



К. А. Гольцев<sup>1</sup>,  
І. А. Криворучко<sup>1</sup>,  
В. М. Чеверда<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний  
медичний університет;

<sup>2</sup>КНП «Мереф'янська  
центральна районна лікарня»  
Департаменту охорони  
здоров'я Харківської обласної  
державної адміністрації

© Колектив авторів

## ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ГНІЙНИХ РАН НИЖНІХ КІНЦІВОК, ЩО ДОВГО НЕ ГОЯТЬСЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Реферат.** У статті представлено сучасний стан питання особливостей патогенезу гнійних ран нижніх кінцівок, що довго не гояться. За даними вивчених джерел літератури вітчизняних та іноземних авторів розкриті механізми синтезу матриксу й фази ремоделювання, роль цитокинів у запальній відповіді, а також участь оксиду азоту в реакції із гидроксильними вільними радикалами з утворенням пероксиднітрату – реактогенного вільного радикалу, що має здібність до тканинної деструкції та індукції апоптозу. Можна констатувати інтерес дослідників до проблеми патогенезу й зазначити актуальність дослідження з метою наступних розробок щодо вдосконалення комплексного лікування пацієнтів із гнійними ранами нижніх кінцівок, що довго не гояться.

**Ключові слова:** гнійні рани нижніх кінцівок, що довго не гояться, патогенез, синтез матриксу, фаза ремоделювання, цитокини, оксид азоту, тканинна деструкція, апоптоз.

Висока поширеність гнійних ран нижніх кінцівок, що довго не гояться (ГРДНГ нижніх кінцівок) припадає на економічно розвинені країни. Так, у США близько 6,5 мільйонів пацієнтів страждають на хронічні виразки різної етіології [1, 2]. Частота захворювання у Західній Європі та Україні становить від 1,0 до 4,0 % населення й залишається незмінною багато років. Серед українців налічується понад 2,5 мільйона пацієнтів із ГРДНГ нижніх кінцівок [3].

Термін «трофічна виразка», широко поширений у медицині, носить збірний характер і не входить до реєстру в міжнародній класифікації хвороб. Трофічна виразка або рана, що довго не гоється, як правило, виникає у пацієнтів з порушеннями трофіки та інервації шкіри, зумовленими різними патологічними процесами: хронічними порушеннями артеріального та венозного кровообігу, мікроангіопатією при цукровому діабеті [4]. Рани, що довго не гояться, виникають також при глибоких термічних і хімічних пошкодженнях шкіри й оточуючих тканин. Гостра рана може набути характеру хронічної в результаті персистенції інфекції або неадекватної хірургічної обробки [5].

Слід зазначити, що в нормі процес регенерації гострої рани є послідовним каскадом стадій, що взаємно перекриваються, який координується комплексом активних клітинних процесів, включаючи фагоцитоз, хемотаксис, мітогенез, синтез колагену та інших компонентів матриксу [6].

Ці процеси, що виникають у відповідь на пошкодження, ініціюють чотири фази, що частково збігаються, але й чітко детермінуються – гемостаз, запалення, проліферація й ремоде-

лювання. Тканинне пошкодження супроводжується травмою мікросудин та активацією коагуляційного каскаду, спрямованого на зупинку кровотечі та формування тромбоцитарного згустку. Останній містить фібрин, фібронектин, вітронектин, фактор Фон Віллебранда, тромбоспондин, що формують матрикс для клітинної міграції. Відразу після пошкодження з кров'ю ранової поверхні починає контактувати колаген, що сприяє агрегації тромбоцитів та активації ряду хімічних факторів [7].

$\alpha$ -гранули тромбоцитів містять фактори росту, такі як тромбоцитарний фактор росту (ТФР), інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1), епідермальний фактор росту (ЕФР), трансформуючий фактор росту-бета (ТФР- $\beta$ ). Ці протеїни, завдяки притяганню та активації фібробластів, ендотеліальних клітин та макрофагів, ініціюють процес ранового загоєння. Мікроактивні аміни, такі як серотин, що містяться в тромбоцитах, викликають ексудацію рідини в тканини навколо рани й місцевий набряк.

Рання стадія запалення починається з активації комплементу та інфільтрації рани гранулоцитами або поліморфно-ядерними лейкоцитами. Останні стимулюють ендотеліальні клітини для відтворення судин, фагоцитують бактерії та інші сторонні частки, інактивуючи їх ферментами, що вивільнюються, і активними формами кисню.

У пізній стадії запалення з проникненням у рановий дефект моноцити крові піддаються фенотиповим змінам і стають тканинними макрофагами. Моноцити залучаються в рану різними хемоаттрактантами, включаючи білки системи комплементу, компоненти тром-

бу, фрагменти імуноглобуліну O, зруйновані продукти еластину та колагену, цитокіни, такі як лейкотрієн B<sub>4</sub>, тромбоцитарні фактори IV, ФРТ. Макрофагам відводиться ключова роль регуляції клітинної регенерації на пізній стадії запального процесу (48-72 години).

Вони вивільняють цитокіни та фактори росту в рані: трансформуючий фактор росту альфа (ТФР- $\alpha$ ), епідермальний фактор росту (ЕФР), основний фактор зростання фібробластів (оФРФ); активують нові фібробласти, кератиноцити та ендотеліальні клітини для відновлення пошкоджених судин.

Виснаження циркулюючих моноцитів і тканинних макрофагів супроводжується важкими наслідками для ранової регенерації: уповільненням очищення рани, зниженням швидкості проліферації фібробластів, недостатнім ангіогенезом та виснаженням позаклітинного матриксу [8].

Проліферативна фаза у неускладнених випадках починається приблизно з третього дня та триває протягом двох тижнів після пошкодження. Вона характеризується перебудовою фібрину/фібронектинового матриксу з формуванням нової грануляційної тканини. Грануляційна тканина формується в основному проліферуючими фібробластами, капілярами й тканинними макрофагами в матриксі.

