивчені [1]. Незважаючи на те, що уявлення про ідеальні рівні та просторово-часовий розподіл факторів росту далеко не повні, наявні дані вказують на відсутність локального дефіциту фактора росту при хронічних виразках гомілки, за винятком, можливо, TGF [1]. Trengove та ін. [1] після вивчення ранової рідини як з ран, що загоюються, так і з ран, що не загоюються, дійшли подібного висновку, що погане загоєння ран може бути наслідком медіаторів запалення, а не дефіциту факторів росту.

Фактори росту тромбоцитів (PDGF). PDGF складаються з сімейства гомодимерних або гетеродимерних факторів росту, включаючи PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC і PDGF-DD [1]. Встановлено, що PDGF має хемотаксичну роль для клітин, які мігрують до місця загоєння рани, таких як фібробласти, нейтрофіли та моноцити. Насправді це був перший фактор росту, який мав таку функцію. Він додатково стимулює проліферацію фібробластів і відкладення позаклітинного матриксу. Дослідження *in vitro* також показали, що він стимулює вивільнення фактора росту інсуліну (IGF) у фібробластах, який є життєво важливим для початку процесу відновлення [1]. Нарешті, він стимулює фібробласти скорочувати колагенові матриці та індукуює фенотип міофібробластів у залучених клітинах. Таким чином, було встановлено, що він відіграє важливу роль у загоєнні ран і створив основу для досліджень його клінічного застосування при лікуванні розладів загоєння ран.

Завдяки тісній близькості місць експресії PDGF, який знаходиться переважно в епідермісі, і його рецепторів, які також знаходяться в дермі та гранулоючій тканині, було запропоновано паракринний механізм його дії [1]. Однак, на відміну від інших факторів росту, таких як фактор росту фібробластів (FGF) і фактор росту судинного епітелію (VEGF), які проявляють надмірну експресію в мікрооточенні або на місці рани, що загоюється, або у фазі грануляції, збільшення експресії PDGF-BB не має цього просторового обмеження, оскільки його рівні в плазмі також зростають. Це робить його потенційно корисним як біомаркер у загоєнні ран [1].

Протеази. Дія протеаз та їх інгібіторів значною мірою впливає на рівновагу між деградацією та відкладенням позаклітинного матриксу, що відповідає

за скоординоване та своєчасне загоєння ран [1]. Існує величезна кількість доказів того, що рани, які не загоюються, характеризуються підвищенням рівня протеаз і дисбалансом рівнів протеази/інгібітора протеази. Це проявляється як стійкість протеолізу та деградація позаклітинного матриксу, що спричиняє затримку загоєння рани. Важливе місце серед цих протеаз займають матричні металопротеази (ММР) [1]. ММР є частиною сімейства цинкендопептидаз, які, по суті, допомагають у деградації тимчасового позаклітинного матриксу, полегшують міграцію запальних клітин до місця рани, реконструюють грануляційну тканину та модулюють ангиогенез. Було виявлено, що активність ММР, виміряна за допомогою аналізу Azocoll, значно підвищена в хронічних ранах порівняно з гострими ранами, що вказує на погану регенерацію ран [1].

Протеази як біомаркери для загоєння ран мають ключ до трансформації клінічного підходу до лікування ран. Наприклад, доцільність використання протеазомодулюючої пов'язки та продуктів тканинної інженерії, скаффолдів та шкірних трансплантатів для лікування можна визначити за допомогою визначення рівнів протеаз [1].

Матрична металопротеїназа. Матричні металопротеїнази (ММР) являють собою групу ендопептидаз, залежних від цинку та кальцію, і зазвичай поділяються на шість груп залежно від субстрату, на який вони діють. Ці ММР складаються з колагеназ (ММР-1, ММР-3, ММР-8); желатинази (ММР-2, ММР-9); стромелізини (ММР-3, ММР-10); матрилізини (ММР-7, ММР-26); ММР мембранного типу (МТ-ММР), такі як ММР-14, ММР-15, ММР-16 і ММР-24; та інші ММР (ММР-11, ММР-12, ММР-19, ММР-20, ММР-22, ММР-23, ММР-28) [1].

