

ЗАЖИВЛЕНИЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ РАН.

Сообщение I

Белорусский государственный медицинский университет

Лечение ран различной этиологии является распространенным явлением в хирургии и ложится тяжелым бременем на здравоохранение и государство в целом. Общая стоимость лечения пациентов с ранами, особенно хроническими и снижение качества их жизни трудно измеримы [29]. В настоящее время интенсивно изучаются вопросы патогенеза раневого заживления острых и хронических ран. Использование в практической медицине новых сведений, полученных в этой области знаний в последние годы, позволяет надеяться на улучшение результатов лечения пациентов с данной патологией.

Фазы раневого заживления

Острые раны заживают в определенной последовательности, минуя по-очередно стадии коагуляции, воспаления, синтеза матрикса, ангиогенеза, фиброплазии, эпителизации, контракции и ремоделирования рубца [20, 25] (табл. 1).

Таблица 1

Этапы раневого заживления

Немедленно после травмы	Гемостаз Генерация стимула к воспалению
Воспаление	Вазодилатация Возрастание сосудистой проницаемости Миграция лейкоцитов Фагоцитоз Макрофагальная продукция стимулов к пролиферации клеток и протениновому синтезу
Клеточная пролиферация и миграция	Фибробласты, Эндотелий (ангиогенез) Эпителий
Молекулярный синтез	Коллаген Протеогликаны
Полимеризация коллагена и формирование поперечных связей	Наращение прочности
Ремоделирование	Коллагенолизис Механические изменения Сосудистое ремоделирование
Контракция (открытая рана)	

S. Howes et al. [10] определяют эти процессы как три классические фазы раневого заживления – воспаления, фиброплазии и созревания. Конечный результат

не осложненного процесса раневого заживления - это нежный рубец с небольшим фиброзом, минимальным при наличии раневой контракции и возвращение практически к нормальной структуре ткани и функции органа. Если рана, при проведении лечения, не заживает в течение 8 нед, она считается хронической [20]. Кожные язвы являются наиболее типичным примером хронических ран. Хронизации процесса раневого заживления могут способствовать различные факторы – сосудистая недостаточность (венозная, артериальная), длительно существующий воспалительный процесс, некроз вследствие давления, физические и химические агенты, онкологические заболевания и т.д. [5] (табл. 2).

Таблица 2

Этиология хронических ран

<i>Сосудистая окклюзия</i>	<i>Некроз от давления</i>
Венозная недостаточность	Пролежни
Атеросклероз	Нейропатические язвы
Антифосфолипидный синдром	<i>Физические, химические агенты</i>
Криофибриногенемия	Радиация
криоглобулинемия	Тепловая энергия
Серповидно-клеточная болезнь	Отморожение
Холестероловая эмболия	Химические соединения
<i>Воспаление</i>	Искусственное воздействие
Ruoderma gangrenosum	<i>Инфекция</i>
Necrobiosis lipoidica diabetorum	Бактериальная
Панникулит	Грибковая
Диспротеинемия	Микобактериальная
Идиопатический лейкоцитокластический васкулит	Третичный сифилис
Узелковый периатерит	<i>Опухоли</i>
Гранулематоз Wegener	Лимфома
Лимфоматоидный гранулематоз	Метастазы
Eritema elevatum diutinum	Первичные кожные опухоли

70% кожных ран возникают вследствие изъязвления в результате повышенного давления (пролежни), последствий диабета и на почве венозной недостаточности. Заживление хронических ран происходит в результате тех же процессов что и в случае острых ран, а именно – воспаления, фиброплазии и эпителизации. Хронические раны, однако, отличаются от острых ран. Заживление при этом происходит с формированием избыточной грануляционной ткани, часто с развитием чрезмерного фиброза ведущего к рубцовой контрактуре и потере функции. Для оптимизации лечения хронических ран, полезен краткий обзор нормального раневого заживления.