Фібробласти та міофібробласти мігрують у рану на другий – четвертий день після ушкодження, активно проліферують і синтезують такі протеїни матриксу як фібронектин, гіалуронова кислота, тенасцин, протеоглікани та колаген I та III типу. Надалі колаген стає субстратом для формування позаклітинного матриксу в рані.

На міграцію фібробластів впливає багато факторів, включаючи ФРТ та ТФР- $\alpha$ . Проліферація фібробластів та початок синтезу нового матриксу необхідні для відновлювальних процесів та підтримки подальшого зростання клітин. Взаємодія між фібробластами та позаклітинним матриксом сприяє його синтезу та ремоделюванню. ФРТ і ТФР- $\alpha$ , секретовані тромбоцитами у фазу гемостазу, залучають макрофаги та гранулоцити, запускаючи процес ангіогенезу [9].

Макрофаги також беруть участь в ангіогенезі, звільняючи численні ангіогенні молекули, включаючи туморнекротизуючий фактор (ТНФ- $\alpha$ ), оФРФ. Ангіогенні капілярні паростки вторгаються у фібрин/фібронектиновий матрикс і перетворюються на мікросудинну мережу, яка протягом кількох днів заповнює грануляційну тканину. Накопичення колагену сприяє утворенню рубцевої тканини, внаслідок чого кількість судин зменшується. Таким чином, утворення грануляційної тканини свід-

чить про переважання в рані фібробластів, незалежно від часу з моменту ушкодження.

Протягом кількох годин після утворення рани починається крайова міграція окремого шару епідермальних клітин, спрямована на формування нової тонкої епітеліальної поверхні замість втраченої. Цей процес називається епіболія. Протягом приблизно 12 годин після утворення рани відзначається підвищення мітотичної активності в базальних клітинах країв рани та навколо придатків шкіри. Міцний зв'язок між цими клітинами і дермою, що підлягає, слабшає, що дозволяє їм хаотично рухатися через тимчасовий матрикс.

Стимуляцію епітеліального мітогенезу та хемотаксису забезпечують ЕФР, оФРФ та КФР, внаслідок чого активізуються процеси епітелізації. Синтез матриксу та фаза ремоделювання починаються безпосередньо разом з розвитком грануляційної тканини і є найбільш тривалими процесами. Це пов'язано з тим, що матрикс дозріває, вміст фібронектину й гіалуронану зменшується, а колагенові волокна збільшуються в розмірах, сприяючи збільшенню сили ранової напруги. Як правило, колагенові нитки не досягають початкової міцності нормальної неушкодженої шкіри (максимально – лише 80,0 % вихідного рівня). Позаклітинний матрикс постійно ремоделюється [10].

Поряд з цим відбувається постійний синтез і руйнування колагену за допомогою матриксних металопротеїназ (ММП), які синтезуються багатьма клітинами рани, включаючи фібробласти, гранулоцити й макрофаги. Оскільки ремоделювання в рані триває, активність МПП знижується, а тканинні інгібітори металопротеїназ збільшують свою активність.

Важливу роль у цьому посередництві відіграє ТФР- $\alpha$ . Ранне ремоделювання відбувається, коли підлегла сполучна тканина зменшується в розмірах, зближуючи краї рани. З'єднання здійснюється за допомогою взаємодії фібробластів й екстрацелюлярного матриксу, регульованого ТФР- $\alpha$ , ФРТ, і ФРФ. Згодом чисельність макрофагів і фібробластів знижується за рахунок апоптозу. Подальший ремоделюючий процес зупиняє зростання капілярів, що призводить до зменшення потоку крові в цій ділянці та зниження метаболічної активності. Безклітинний безсудинний рубець є фінальним результатом регенерації гострого ранового процесу [10].

З позицій сучасних біохімічних та молекулярних досліджень у цей час, крім гострих, виділяють рани хронічні та рани людей похилого віку. Гострі рани характеризуються динамічним процесом, який включає координацію взаємодії локальних та мігруючих у міжклітинному матриксі популяцій клітин, що при-



зводить до відновлення анатомічної цілісності тканини за нетривалий період часу. Хронічні рани описуються в літературі як нормальний процес загоєння з дефектом ланцюга однієї з фаз ранового процесу.

Матриксні протеази (ММП) є сімейством ферментів, що беруть участь у протеолітичній деградації позаклітинного матриксу, стимуляції ангиогенезу, інвазії та метастазуванні. У рановому ексудаті хронічних ран, зокрема, при пролежнях та виразках венозної етіології, відзначається значне підвищення активності таких протеаз як серин-протеаза та ММП (колагенази, гелатинази А та В).

При формуванні грануляцій у хронічних ранах відмічено зниження рівнів ММП під впливом зростання концентрації їх інгібіторів. Концентрація інших протеаз, таких як нейтрофільна еластаза, у хронічних ранах також зазвичай підвищена. Високий рівень серинпротеази сприяє деградації фібронектину – основного білка, що бере участь у ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу [12].

Вказуючи на роль цитокінів у запальній відповіді слід згадати, що цитокіни є локальними медіаторами – поліпептидами, що синтезуються клітинами. Ці речовини регулюють активність таких клітинних процесів, як зростання, диференціювання, міграція й синтез позаклітинного матриксу. Недолік продукції цитокінів у процесі рубцювання призводить до хронізації ранового процесу, надмірна продукція – до утворення гіпертрофічного рубця [13].