Різні ММР мають відношення до процесу регенерації ран у різних точках, і жорсткий контроль їхньої протеолітичної активності також важливий для проведення різних подій загоєння ран. Однак ММР зазвичай беруть участь у фазах заповнення, проліферації та ремоделювання процесу загоєння ран шляхом модуляції активності цитокінів/хемокінів шляхом їх ферментативної активації або впливу на їх доступність шляхом відщеплення їх від поверхні клітини. Крім того, дії ММР включають розпад білків, що є частиною взаємодії між клітинами та клітинно-позаклітинним матриксом [1].

З точки зору прогностичної ролі рівня ММР для процесу загоєння ран, деякі дослідження зосереджені на співвідношенні ММР-1 і тканинного інгібітора металопротеїнази (ТІМР-1). В одному дослідженні, наприклад, було виявлено значну кореляцію між високим співвідношенням ММР-1/ТІМР-1 і хорошою регенерацією покривних тканин ($r = 0,65$, $p = 0,008$) з аналізом ROC, що показує ММР-1. Коефіцієнт ТІМР-1 = $0,39$ є найкращим прогностичним значенням для загоєння ран. Високі рівні ММР-8 і ММР-9 також мають негативну прогностичну цінність для процесу загоєння ран [1].

Зі зростанням кількості досліджень, присвячених перевагам біомаркерів, постає проблема ідентифікації таких, що відповідають необхідним характеристикам для клінічного використання. Доцільно перевірити нові біомаркери, що впливають на процес загоєння ран, використовуючи інноваційні, прості та економічно ефективні молекулярні підходи для визначення типу, рівня та активності всіх потенційних біомаркерів. З появою новітніх технічних ноу-хау у визначенні захворювань та інших біологічних процесів стає все більш можливим ідентифікувати та характеризувати нові біомаркери процесу загоєння ран. Продовження досліджень щодо виявлення нових біомаркерів, що впливають на процес загоєння ран, є обов'язковим, оскільки це, зрештою, матиме вагомий переваги для здоров'я пацієнтів і запропонує відповідний посібник із лікування ран. Це значно знизить ризик мікробної колонізації та інвазії ран і втрати структурної функції в результаті хронічних ран.

Зразки тканин є чудовим джерелом для отримання інформації щодо діагностики, спрямування терапії та прогнозування результатів після визначення та перевірки молекулярних маркерів. Гістологія в поєднанні з різними молекулярними маркерами вже давно встановлена як діагностичний підхід до хворобливих станів, таких як васкуліт, хвороба нирок і відторгнення трансплантата, а також її найбільш відоме застосування при раку та передракових ураженнях [9].

В останнє десятиліття знання, отримані зі зразків тканин пацієнтів, виявили перші молекулярні маркери, пов'язані з порушенням регенерації. Тканина з краю рани, що не загоюється, демонструє гіперпроліферацію епідермісу, різний ступінь фіброзу та збільшення клітинного інфільтрату. Описано численні тканинні молекулярні маркери, розташовані нижче сигнального шляху Wnt: ядерний β -катенін і с-тус, які клінічно пов'язані з порушенням загоєння [9]. Шлях Wnt важливий для розвитку покривних тканин та гомеостазу на ранніх стадіях розвитку під час формування візерунка та морфогенезу, сприяючи постнатальному контролю циклу волосся, підтримці/контролю стовбурових клітин та долі клітин в епідермальних компартментах [9]. Інтригуючим є те, що дослідження виявили активацію β -катеніну та його нижньої мішені, онкогену с-тус, у незагойному краї хронічних ран, що призводить до потовщеного, гіперпроліферативного та паракератотичного епідермісу, що вказує на аномальну проліферацію та невідповідну диференціацію. Ядерну присутність цих біомаркерів у зразках тканин можна визначити кількісно за допомогою імуногістохімії, що підкреслює їх клінічну здійсненність і корисність як тканинного біомаркера. Наразі ці два біомаркери проходять подальшу оцінку, і обнадійливі попередні дані нашої лабораторії свідчать про те, що ці два біомаркери потенційно можуть мати значну прогностичну та діагностичну силу, і їх клінічна перевірка триває [9].