Фаза воспаления

Травма ткани инициирует клеточный и сосудистый ответы, в результате чего рана освобождается от девитализированных тканей, инородного материала и, таким образом, подготавливается плацдарм для заживления и регенерации. Данный воспалительный ответ состоит из двух главных компонентов: 1) сосудистого, проявляющегося в регионарной вазодилатации, возрастании капиллярной проницаемости; и 2) миграции и инфильтрации лейкоцитов в ответ на специфические хемотаксические факторы, генерируемые в ране.

Первичный сосудистый ответ на травму развивается в течение 5–10 ми-н и начинается с интенсивной вазоконстрикции, что способствует гемостазу. После этого имеет место активная вазодилатация, которая обычно становится более выраженной примерно через 20 мин после травмы и сопровождается возрастанием капиллярной проницаемости. Предполагается, что гистамин является ключевым химическим медиатором ответственным за вазодилатацию и сосудистую проницаемость. Вскоре после ранения наблюдается адгезия тромбоцитов в месте травмы. Функция тромбоцитов заключается в иницировании формирования сгустка для достижения гемостаза. Тромбоциты также содержат различные факторы роста и вазоактивные субстанции, такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фибробластический фактор роста (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), β -тромбоглобулин, фактор тромбоцитов 4 (PF4), тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDGF), серотонин, брадикинин, простагландины, простаглицлины, тромбоксан и гистамин.

Тромбоцитарная дегрануляция также иницирует каскад комплемента с формированием C3a и C5a, которые потенцируют анафилатоксины, способствуя освобождению гистамина из базофилов и тучных клеток. Контролируемая и организованная регуляция метаболизма, а также освобождение этих субстанций подготавливает серию событий, которые обеспечивают не осложненное раневое заживление [28]. Увеличение сосудистой проницаемости в зоне травмы является основой для притока различных клеточных популяций, включая полиморфонуклеарные лейкоциты (PMN) и мононуклеарные лейкоциты, которые созревают в раневые макрофаги и позже в лимфоциты. Возрастание капиллярной проницаемости позволяет сыворотке, богатой протеинами проникать в ин-терстициальное пространство.

Отложение фибронектина создает плацдарм в ране, на который мигрируют фибробласты. Фибронектин продуцируется примерно в первые 24–48 ч после травмы. Популяция фибробластов становится доминирующей среди всех клеток в заживающей ране, после того как фаза воспаления идет на убыль. PMN обычно являются первой клеточной популяцией в ране, а последующей – мононуклеарные лейкоциты. В некоторых исследованиях предполагается, что нормальный процесс раневого заживления может происходить и в отсутствие PMN, однако моноциты должны быть обязательно представлены для нормального течения этого процесса.

Моноциты считаются наиболее важным клеточным компонентом ран-них фаз процесса раневого заживления. Тем не менее, PMN необходимы для защиты раны от инфекции, уничтожая бактерий и помогая в удалении девитализированных тканевых фрагментов. Активированные нейтрофилы выделяют свободные кислородные радикалы и лизосомные энзимы, включая нейтральные протеазы, коллагеназы и эластазы, которые помогают в борьбе с инфекцией и в очищении раны [24]. Для обеспечения бактериального киллинга PMN посредством окислительных внутриклеточных механизмов необходимо адекватное напряжение кислорода. Предполагается, что роль PMN в первые 3 ч после ранения является определяющей в течение раннего периода колонизации раны бактериями и последующего развития инфекции [16]. Далее, все в большем количестве, в ране начинают появляться лимфоциты. Хотя их роль в репаративном процессе до конца не изучена, считается, что лимфоциты помогают процессу раневого заживления, секретирруя цитокины,

являющиеся митогенами и хемоаттрактантами для фибробластов, одновременно способствуя очищению раны от старых нейтрофилов.

PMN имеют относительно короткий период жизни в острой ране и замещаются раневыми макрофагами, которые дифференцируются из циркулирующих моноцитов. Макрофаги являются доминирующим типом клеток в популяции раневых лейкоцитов и играют центральную регуляторную роль в хемотаксисе фибробластов, пролиферации и последующем коллагеновом синтезе [4, 27]. Производные из макрофагов факторы роста, такие как PDGF, TGF- β , интерлейкины (IL) и фактор некроза опухолей (TNF) играют ключевую роль в миграции и активации раневых фибробластов.