Ранова рідина, отримана з венозних трофічних виразок, багата на запальні цитокіни: ТФР- $\alpha$ , інтерлейкін-1 $\rho$  та ТФР- $\alpha$ 1. Вміст цих цитокінів знижується, як тільки хронічні рани починають гранулювати (загоюватись), що свідчить про значний взаємозв'язок між незагоєними ранами та підвищеним рівнем прозапальних цитокінів. Відомо, що цитокіни, які містяться в рановій рідині тривало незагоєної рани, інгібують ріст та сприяють морфологічним змінам нормальних фібробластів шкіри [14].

Нормальна запальна відповідь при хронічних ранах значно змінюється. Активність макрофагів, необхідна для активації цитокінів і факторів росту, що впливає на міграцію фібробластів, кератиноцитів, ендотеліальних клітин, значно знижується при венозних трофічних виразках і приводить до ослаблення. Лімфоцитарна інфільтрація в хронічних ранах також порушується.

Так, A.F. Walls et al. (2020) показали, що ускладнений характер захворювання при хронічних ранах розвивається на тлі вторинного імунодефіцитного стану комбінованого характеру й потребує відповідної імунокорекції [9].

Клітинний склад ран, що довго не гояться, має ряд особливостей. Фібробласти хронічних ран у літературі описані як великі широкі полігональні клітини на відміну від компактних і веретеноподібних фібробластів гострих ран. Фібробласти, взяті у пацієнтів з трофічними виразками на тлі хронічної венозної недостатності (ХВН) та пролежнями, відрізняються низькою проліферативною здатністю в порівнянні з клітинами, виділеними із зразків нормальної шкіри [15].

Однією з основних ознак тривало незагоєної рани є зниження інтенсивності реепітелізації, яке пов'язане зі зниженням швидкості міграції та проліферації кератиноцитів. Інтенсивність міграції кератиноцитів регулюється багатьма факторами, основними з яких є склад матриксу й активність цитокінів, що виділяються фібробластами і макрофагами в ранове середовище. У ранах, що довго не гояться, його рівень знижений, визначаються немігруючі фенотипи кератиноцитів. Індукція утворення ТФР- $\alpha$  сприяє експресії кератиноцитами хронічних ран  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-інтегрину, стимулюючи утворення міграційного фенотипу клітин [16].

У ранах, що довго не гояться, показано загальне зниження мітотичної активності в порівнянні з гострими ранами. Фібробласти хронічних ран можуть бути стійкими до впливу факторів росту, таких як ФРТ і ТФР. В експерименті показано, що фібробласти, виділені при трофічній виразці на фоні ХВН, відзначалися низькою рухливістю та міграційною активністю порівняно з фібробластами здорової тканини. Склад і перебудова позаклітинного матриксу при ранах, що довго не гояться, може порушуватися, приводячи до відстроченої реепітелізації.

Так, D. Atiakshin та ін. (2018) відзначили зниження концентрації фібронектину у позаклітинному матриксі біоптату трофічної виразки венозної етіології порівняно зі здоровою шкірою, а також зростання вмісту фібронектину при прогресивному загоєнні виразки [17]. Діяльністю L.J. Dell'Italia та ін. (2018) доведено зниження здатності фібробластів хронічних ран до синтезу колагену I типу [18].

Особливе місце в патогенезі ран, що довго не гояться, відводиться визначенню вільних радикалів – нестабільних частинок з непарним числом електронів на зовнішній орбіті, що містять активований кисень і вступають в реакцію з ліпідами мембрани клітини (перекисне окислення ліпідів – відбувається її руйнація, порушується проникність, звільняється надмірна енергія, що у своє чергу призводить до загибелі клітини).

Активні форми кисню, як медіатори у руйнуванні мікроорганізмів, некротизованих тканин

та інших антигенів, продукуються лейкоцитами, частково нейтрофілами та макрофагами. T. Matsuno et al. (2018) визначили, що поліморфноядерні лейкоцити, виділені у пацієнтів з трофічними виразками венозної етіології, продукують більш реактогенні активні форми кисню, ніж у здорових донорів [19].

Відома участь оксиду азоту в реакції з гідроксильними вільними радикалами з утворенням пероксиднітрату – реактогенного вільного радикала, здатного до тканинної деструкції та індукції апоптозу. A.S. Kirshenbaum et al. (2019) відзначили підвищений рівень оксиду азоту в плазмі пацієнтів з тяжким пошкодженням шкіри, виявили високий рівень продукції оксиду азоту у пацієнтів з цукровим діабетом, а також з'ясували, що через виражену тканинну гіпоксію активність перекисного окислення ліпідів після формування варикозних виразок значно зростає.

У всіх пацієнтів з хронічною венозною недостатністю синдром «ліпідної пероксидації» супроводжувався зниженням активності антиоксидантної системи захисту. У літніх пацієнтів з трофічною венозною виразкою запальний процес у зоні виразки підтримувався за допомогою посилення клітинно-опосередкованої імунної відповіді та дисбалансу опозиційних пулів [20].

При ранах, що довго не гояться, постійно накопичуються некротичні тканини та струп. Вони є результатом недостатнього локального кровообігу та складаються з детриту (фрагментів померлих клітин). Струп являє собою жовту фіброзну тканину, що складається з фібрину, гною та білковоподібного матеріалу. Наявність некротичних тканин або струпа в ранах, що довго не гояться, призводить до бактеріальної колонізації. Наявність на рановій поверхні загиблих тканин пролонгує запальну відповідь, механічно перешкоджає процесу ранового стягування та реепітелізації, що сприяє хронізації загоєння.

Присутність мікроорганізмів на поверхні рани та в м'яких тканинах можна охарактеризувати як контамінацію, колонізацію, локальну та інвазивну ранову інфекцію. Контамінацією позначають наявність бактерій, що не реплікуються; під колонізацією розуміють присутність мікроорганізмів, які активно діляться на поверхні рани. Терміном локальної інфекції або критичної колонізації позначають рани зі зростаючим бактеріальним навантаженням. До інвазивної ранової інфекції відносять знаходження реплікованих мікроорганізмів на поверхні рани й в навколишніх м'яких тканинах з характерною імунною відповіддю й уповільненням загоєння [20].