Додаткові дослідження щодо молекулярної та клітинної патофізіології хронічних ран також можуть служити потенційними діагностичними молекулярними інструментами. Імуногістохімічними та імунофлуоресцентними методами визначено прогностичні тканинні біомаркери, що пов'язані з патологічною регенерацією покривних тканин: β -катенін, с-тус, кателіцидин, кератин 15, ADAM12 (дісінтегрін та металопротеїназа 12), EGFR (рецептор епідермального фактору росту), tPA (тканинний поліпептидний антиген), uPA (активатор плазміногену урокіназного типу), PAI-1 (інгібітор активатора плазміногена-1), TGF β (трансформуючий фактор росту β) I, II, III. Однак невеликі розміри вибірки, що використовуються в дослідженнях цих маркерів, можуть пом'якшити потенційні клінічні наслідки, і для підтвердження явно необхідні великі багатоцентрові проспективні дослідження. Додаткові проблеми для тканинних біомаркерів виникають через стандартизацію відбору зразків, логістику діагностики на основі послуг (подібно до патологічної служби) та включення цього підходу до стандартного лікування та протоколів клінічних випробувань. Тим не менш, цей підхід може виявитися дуже цінним у ранній діагностиці, що сприятиме більш персоналізованим протоколам лікування [7, 9].

Наразі активно застосовується імуногістохімічне та імунофлуоресцентне визначення маркерів регенерації ран покривних тканин у клінічних дослідженнях.

У дослідженні визначали біомаркери предикції загоєння покривних тканин у контексті виразок нижніх кінцівок [13]. Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити панель біомаркерів, щоб визначити, чи існує прогностичний біомаркер загоєння в рідині хронічної рани. Результати аналізу багатофакторної логістичної регресії виявили лише колонієстимулюючий фактор гранулоцитів та макрофагів (GM-CSF) і металопротеїназу-13 (MMP-13) як найбільш потенційно значущі предиктори загоєння з рідин хронічних ран.

Оцінка кривих ROC і порогових значень показала, що GM-CSF забезпечує 92 % точність у прогнозуванні ран, що не будуть загоюватись, і що порогове значення 29,5 пг/мл має 96 % чутливість і 81 % специфічність. Встановлено, що MMP13 має 78 % точність у предикції ран, що не загоюватимуться, а порогове значення 962,2 пг/мл показало чутливість 86,3 % і специфічність 65,5 % [13].

У дослідженні, де порівнювалося застосування сульфадіазину срібла та кісткового цементу з гентаміцином для лікування діабетичної виразки стопи для оцінки процесу регенерації оцінювались за допомогою гістологічного дослідження тканин виразки [4]. Через 3 тижні після зміни пов'язки брали тканину краю рани, спостерігали за кількістю CD31-позитивних нових судин та судинну морфологію та виявля-

ли за допомогою імуногістохімічного фарбування, морфологію кровоносних судин, оточених CD31 та α -SMA, а експресію білка рецептора 2 судинного ендотеліального фактору росту (VEGFR2) за допомогою Western блотингу.

У експериментальному дослідженні впливу матричного гелю з стовбуровими клітинами на процес загоєння ран контроль перебігу загоєння виконували визначаючи кількість мікросудин у тканині рани та експресію трансформуючого фактору росту β 1 (TGF- β 1) і α -актину гладких м'язів (α -SMA) у рубцевій тканині за допомогою імуногістохімічного методу. Експресію васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) і епідермального фактору росту (EGF) у тканині рани виявляли за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу. Було відмічено, що експресія VEGF і EGF у тканині рани є позитивним прогностичним маркером регенерації, в той час як інгібування експресії колагену TGF- β 1 і α -SMA в рубцевій тканині є маркером відсутності гіперплазії рубця [8].