Фаза пролиферации фибробластов

Фибробласты появляются в ране в течение 2–3 сут и доминируют среди клеточных раневых популяций в течение первой недели. Ранний экстрацеллюлярный матрикс в значительной степени состоит из фибронектина и гиалуронатов, которые служат плацдармом, на который фибробласты могут мигрировать и фиксироваться. Источником этих фибробластов являются производные из покоящихся фиброцитов регионарной соединительной ткани и периваскулярного адвентиция. Фибробласты продуцируют разнообразные субстанции, необходимые для раневого заживления, включая гликозаминогликаны (GAG) и коллаген. Протеогликаны являются протеинами, к которым полисахариды при-крепляются через определенные интервалы. Четыре главных гликозаминогликана включают гиалуроновую кислоту, хондроитин-4-сульфат, дерматин сульфат и сульфат гепарина. Они формируют аморфный гель, называемый «основная субстанция», который играет важную роль в отложении и агрегации коллагеновых фибрилл.

В течение периода фибробластической пролиферации продуцируется коллаген. Количество коллагена постоянно возрастает в течение приблизительно 3 нед, достигая стабильного уровня, когда коллагеновый синтез становится равным коллагеновому лизису. Возрастание уровня содержания коллагена в ране в течение фазы фиброплазии коррелирует с увеличением прочности раны.

Ангиогенез сопровождает фазу фиброплазии и очень важен для процесса формирования рубца, т.к. рост новых капилляров должен сопровождать продвижение фибробластов в рану и обеспечивать их метаболические нужды. Если ангиогенез неудовлетворителен, миграция фибробластов останавливается и раневое заживление прекращается. Ишемические язвы у пациентов с облитерирующим атеросклерозом являются классическим примером этого феномена. Установлены некоторые биохимические стимулы для ангиогенеза – они исходят от макрофагов и тромбоцитов. Эндотелий растущих капилляров продуцирует деградирующие агенты активаторов плазминогена и коллагеназы и, таким образом, наводняет рану энзимами деградации фибринового сгустка и новообразующейся рубцовой ткани.

В течение первых 2–3 сут после ранения, активность фибробластов способствует клеточной репликации и миграции и, в меньшей степени, – коллагеновому синтезу. В течение этого периода наблюдается очень малый прирост прочности раны, вследствие чего данная фаза нередко обозначается как «скрытая (lag)» фаза. Этот термин в настоящее время оставлен, так как установлено, что в данный период происходит значительное возрастание активности клеточного метаболизма и роста фибробластов.

На 3–4 сут после ранения растущие массы фибробластов начинают синтезировать и продуцировать огромные количества экстрацеллюлярного коллагена. Коллагеновый синтез является характерной чертой фиброплазии. Фибробласты являются главным источником коллагена и раневой соединительной ткани. Синтез коллагена начинается как внутриклеточный процесс, в результате которого вначале производится мономер, который активно секретируется в экстрацеллюлярную раневую среду, где происходит полимеризация в коллагеновые фибриллы. В этих коллагеновых фибриллах затем ковалентно формируются поперечные связи, в результате чего значительно возрастает прочность раны.

Сигналом, который стимулирует продукцию коллагена, является комбинация факторов роста, стимулируемых гипоксией и продуктами анаэробного метаболизма, такими как молочная кислота [11]. На 1 нед после ранения, активность синтеза коллагена достигает максимума, и незрелые коллагеновые фибриллы становятся гистологически видимыми в ране. Коллаген является важным строительным материалом соединительной ткани, из него формируется три полипептидные цепи, каждая цепь закручена против часовой стрелки [19]. Три цепи комбинируют спираль, свернутую по часовой стрелке, которая формирует основную коллагеновую единицу, называемую тропоколлагеном. Коллагеновые волокна, образованные из тропоколлагена организованы в строго определенной последовательности. Эти коллагеновые волокна, в свою очередь комбинируют коллагеновые фибриллы, которые объединяются и формируют коллагеновые пучки.