Порушення ранової регенерації в похилому віці пов'язане з різними змінами в клітинних та молекулярних характеристиках шкіри. З віком

відбувається зниження активності кератиноцитів в епідермісі, зменшується кількість клітинної популяції в дермі. Так, у дослідженнях S.J. Jung et al. (2017) було доведено низьку проліферативну активність культури кератиноцитів дорослих донорів у порівнянні з культурою, виділеною у новонароджених.

З віком згладжуються дермально-епітеліальні з'єднання, знижується проліферативна здатність епідермальних клітин, що призводить до атрофічних проявів. Проведені морфометричні дослідження свідчать про зменшення товщини дерми у віці старше сімдесяти років. Старіючі фібробласти відрізняються низькою здатністю до проліферації та відповіді на стимулюючі фактори росту, малою рухливістю.

Зміна клітинної активності в епідермісі та дермі сприяє порушенню складу позаклітинного матриксу, в результаті шкіра людей похилого віку стає тонкою, менш щільною та сприйнятливою до незначних ушкоджень. У позаклітинному матриксі відбувається накопичення фібронектину та зміна його природної форми, що несприятливо відбивається на якості клітинної адгезії [21].

Зменшення здатності фібробластів літніх осіб до продукції позаклітинних протеїнів призводить до істотного зниження щільності пучка колагенової нитки. У позаклітинному матриксі з'являються більш рівні колагенові пучки, порушується синтез колагену першого типу, зростає продукція колагену третього типу, знижується концентрація гіалуронану та експресія еластину.

Всі ці фактори призводять до порушення проліферації та погіршення відновлення екстрацелюлярних ниток. Додатковий несприятливий вплив на процес регенерації ран у літньому віці можуть надавати прийом препаратів, особливо гормонів і нестероїдних протизапальних засобів, а також зниження рухової активності [22].

Як впливає із вищевикладеного, загоєння рани вимагає точної координації зв'язку між різними типами клітин. Незважаючи на те, що роль позаклітинної взаємодії через фактори зростання у відновлювальному процесі рани вивчено досить докладно, значення прямого міжклітинного контакту залишається мало дослідженим.

Щілиними контактами є внутрішньоклітинні канали, які утворюються прямим з'єднанням двох сусідніх. Ці структури формуються на сусідніх мембранах двох розташованих клітин, що знаходяться на відстані 2-4 нм. В утворенні коннексонів беруть участь шість олігомеразних мембранних протеїнів, які називають коннексинами. В даний час ідентифіковані 20 генів, що беруть участь в експресії білків-коннексинів у миші, і 21 – в геномі людини.



В описі білків коннексинів використовують дві номенклатурні системи: за молекулярною вагою та за гомологічністю. Багато клітин і тканин мають здатність експресувати більш ніж один ізотип коннексину. Всі коннексини відрізняються загальною послідовністю структурних частин, яка включає чотири гідрофобні трансмембранні області M1-M4, дві складові стінки каналу позаклітинних областей (E1, E2) і три ендоплазматичні області, які включають: аміно-кінець, ендоплазматичну петлю й карбокси-кінець.

Топологічні дослідження дозволяють припустити, що мембранна і позаклітинна ділянки коннексинів жорстко детерміновані, тоді як ендоплазматична петля і карбокси-кінець є унікальними для кожного з різновидів коннексинів. Як правило, у клітинах є різні коннексини, здатні до формування більш ніж одного коннексону [23].

Коннексони зв'язуються двома позаклітинними петлями, які грають роль у міжклітинному впізнанні й процесі з'єднання клітин та утворюють щільний контакт. Біосинтез щільного контакту має строгу регуляцію й короткий період життя. Щільні контакти дозволяють цитоплазмі двох сусідніх клітин безпосередньо сполучатися, обмінюватися іонами, вторинними рецепторами, малими молекулами метаболітів. Коннексин – зв'язуюча взаємодія, що впливає на регуляцію клітинного росту, диференціювання та поділ клітин, має важливу роль у тканинному гомеостазі.

Щільні контакти епідермісу також відіграють вирішальну роль у зростанні та диференціюванні кератиноцитів, процесах регенерації ран. Найбільш поширеним коннексином ранової поверхні шкіри є Cx43. Цей білок локалізується у шкірній судинній мережі, фібробластах, придатках шкіри, базальних та глибших шарах клітинного епідермісу. У верхніх, більш диференційованих шарах епідермісу, виявлено лише Cx26.

У відповідь на динамічні процеси експресія різних коннексинів змінюється. У перші 24–48 годин рівень Cx43 в кератиноцитах по краю рани знижується, а експресія Cx26 збільшується, так як клітини перетворюються на міграційний фенотип, використовуючи ламеллоподії для переміщення й закриття ранової поверхні [12].

A.S. Kirshenbaum et al. (2019) досліджували вплив незначної концентрації Cx43 у моделі ранової поверхні шкіри. Автори порівнювали фізіологічні та біологічні клітинні аспекти процесу репарації з використанням антисенсорного олігодезоксинуклеотиду. В результаті досліджень було показано блокування експресії Cx43 фібробластів у моделі ранового загоєння, що супроводжувалося прискоренням регенера-

ції зі збільшенням синтезу мРНК для ТФР-Р1 та колагену  $\alpha$ -1, зростанням загального вмісту колагену в рановій поверхні та призводило до прискорення ангиогенезу й формування грануляційної тканини, а також до більш інтенсивного диференціювання міофібробластів [20].