Таке активне застосування маркерів предикції регенерації покривних тканин у експериментах дає надію на те, що визначення тканинних біомаркерів може стати частиною не тільки наукових досліджень, а і буде застосовуватись у клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

1. Прогнозування патологічної регенерації покривних тканин є важливою складовою передопераційної підготовки, дає можливість уникнути тяжких післяопераційних ускладнень та естетичних проблем, а також є компонентом, що дозволяє скоригувати тактику ведення пацієнтів хірургічного профілю.

2. Існуючі загальноклінічні дослідження, що визначають регенеративний потенціал тканин мають меншу достовірність порівняно з гістологічними біомаркерами.

3. Цитокіни, хемокіни та протеази мають найбільший потенціал як біомаркери.

4. Найбільш дослідженими біомаркерами є β -катенін, с-тус, кателіцидин, кератин 15, ADAM12 (дісінтегрін та металопротеїназа 12), EGFR (рецептор епідермального фактору росту), tPA (тканинний поліпептидний антиген), uPA (активатор плазміногену урокіназного типу), PAI-1 (інгібітор активатора плазміногена-1), TGF β (трансформуючий фактор росту β) I, II, III.

5. Активне застосування маркерів предикції регенерації покривних тканин у дослідженнях дає надію на те, що визначення тканинних біомаркерів може стати частиною не тільки наукових досліджень, а і буде застосовуватись у клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення існуючих та визначення нових тканинних біомаркерів предикції патологічної регенерації є перспективною темою для подальшого вивчення, адже дозволить максимально оптимізувати тактику перед- та післяопераційного менеджменту пацієнтів хірургічного профілю задля уникнення коротко- та довгострокових ускладнень, пов'язаних з патологічною регенерацією покривних тканин у післяопераційному періоді.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів. Робота не отримувала фінансування видав-

ками Державного бюджету України та іншими джерелами фінансування.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації.

ВНЕСОК АВТОРІВ У ПІДГОТОВКУ СТАТТІ

Логвиненко Марія Володимирівна – концептуалізація, методологія, написання.

Пономаренко Олена Василівна – рецензування, редагування.

REFERENCES

- Agyare, C., Osafo, N., & Duah Boakye, Y. (2019). Biomarkers of Wound Healing. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80222>.
- Ashour, O., Al-Huneidy, L., & Noordeen, H. (2023). The implications of vaping on surgical wound healing: A systematic review. *Surgery*, 173(6), 1452-1462. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.02.017>.
- Boyko, E. J., Zelnick, L. R., Braffett, B. H., Pop-Busui, R., Cowie, C. C., Lorenzi, G. M., Gubitosi-Klug, R., Zinman, B., & de Boer, I. H. (2022). Risk of Foot Ulcer and Lower-Extremity Amputation Among Participants in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes care*, 45(2), 357-364. <https://doi.org/10.2337/dc21-1816>.
- Cao, T., Ji, P., Zhang, Z., Xiao, D., Wang, K. J., Li, N., Li, W., Jin, G. J., Hao, T., & Tao, K. (2023). *Zhonghua shao shang yu chuang mian xiu fu za zhi*, 39(4), 311-318. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501225-20221111-00485>.
- Ghazawi, F. M., Zargham, R., Gilardino, M. S., Sasseville, D., & Jafarian, F. (2018). Insights into the Pathophysiology of Hypertrophic Scars and Keloids: How Do They Differ?. *Advances in skin & wound care*, 31(1), 582-595. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000527576.27489.0f>.
- Hassanshahi, A., Moradzad, M., Ghalamkari, S., Fadaei, M., Cowin, A. J., & Hassanshahi, M. (2022). Macrophage-Mediated Inflammation in Skin Wound Healing. *Cells*, 11(19), 2953. <https://doi.org/10.3390/cells11192953>.
- Khan, T., Plotkin, A., Magee, G. A., Shin, L., Woelfel, S. L., Ziegler, K. R., Shih, C. D., Weaver, F. A., Armstrong, D. G., & Rowe, V. L. (2020). Functional ambulatory status as a potential adjunctive decision-making tool following wound, level of ischemia, and severity of foot infection assessment. *Journal of vascular surgery*, 72(2), 738-746 <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.11.064>.
- Li, L., Bai, N., Fu, Y. J., Wu, C., Zhang, Y. J., & Chen, Y. Z. (2023). *Zhonghua shao shang yu chuang mian xiu fu za zhi*, 39(2), 132-140. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501225-20221020-00463>.
- Lindley, L. E., Stojadinovic, O., Pastar, I., & Tomic-Canic, M. (2016). Biology and Biomarkers for Wound Healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 138(3 Suppl), 18S-28S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002682>.
- Marshall, C. D., Hu, M. S., Leavitt, T., Barnes, L. A., Lorenz, H. P., & Longaker, M. T. (2018). Cutaneous Scarring: Basic Science, Current Treatments, and Future Directions. *Advances in wound care*, 7(2), 29-45. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0696>.
- Martin R. F. (2020). Wound Healing. *The Surgical clinics of North America*, 100(4), ix-xi. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.05.012>.
- Potter, D. A., Veitch, D., & Johnston, G. A. (2019). Scarring and wound healing. *British journal of hospital medicine (London, England: 2005)*, 80(11), 166-C171. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.11.C166>.
- Stacey, M. C., Phillips, S. A., Farrokhyar, F., & Swaine, J. M. (2019). Evaluation of wound fluid biomarkers to determine healing in adults with venous leg ulcers: A prospective study. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 27(5), 509-518. <https://doi.org/10.1111/wrr.12723>.
- Wernick, B., Nahirniak, P., & Stawicki, S. P. (2023). Impaired Wound Healing. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482254/>.