Коллаген содержит гидроксипролин и гидроксизин. Гидроксильированные аминокислоты, единственные в своем роде в коллагене и их количество в организме относительно невелико. Кроме того, коллаген практически лишен серосодержащих аминокислот – цистеина и триптофана. В организме человека идентифицировано, по крайней мере, 13 типов коллагена. Наиболее распространенные типы коллагена и их распределение представлены в таблице 3 [18].

Таблица 3

Наиболее распространенные типы коллагена и их распределение

<i>Тип</i>	<i>Структура</i>	<i>Распределение</i>
I	Гибрид из 2 цепей; низкое содержание гидроксизина и гликолизированного гидроксизина	Кости, сухожилия, кожа, дентин, связки, фасции, артерии, матка
II	Относительно высокое содержание гидроксизина и гликолизированного гидроксизина	Гиалиновый хрящ, ткани глаза
III	Высокое содержание гидроксипролина и низкое гидроксизина; содержит между цепями дисульфидные связи	Кожа, артерии, матка, стенка толстой кишки
IV	Высокое содержание гидроксизина и гликолизированного гидроксизина; может содержать большие глобулярные части	Соединительно-тканые подэпителиальные базальные мембраны
V	Сходен с типом IV	Базальные мембраны и возможно другие ткани

Тип I через тип III формирует фибриллы, которые в основном ответственны за прочность тканей в организме. Тип I коллагена образуется, главным образом, в коже, сухожилиях и костях и представляет около 90% коллагена в организме. Тип I коллагена имеет низкое содержание гидроксизина. Тип II коллагена, содержится, прежде всего, в гиалиновом хряще и тканях глаза и имеет довольно высокую концентрацию гидроксизина. Тип III коллагена содержится в коже, артериях и стенке толстой кишки и имеет высокое содержание гидроксипролина и низкое гидроксизина. Тип IV коллагена преимущественно образует базальные мембраны и имеет высокое содержание гидроксизина. Тип V коллагена сходен с коллагеном типа IV и содержится в базальной мембране и других тканях.

В нормальной коже, коллаген типа I и III существует в пропорции приблизительно 4:1. В гипертрофических и незрелых рубцах содержится около 33% коллагена типа III, изменяя соотношение коллагена типа I и III до 2:1. Нормальный коллагеновый синтез происходит внутриклеточно и продолжается во внеклеточном пространстве.

Ингибирование коллагенового синтеза может происходить на различных участках метаболической цепочки. Содержание коллагена в ране регулируется балансом между продукцией и деградацией коллагена посредством коллагеназы. Активность коллагеназы контролируется многими факторами, включая паратиреоидные гормоны, адренкортикостероиды и колхицин. Ингибирование синтеза коллагеназы способствует увеличению $\alpha 2$ -глобулина, цистеина и прогестерона. Контролирование этих процессов может дать терапевтические возможности для вмешательства в процесс раневого заживления и патологическое формирование рубца.

Фаза созревания

Через 3 нед после травмы устанавливается равновесие между синтезом коллагена и его лизисом, после чего начинается ремоделирование тканей в формирующемся рубце. Этот процесс продолжается около 2 лет и, хотя при этом не наблюдается возрастания количества коллагена, происходит реорганизация коллагеновых фибрилл в более организованные структуры под влиянием локальных механических факторов. В течение этой фазы рубцовая ткань продолжает наращивать прочность.

Большинство коллагена III типа откладывается довольно рано в процессе раневого заживления, замещая коллаген типа I. Гликозаминогликаны постоянно деградируют до достижения концентрации определяемой в нормальной дерме. Рубец продолжает созревать посредством формирования поперечных связей и постепенно в нем достигается соотношение коллагена типа I и III как в нормальной коже, т.е. 4:1. Длительность фазы созревания зависит от различных факторов, включая генетические особенности пациента, возраст, локализацию раны на теле, тип травмы и длительность воспалительного процесса.