Таким чином, зменшення синтезу коннексину Cx43 при локальному застосуванні антисенсорного олігодезоксинуклеотиду сприяє прискоренню процесів міграції клітин та проліферації, зниженню інтенсивності запалення і, в цілому, дозволяє досягти більш швидких темпів репарації рани.

У дослідженнях M. Gadelkarim та ін. (2018) повідомляється про постійність експресії Cx43 у хронічних діабетичних та тривало незагойних виразках у людини. Згідно з їх результатами, в дермі та епідермісі, а також грануляційній тканині ран експресія Cx43 динамічно регулюється. Відсутність регуляції сприяє уповільненню процесу регенерації при цукровому діабеті [4].

G. Otero та ін. (2019) вивчали швидкість експресії коннексинів Cx26, Cx30 та Cx43 при ранах хронічних та загоєних прискорено – після трансплантації культури кератиноцитів. Ними показано зниження рівня експресії Cx43 по краю рани на початку процесу регенерації й після трансплантації культури кератиноцитів.

У ранах, що довго не гояться, Cx43 був присутній у всіх ділянках рани. Cx26/Cx30 були виявлені по всій рановій поверхні в більшості ран, що не гояться. Це дослідження підкреслює важливу роль регуляції експресії Cx43 у забезпеченні нормального процесу раннього загоєння на початковому етапі [24].

Таким чином, в останні десятиліття досягнуто значного прогресу в розумінні молекулярних механізмів основних фаз нормального та ускладненого ранового процесу. Новим кроком на шляху до ефективного вирішення соціально-значущої проблеми закриття великих ранових дефектів може бути подальше вивчення процесів прямої міжклітинної взаємодії та вибір білків коннексинів як індикаторів стану процесу загоєння й мішені для патогенетичного впливу.

Не дивлячись на безумовний прогрес у розробці нових та вдосконаленні існуючих методів лікування, перспектива поліпшення результатів лікування ран залишається актуальною. На сьогодні з усіх засобів регенеративної медицини у системному лікуванні ран застосовується лише специфічна й неспецифічна імунокоригуюча терапія. Таким чином, величезний арсенал засобів регенеративної медицини в лікуванні ран практично не застосовується, або застосовується не у повному обсязі.

В останні десятиліття в регенеративній медицині інтенсивно розвивається новий напря-



мок – застосування біопрепаратів із тканин і клітин фето-плацентарного комплексу [25]. Оскільки позитивний вплив клітинної терапії реалізується зокрема за рахунок комплексу біологічно активних речовин (БАР), стабільно високий інтерес до безклітинних стимуляторів регенеративно-пластичних процесів є закономірним [26]. Особливу увагу привертає сироватка кордової крові, яка є природним безклітинним стимулятором регенеративно-пластичних процесів. Її унікальний склад і властивості забезпечують стабільно високий інтерес як з боку дослідників, так і з боку практикуючих лікарів [27]. Важливо підкреслити, що в сироватці кордової крові всі компоненти знаходяться у фізіологічно збалансованому співвідношенні. Крім того, її БАР, ймовірно, знаходяться в оптимальному для прояву біологічних ефектів біохімічному оточенні [28, 29].

Лейкоконцентрат кордової крові людини (ЛККЛ) є універсальним джерелом для регенеративних і репаративних процесів в організмі. Він має високий проліферативно- диференціальний потенціал й утворює різні типи клітин організму. Розроблений спосіб ліофілізації лейкоконцентрату кордової крові людини включає охолодження зразка зі швидкістю 0,5 °С/хв. до низької температури й подальше висушування, яке проводять спочатку при -28°С протягом 10 годин, а далі при 15°С протягом 2 годин [30].

У вдосконаленому способі ліофілізації ЛККЛ охолодження проводять за допомогою кріопротектору 10,0 % гідроксіетилкрохмалю, який є природним, нетоксичним кріопротектором, а його використання для ліофілізації дає можливість підвищити вихід життєздатних клітин у порівнянні з прототипом на 4,0-5,0 % [31].

Аналіз літературних даних, присвячений розгляду сучасного стану питань різноманітних аспектів щодо розвитку патогенетичних змін у хворих із ГРДНГ нижніх кінцівок, показав наступне:

— по-перше, низка важливих питань залишається не до кінця розкритою, відсутні чіткі методичні підходи в залежності від патологічних зсувів й патохімічних процесів при ГРДНГ,

що відзеркалює протилежність існуючих публікацій відносно патогенезу у даній категорії й диктує необхідність їх подальшого опрацювання та вдосконалення;

— по-друге, в літературі недостатньо висвітлені питання сучасної доктрини комплексного лікування хворих із ГРДНГ з використанням сучасних кріотехнологій, а також їх обсяги та специфіка у пацієнтів даного профіля;

— й нарешті, не до кінця розробленою залишається проблема стандартизованої програми комплексного лікування хворих із ГРДНГ, яка обов'язково має враховувати особливості перебігу ранового процесу, а також сучасні погляди з позиції патогенетичної оцінки результатів лікування після використання різних мінінвазивних, в тому числі, кріотерапевтичних, утручань.

У літературі, що присвячена даній проблемі, ці питання відображені, на нашу думку, недостатньо повно, що стало приводом для проведення наступного літературного пошуку.

Підсумовуючи представлені в огляді літератури дані, можна констатувати інтерес дослідників до проблеми патогенезу й зазначити актуальність дослідження з метою наступних розробок щодо вдосконалення комплексного лікування пацієнтів із ГРДНГ.

Виходячи з численних даних літератури, слід зазначити, що кількість людей, які страждають на ГРДНГ, зростає. І хоча за останні роки накопичено чималий арсенал наукових даних щодо захворювань, які призводять до формування ГРДНГ, залишається низка питань, що потребують детального вивчення для створення сучасної картини патогенезу ГРДНГ – це, насамперед, етіологічні та патогенетичні фактори.