Summary

PREDICTION OF PATHOLOGICAL REGENERATION OF INTEGUMENTARY TISSUES AFTER SURGICAL INTERVENTIONS (LITERATURE REVIEW)

Mariia V. Lohvynenko¹, Olena V. Ponomarenko²

1 – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

2 – Medical Institute of Sumy State University Department of surgery, traumatology, orthopedics and phthysiology, Sumy, Ukraine

Introduction. In the clinical practice of a surgeon, an important place is occupied by the process of restoration of integumentary tissues after surgery. Knowledge of the epidemiology of the processes of restoration of covering tissues, risk factors for complications and modern tissue markers for the prediction of pathological regeneration are key to the practice of a modern surgeon.

Aim. Summarize scientific data on the general principles of the course of the regeneration of integumentary tissues in the area of postoperative wounds, causes and variants of the course of pathological regeneration of integumentary tissues after surgical interventions, risk factors complicating recovery processes, prognostic markers of complications of regenerative processes.

Materials and methods. Bibliosemantic, comparative and system analysis method. The literature review was developed on the basis of the analysis of modern literature, the results of randomized studies and meta-analyses devoted to the study of the problem of epidemiology of wound surface regeneration processes and tissue biomarkers for the prediction of pathological repair of covering tissues.

Results. Large-scale scientific studies of the mechanism of wound regeneration have shown that traditional recommendations for determining the reparative potential of a wound based on measuring the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein in the blood do not provide sufficient reliability of the forecast. Instead of existing scientific evidence, the focus has shifted to cytokines, chemokines, and proteases, which have the greatest potential as biomarkers.

Conclusions. The problem of predicting regeneration of covering tissues after surgical interventions remains relevant to this day, as traditional markers of regenerative potential have an insufficient level of reliability. Histological examination of tissue samples with the determination of biomarkers of regeneration has the greatest potential. The following tissue biomarkers are the most studied – β -catenin, c-myc, cathelicidin, keratin 15, ADAM12 (disintegrin and metalloproteinase 12), EGFR (epidermal growth factor receptor), tPA (tissue polypeptide antigen), uPA (urokinase-type plasminogen activator), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), TGF β (transforming growth factor β) I, II, III.

Keywords: prognosis, biomarkers, pathological regeneration, covering tissues