В «свежих» ранах lag-фаза прироста прочности наблюдается в течение 10–14 сут. Затем имеет место быстрый рост прочности раны в течение следующих 4 недель, после чего формирующийся рубец имеет около 70% прочности неповрежденной ткани. Затем наблюдается плато, в течение которого прочность рубца постепенно достигает 80% от прочности ткани. Однако зажившая рана никогда не достигает прочности нормальной ткани [12].

Эпителизация

Эпителизация раневой поверхности является критерием успешного лечения раны и представляет собой ряд последовательных событий, включающих мобилизацию, миграцию, митоз и клеточную дифференциацию эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки непосредственно прилежащие к ране стимулируются к началу миграции после устранения контактного ингибирования. В результате их рост идет в направлении от прилежащих интактных эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки продвигающегося переднего края начинают увеличивать скорость митозов, и продолжают покрывать раневую поверхность до встречи с эпителиальными клетками противоположного края раны. С этого момента дальнейшая клеточная миграция прекращается, благодаря феномену контактного ингибирования.

Раневая контракция

Уникальной особенностью заживления хронической раны является феномен раневой контракции. Хотя контракция играет полезную роль в уменьшении размеров раны, этот процесс носит характер беспорядочного и может привести к дезорганизации структурной интеграции, потере функции и косметическому дефекту. Раневая контракция начинается примерно с конца 1 нед после ранения. В это время, часть раневых фибробластов трансформируется в специализированные клетки, которые содержат α -гладкомышечный актин (нормальный фибробласт содержит β - и γ -актин). Эти специализированные клетки называются миофибробластами [7].

Миофибробласты способны к прочной фиксации посредством десмо-сом и прилипания [17]. Так как миофибробласты фиксируются между собой, а также к краям раны, подлежащая грануляционная ткань сокращается, стягивая края раны навстречу друг другу. Одновременно, синтезируется, откладывается коллаген, и формируются поперечные связи между волокнами, формируя ригидное раневое ложе [15, 22, 23]. Существуют, однако, различные мнения о точной роли миофибробластов в процессе раневой контракции. В ряде исследований показано, что миофибробласты присутствуют в контрактирующих ранах в высокой концентрации и с высокой экспрессией α -гладкомышечного актина после завершения контракции раны. Это обычно наблюдается на 12–15 сут после ранения [6, 23].

Эксперессия гладкомышечного α -актина также имеет связь с иницированием клеточного апоптоза (программированной клеточной смерти) и может отражать терминальные процессы дифференцировки [8]. Экстрацеллюлярный матрикс сам способен к контракции в отсутствии миофибробластов, особенно если содержание коллагена типа III высокое в присутствии таких факторов роста как TGF- β и PDGF [26]. Действуют ли эти механизмы целиком *in vivo* пока не ясно.

Трансформация фибробластов в миофибробласты инициируется TGF- β и механическими стимулами, генерируемыми от сил препятствующих раневой контракции [2]. Когда силы, препятствующие раневой контракции ослабевают, клеточная поверхность фибронектина освобождается и рецепторы на клеточной поверхности миофибробластов становятся малочувствительными к факторам роста, таким как PDGF, EDF и возвращаются в не стимулированное состояние [9]. Хотя точный механизм неизвестен, однако предполагается, что снижение регуляции миофибробластов связано с циклическим аденозинмонофосфат/протеин-киназа А путем [9]. Апоптоз раневых фибробластов наблюдается после того как раневая контракция останавливается. Апоптоз миофибробластов наблюдается, даже если в рану добавляются факторы роста [3].

Раневая контракция является мощной силой, которая продолжается и после заживления раны [1]. Эпителизация раны сама по себе не может остановить процесс раневой контракции. Кожный трансплантат, помещенный на гранулирующую рану, ингибирует контракцию в пропорции количества дермы, помещенной в рану, а не абсолютной толщины лоскута [21]. Если начинает формироваться контрактура с ограничением функции, остановке данного процесса способствует помещение полнослойного кожного лоскута на рану. Даже при самом внимательном отношении к деталям лечения, при заживлении некоторых ран формируется гипертрофический рубец или келоид, о чем будет сказано ниже.