Вивчення взаємозв'язку імунологічних, біохімічних та структурно-метаболических маркерів буде сприяти розширенню уявлень про механізми перебігу ранового процесу у хворих із ГРДНГ, що, в свою чергу, дозволить проводити підбір адекватної комплексної лікувальної програми терапії та профілактичних заходів, які покращать прогноз захворювання та якість життя хворих із ГРДНГ.

#### ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. DeVito R, Shoukry S, Yglesias B, Fullmer R, Zarnoth B, Kerestes T. A case of simultaneous abdominal wall reconstruction and creation of diverting ostomy in a ventral hernia with loss of domain. *Int J Surg Case Rep.* 2020;76:361-363. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.10.012. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33074137.
2. Elseth A, Nunez Lopez O. *Wound Grafts.* 2020 Oct 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan—. PMID: 33232052.
3. Черняк ВА, Заруцький ЯЛ, Мішалов ВГ, Літвінова НЮ, Дибкалюк СВ, Король СО, Карпенко КК. Діагностика, лікування і контроль трофічних виразок нижніх кінцівок різного генезу. Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України. Київ, 2018. с. 399-400.
4. Gadelkarim M, Abushouk AI, Ghanem E, Namaad AM, Saad AM, delivery in diabetic wound healing. *Biomed Pharmacother.* 2018 Nov;107:625-633. doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.013. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30118878.



5. Demiralp B, Soltoff S, Koenig L. Hospital patients with severe wounds: early evidence on the impact of Medicare payment changes on treatment patterns and outcomes. *J Med Econ.* 2019 Mar;22(3):266-272. doi: 10.1080/13696998.2018.1559599. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30547697.
6. Atiakshin D, SamoiloVA V, Buchwalow I, Boecker W, et al. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochemistry and Cell Biology.* 2017;147(6):683-94.
7. Elieh Ali Komi D, Wuhr L, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Jun;58(3):342-365. doi: 10.1007/s12016-019-08769-2. PMID: 31828527
8. Mavrogonatos E, Konstantinou A, Kleetsas D. Long-term exposure to TNF-alpha leads human skin fibroblasts to a p38 MAPK- and ROS-mediated premature senescence. *Biogerontology.* 2018 Jul;19(3-4):237-249. doi: 10.1007/s10522-018-9753-9. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29582209.
9. Walls AF, Amalinei C. Detection of Mast Cells and Basophils by Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol.* 2020;2163:263-280. doi: 10.1007/978-1-0716-0696-4\_22. PMID: 32766983.
10. De Souza Junior DA, Collawn JF, Ferrario CM, et al. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *Circ. Res.* 2018;122:319-36.
11. Vicenti G, Bizzoca D, Caruso I, Nappi VS, Giancaspro G, Carrozzo M, Moretti B.J. New insights into the treatment of non-healing diabetic foot ulcers. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018 Nov-Dec;32(6 Suppl. 1):15-21. PMID: 30644276.
12. Caughey GH. Mast cell proteases as pharmacological targets / H. Caughey. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;778:44-55.
13. Schreier C, Rothmiller S, Scherer MA, Rummel C, Steinritz D, Thiermann H, Schmidt A. Mobilization of human mesenchymal stem cells through different cytokines and growth factors after their immobilization by sulfur mustard. *Toxicol Lett.* 2018 Sep 1;293:105-111. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.02.011. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29426001.
14. Ikuno T, Ito S, Inoue T. Human induced pluripotent stem cell-derived mast cells useful for in vitro mast cell activation assay exhibiting phenotypes and morphological characteristics of human mast cells. *J Toxicol Sci.* 2019;44(11):789-797. doi: 10.2131/jts.44.789. PMID: 31708535.
15. Valdes PJ, Dorosh J, Lin JC, Diaz MA. Vein Graft Stenosis. 2020 Oct 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 29763122.
16. Mukai K, Tsai M, Saito H, Gall SJ, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological Reviews.* 2018;282:121-50.
17. Atiakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA V, Tiemann M, et al. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem. Cell Biol.* 2018;149(5):461-77.
18. Dell'Italia LJ, Collawn JF, Ferrario CM. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *Circ. Res.* 2018;122:319-36.
19. Matsuno T, Toyoshima S, Sakamoto-Sasaki T, Kashiwakura JI, Matsuda A, Watanabe Y, Azuma H, Kawana K, Yamamoto T, Okayama Y. Characterization of human decidual mast cells and establishment of a culture system. *Allergol Int.* 2018 Sep;67S:S18-S24. doi: 10.1016/j.alit.2018.05.001. Epub 2018 May 18. PMID: 29784282
20. Kirshenbaum AS, Yin Y, Sundstrom JB, Bandara G, Metcalfe DD. Description and Characterization of a Novel Human Mast Cell Line for Scientific Study. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 6;20(22):5520. doi: 10.3390/ijms20225520. PMID: 31698677.
21. Jung SJ, Song H, Kim YY, Kim J, Kim S, Song YK, Soh KS. Distribution of Mast Cells and Locations, Depths, and Sizes of the Putative Acupoints CV 8 and KI 16. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:2953278. doi: 10.1155/2017/2953278. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28428803
22. Sławiński P, Radkowski M, Lewandowicz A, Targowski T. Mixed-etiology leg ulcers in a patient on long-term glucocorticoid therapy. *Reumatologia.* 2019;57(3):173-177. doi: 10.5114/reum.2019.86429. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31462834.
23. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front Immunol.* 2016;6(620):1-12.
24. Otero G, Agorio C, Sujanov A, Echarte L, Tchekmedyan A, Montelongo M, Menyau A, Rodriguez A, Diaz L, Rodriguez I, Tourico C. Autologous bone marrow-derived cells for venous leg ulcers treatment: a pilot study. *Cytotherapy.* 2019 Feb;21(2):189-199. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.01.002. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30700393 Clinical Trial.
25. Кірімов ВІ, Дрюк МФ, Барна ІЄ. Роль та місце аутогенних клітин кістково-мозкового та адипогенного походження у лікуванні трофічних виразок та хронічних ран. *Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України.* Київ, 2018. с. 427-428.
26. Літвінова НЮ, Черняк ВА, Кефелі-Яновська ОІ, Дубенко ДЄ. Трансплантація аутологічних стовбурових клітин, виділених із жирової тканини, в комплексному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок. *Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України.* Київ, 2018. с. 360.
27. Tuten A, Erman H, Korkmaz G, et al. Comparison of maternal and umbilical cord blood soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 levels in early- and late-onset preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;290(5):1007-13.
28. Ковалёв ГА, Ищенко ИО, Наумова ОВ, и др. Морфологическая характеристика дермы при лечении ран криоконсервированной сывороткой кордовой крови. *Вісник Української медичної стоматологічної академії.* Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015;15.3(51).2:212-17.
29. Tettelbach W, Cazzell S, Sigal F, Caporusso JM, et al. A multicentre prospective randomized controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (epicord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *Internat. Wound J.* 2019;16(1):122-30. - DOI 10.1111/iwj.
30. Гольцев АМ, Тараннік ГК, Гриша ІГ, Сокіл ЛВ, Бондарович МО, Останков МВ, Луценко ОД, Гольцев КА, Останкова ЛВ Спосіб ліофілізації лейкоконцентрату кордової крові людини Патент на корисну модель UA 113006, МПК А01N 1/02, Заявл. 06.06.2016, №201606081, Опубл. 10.01.2017, бюл. №1.
31. Гольцев АМ, Мосійчук ВВ, Гольцев КА, Тараннік ГК, Сокіл ЛВ, Останков МВ, Бондарович МО, Гриша ІГ, Чернишенко ЛГ. Спосіб ліофілізації лейкоконцентрату кордової крові людини. Патент України на корисну модель № 117780, МПК А01N 1/02, Заявл. 04.01.2017, № у 2017 00170, Публ. 10.07.2017, Бюл.№ 13, 2017.