Продукция грануляционной ткани

Кроме раневой контракции, хронические раны отличаются от острых ран объемом присутствующей грануляционной ткани. Грануляционная ткань состоит из многочисленных капилляров и поддерживающего матрикса богатого фибробластами, воспалительными клетками, эндотелиальными клетками, перицитами и миофибробластами. Первичным стимулом для неоваскуляризации грануляционной ткани является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов 2 (FGF2), также известный как основной фактор роста фибробластов (bFGF) [14]. Когда в эксперименте VEGF удаляется из ран, наблюдается почти полное отсутствие грануляционной ткани. Кроме того, когда эндотелиальные клеточные поверхностные интегринны (α и β 3) блокируются специфическими ингибиторами-пептидами, либо антителами антиинтегриннами, раневой ангиогенез останавливается и нормальное раневое заживление невозможно.

С прогрессированием раневого заживления, грануляционная ткань превращается из высокоvascularизированной ткани богатой клеточными элементами в относительно аваскулярный и бесклеточный матрикс коллагена. Предполагается, что апоптоз является механизмом, посредством которого клетки, присутствующие в грануляционной ткани удаляются из раны [3]. После заживления раны все больше и больше клеток обнаруживается на различных стадиях апоптоза. Нарушение этого процесса приводит к образованию хронической раны с большим количеством клеточных элементов и формированием выраженной рубцовой ткани. Это часто наблюдается в ожоговых ранах, которые остаются открытыми более 3 нед, когда формируется рубцовая контрактура или гипертрофический рубец. Миофибробласты также исчезают после заживления раны и претерпевают прогрессивную ДНК фрагментацию. Дифференциация фибробласта в миофибробласт представляет конечные этапы дифференцировки, из которых эти клетки не могут дедифференцироваться. Точные стимулы для инициации апоптоза пока не установлены.

В гранулирующих ранах покрытых кожным трансплантатом наблюдается быстрая резорбция клеточных элементов. Возможные механизмы, ответственные за это наблюдаются во взаимодействии факторов роста, таких как TNF, TGF- β , TGF- α и PDGF, которые освобождаются из тромбоцитов, лейкоцитов и моноцитов [13].

Литература

1. Burgess, L.P.A. Wound healing: relationship of wound closing tension to scar width in rats / L.P.A. Burgess [et al.] // Head Neck Surg. 1990. Vol. 116. P. 798–802.