## REFERENCES

- DeVito R, Shoukry S, Yglesias B, Fullmer R, Zarnoth B, Kerestes T. A case of simultaneous abdominal wall reconstruction and creation of diverting ostomy in a ventral hernia with loss of domain. *Int J Surg Case Rep.* 2020;76:361-363. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.10.012. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33074137.
- Elseth A, Nunez Lopez O. Wound Grafts. 2020 Oct 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan—. PMID: 33232052.
- Cherniak VA, Zarutskiy YaL, Mishalov VH, Litvinova NIu, Dybkaliuk SV, Korol SO, Karpenko KK. Diahnostyka, likuvannia i kontrol trofichnykh vyrazok nyzhnikh kintsivok riznoho henezu. *Zbirnyk naukovykh robot KhKhIV z'izdu khirurhiv Ukrainy.* Kyiv, 2018. s. 399-400 [In Ukr.].
- Gadelkarim M, Abushouk AI, Ghanem E, Hamaad AM, Saad AM, delivery in diabetic wound healing. *Biomed Pharmacother.* 2018 Nov;107:625-633. doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.013. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30118878.
- Demiralp B, Soltoff S, Koenig L. Hospital patients with severe wounds: early evidence on the impact of Medicare payment changes on treatment patterns and outcomes. *J Med Econ.* 2019 Mar;22(3):266-272. doi: 10.1080/13696998.2018.1559599. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30547697.
- Atiakshin D, SamoiloVA V, Buchwalow I, Boecker W, et al. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochemistry and Cell Biology.* 2017;147(6):683-94.
- Elieh Ali Komi D, Wüthrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Jun;58(3):342-365. doi: 10.1007/s12016-019-08769-2. PMID: 31828527
- Mavrogonatou E, Konstantinou A, Kletsas D. Long-term exposure to TNF-alpha leads human skin fibroblasts to a p38 MAPK- and ROS-mediated premature senescence. *Biogerontology.* 2018 Jul;19(3-4):237-249. doi: 10.1007/s10522-018-9753-9. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29582209.
- Walls AF, Amalinei C. Detection of Mast Cells and Basophils by Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol.* 2020;2163:263-280. doi: 10.1007/978-1-0716-0696-4\_22. PMID: 32766983.
- De Souza Junior DA, Collawn JF, Ferrario CM, et al. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *Circ. Res.* 2018;122:319-36.
- Vicenti G, Bizzoca D, Caruso I, Nappi VS, Giancaspro G, Carozzo M, Moretti B.J. New insights into the treatment of non-healing diabetic foot ulcers. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018 Nov-Dec;32(6 Suppl. 1):15-21. PMID: 30644276.
- Caughey GH. Mast cell proteases as pharmacological targets / H. Caughey. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;778:44-55.
- Schreier C, Rothmiller S, Scherer MA, Rummel C, Steinritz D, Thiermann H, Schmidt A. Mobilization of human mesenchymal stem cells through different cytokines and growth factors after their immobilization by sulfur mustard. *Toxicol Lett.* 2018 Sep 1;293:105-111. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.02.011. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29426001.
- Ikuno T, Ito S, Inoue T. Human induced pluripotent stem cell-derived mast cells useful for in vitro mast cell activation assay exhibiting phenotypes and morphological characteristics of human mast cells. *J Toxicol Sci.* 2019;44(11):789-797. doi: 10.2131/jts.44.789. PMID: 31708535.
- Valdes PJ, Dorosh J, Lin JC, Diaz MA. Vein Graft Stenosis. 2020 Oct 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan—. PMID: 29763122.
- Mukai K, Tsai M, Saito H, Gall SJ, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological Reviews.* 2018;282:121-50.
- Atiakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA V, Tiemann M, et al. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem. Cell Biol.* 2018;149(5):461-77.
- Dell'Italia LJ, Collawn JF, Ferrario CM. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *Circ. Res.* 2018;122:319-36.
- Matsuno T, Toyoshima S, Sakamoto-Sasaki T, Kashiwakura JI, Matsuda A, Watanabe Y, Azuma H, Kawana K, Yamamoto T, Okayama Y. Characterization of human decidual mast cells and establishment of a culture system. *Allergol Int.* 2018 Sep;67S:S18-S24. doi: 10.1016/j.alit.2018.05.001. Epub 2018 May 18. PMID: 29784282
- Kirshenbaum AS, Yin Y, Sundstrom JB, Bandara G, Metcalfe DD. Description and Characterization of a Novel Human Mast Cell Line for Scientific Study. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 6;20(22):5520. doi: 10.3390/ijms20225520. PMID: 31698677.
- Jung SJ, Song H, Kim YY, Kim J, Kim S, Song YK, Soh KS. Distribution of Mast Cells and Locations, Depths, and Sizes of the Putative Acupoints CV 8 and KI 16. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:2953278. doi: 10.1155/2017/2953278. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28428803
- Ślawiński P, Radkowski M, Lewandowicz A, Targowski T. Mixed-etiology leg ulcers in a patient on long-term glucocorticoid therapy. *Reumatologia.* 2019;57(3):173-177. doi: 10.5114/reum.2019.86429. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31462834.
- Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front Immunol.* 2016;6(620):1-12.
- Otero G, Agorio C, SujanoV A, Echarte L, Tchekmedyan A, Montelongo M, Menyua A, Rodriguez A, Diaz L, Rodriguez I, Tourico C. Autologous bone marrow-derived cells for venous leg ulcers treatment: a pilot study. *Cytotherapy.* 2019 Feb;21(2):189-199. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.01.002. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30700393 Clinical Trial.
- Kirimov VI, Driuk MF, Barna Iie. Rol ta mistse autohenykh klityn kistkovomozkovoho ta adipohennoho pokhodzhennia u likuvanni trofichnykh vyrazok ta khronichnykh ran. *Zbirnyk naukovykh robot KhKhIV z'izdu khirurhiv Ukrainy.* Kyiv, 2018. s. 427-428 [In Ukr.].
- Litvinova NIu, Cherniak VA, Kefeli-Yanovska OI, Dubenko DIe. Transplantatsia autolohichnykh stovburovykh klityn, vydilyenykh iz zhyrovoi tkanyny, v kompleksnomu likuvanni khronichnoi ishemii nyzhnikh kintsivok. *Zbirnyk naukovykh robot KhKhIV z'izdu khirurhiv Ukrainy.* Kyiv, 2018. s. 360 [In Ukr.].
- Tuten A, Erman H, Korkmaz G, et al. Comparison of maternal and umbilical cord blood soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 levels in early- and late-onset preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;290(5):1007-13.
- Kovalëv HA, Yshchenko YO, Naumova OV, y dr. Morfolohycheskaia kharakterystyka dermy pry lecheny ran kryokon-servyrovanoi sьvrorotkoi kordovoi krovy. *Visnyk Ukrain-skoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny.* 2015;15.3(51).2:212-17 [In Ukr.].
- Tettelbach W, Cazzell S, Sigal F, Caporusso JM, et al. A multicentre prospective randomized controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (epicord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *Internat. Wound J.* 2019;16(1):122-30. - DOI 10. 1111/iwj.
- Holtsev AM, Tarannik HK, Hrysha IH, Sokil LV, Bondarovykh MO, Ostankov MV, Lutsenko OD, Holtsev KA, Ostankova LV Sposib liofilizatsii leukokonsentratu kordovoi krovi liudyny Patent na korysnu model UA 113006, MPK A01N 1/02, Zaiavl. 06.06.2016, №201606081, Opubl. 10.01.2017, biul. №1 [In Ukr.].
- Holtsev AM, Mosiichuk VV, Holtsev KA, Tarannik HK, Sokil LV, Ostankov MV, Bondarovykh MO, Hrysha IH, Chernyshenko LH. Sposib liofilizatsii leukokonsentratu kordovoi krovi liudyny. Patent Ukrainy na korysnu model № 117780, MPK A01N 1/02, Zaiavl. 04.01.2017, № u 2017 00170, Publ. 10.07.2017, Biul.№ 13, 2017 [In Ukr.].





FEATURES OF THE  
PATHOGENESIS OF  
PUTUROUS WOUNDS  
OF THE LOWER  
EXTREMITIES, IT HAS  
TAKEN A LONG TIME  
TO BE HEALED

*K. A. Goltsev,  
I. A. Kryvoruchko,  
V. M. Cheverda*

**Summary.** The article deals with the current state of the features of the pathogenesis of purulent wounds of the lower extremities that do not heal for a long time. According to the studied literature sources of domestic and foreign authors, to reveal the mechanisms of matrix synthesis and the remodeling phase, the role of cytokines in the inflammatory response, as well as the participation of nitric oxide in the reaction with hydroxyl free radicals with the formation of peroxide nitrate - a reactogenic free radical capable of tissue destruction and induction apoptosis

The conclusion states that it is possible to state the interest of researchers in the problem of pathogenesis and to point out the relevance of the study for the purpose of further developments regarding the improvement of complex treatment of patients with GRT of the lower extremities.

**Key words:** *purulent wounds of the lower extremities that do not heal for a long time, pathogenesis, matrix synthesis, remodeling phase, cytokines, nitric oxide, tissue destruction, apoptosis.*