2. Desmouliere, A. Transforming growth factor beta-1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts / A. Desmouliere [et al.] // *J. Cell. Biol.* 1993. Vol. 122. P. 103–111.
3. Desmouliere, A. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar / A. Desmouliere [et al.] // *Am. J. Pathol.* 1995. Vol. 146. P. 56–66.
4. Dielgelmann, R. E. The role of macrophages in wound repair: a review / R. E. Dielgelmann, I. K Cohen., A. M. Kaplan // *Plast. Reconstr. Surg.* 1981. Vol. 68. P. 107–113.
5. Eaglstein, W. H. Chronic wounds / W. H. Eaglstein, V. Falanga // *Surg. Clin. North. Am.* 1997. Vol. 77. P. 689–700.
6. Ehrlich, H. P. Wound closure: evidence of cooperation between fibroblasts and collagen matrix / H. P. Ehrlich // *Eye.* 1988. Vol. 2. P. 149–157.
7. Gabbiani, G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction / G. Gabbiani, G. B. Ryan, G. Majno // *Experientia.* 1971. Vol. 27. P. 549–550.
8. Garbin, S. Covering by a flap induces apoptosis of granulation tissue myofibroblasts and vascular cells / S. Garbin [et al.] // *Wound Repair Regen.* 1996. Vol. 4. P. 244.
9. Grinnell, F. Mini-review on the cellular mechanisms of disease / F. Grinnell // *J. Cell. Biol.* 1994. Vol. 124. P. 401–404.
10. Howes, S. Healing of wounds as determined by their tensile strength / S. Howes, S. C. Harrey // *JAMA.* 1929. Vol. 92. P. 42.
11. Hunt, T. K. Anaerobic metabolism and wound healing: a hypothesis for the initiation and cessation of collagen synthesis in wounds / T. K. Hunt [et al.] // *Am. J. Surg.* 1978. Vol. 135. P. 328–332.
12. Madden, J. W. Studies on the biology of collagen in wound healing. I. Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat / J. W. Madden // *Surgery.* 1968. Vol. 64. P. 288–294.
13. Martin, P. Growth factors and cutaneous wound repair / P. Martin, J. Hopkinson-Wooley, J. McCluskey // *Prog. Growth Factor Res.* 1992. Vol. 4. P. 25–44.
14. Martin, P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration / P. Martin // *Science.* 1997. Vol. 276. P. 75–81.
15. McGrath, M. H. The spatial and temporal quantification of myofibroblasts / M. H McGrath., S. A. Hundahl // *Plast. Reconstr. Surg.* 1982. Vol. 69. P. 975–985.
16. Miles, A. A. The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgment of bacteria / A. A. Miles, E. M. Miles, J. F. Burke // *Br. J. Exp. Pathol.* 1957. Vol. 38. P. 79.
17. Montandon, D. The mechanism of wound contraction and epithelization: clinical and experimental studies / Montandon D., G. D,Andrian, G. Gabbiani // *Clin. Plast. Surg.* 1977. Vol. 4. P. 325–346.
18. Prockop, D. J. The biosynthesis of collagen and its disorders / D. J. Prockop // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 301. P. 13–23.
19. Robinson, J. B. Wound healing and closure, abnormal scars, tattoos, envenomation and extravasation injuries / J. B. Robinson, R. M. Friedman // *Selected Readings Plast. Surg.* 1995. Vol. 8. P. 1–36.
20. Robson, M. C. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria / M. C. Robson // *Surg. Clin. North. Am.* 1997. Vol. 77. P. 637–650.

21. Rudolph, R. Inhibition of myofibroblasts by skin grafts / R. Rudolph // *Plast. Reconstr. Surg.* 1979. Vol. 63. P. 473–480.
22. Rudolph, R. Location of the force of wound contraction / R. Rudolph // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1979. Vol. 148. P. 547–551.
23. Rudolph, R., Ehrlich, H.P., Berg, V. Wound contraction and scar contracture. In: Cohen I.K., Diegelmann R.F., Lindblad W.J. (eds). *Wound Healing: Biochemical & Clinocal Aspects*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. P. 96–114.
24. Steed, D. L. The role of growth factors in wound healing / D. L. Steed // *Surg. Clin. North. Am.* 1997. Vol. 77. P. 575–586.
25. Tobin, G. R. Wound repair: biologic foundations and clinical considerations. In: Richardson J.D., Polk H.C., Flint L.M. (eds). *Trauma: Clinical Care and Pathophysiology*. Chicago, IL.: Yearbook Medical Publishers, 1987. P. 213–261.
26. Tredget, E. E. Hypertrophic scars, keloids and contractures / E. E. Tredget [et al.] // *Surg. Clin. North. Am.* 1997. Vol. 77. P. 701–730.
27. Wahl, S. M. Lymphocyte-mediated activation of fibroblast and proliferation and collagen production / S. M. Wahl, L. M. Wahl, J. B. McCarthy // *J. Immunol.* 1978. Vol. 121. P. 942–946.
28. Weeks, J. R. Prostaglandins / J. R. Weeks // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1972. Vol. 12. P. 317–336.
29. Wysocki, A. B. Wound fluids and the pathogenesis of chronic wounds / A. B. Wysocki // *J. Wound Ostomy Care Nurs.* 1996. Vol. 23. P. 283–290.