

РАССТРОЙСТВА ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены данные о системных и локальных факторах, обуславливающих различные расстройства раневого заживления. Использование этих данных может способствовать улучшению результатов лечения пациентов с расстройствами раневого заживления.

Ключевые слова: рана, заживление, расстройства.

Понимание различия между осложненным и не осложненным течением процесса раневого заживления менялось на протяжении столетий. Вплоть до начала XIX века в медицинской литературе практически не было сообщений о заживлении ран первичным натяжением. И, одновременно, имелось множество описаний процесса «нормального» раневого заживления сопровождающегося нагноением, медленной эпителизацией и развитием контрактур. Практически только в последние 100-120 лет хирурги начали наблюдать заживление ран *per primam intentionem* [8]. К настоящему времени установлено два вида расстройств заживления ран: 1) торможение процесса раневого заживления; и 2) чрезмерная репарация, характеризующаяся образованием гипертрофического рубца и келоида [7].

Торможение процесса раневого заживления

Торможение фазы воспаления. Наиболее часто встречающиеся расстройства раневого заживления касаются фазы воспаления. Функциональная несостоятельность клеточного пула, обеспечивающего нормальное течение фазы воспаления, в большинстве случаев связана с патологией системы комплемента, расстройствами хемотаксиса, стероидиндуцированными расстройствами и сахарным диабетом. Одна из самых частых причин торможения фазы воспаления - это назначение пациентам противовоспалительных стероидов. Стероиды резко угнетают фазу воспаления что, в свою очередь значительно нарушает фиброплазию и ангиогенез. Следует отметить, что стероиды не ингибируют процессы репарации, если они назначены после того, как фаза воспаления уже развилась, примерно, после четвертых суток после нанесения раны [25]. Местное и системное применение витамина А восстанавливает функциональную активность макрофагов в фазе воспаления в результате чего, в последующем, наблюдается нормальная фиброплазия и ангиогенез [9].

В других случаях расстройства фазы воспаления может наблюдаться нарушение функции лейкоцитов. Обычно это транзиторные расстройства, многие из которых восстанавливаются коррекцией нутритивной поддержки, либо после прекращения назначения химиотерапевтических препаратов и супрессоров клеток костного мозга. В таких случаях хирург должен решить, что более выгодно - раневая репарация или эффект назначенных медикаментов. Ряд лекарственных препаратов, влияющих на процесс раневого заживления, представлен в таблице 1 [8].

Таблица 1

Препарат	Эффект
Противовоспалительные стероиды	Замедляют фазу воспаления, подавляют синтез протеинов, подавляют контракцию, эпителизацию
Анаболические стероиды	Восстанавливают репарацию, нарушенную противовоспалительными стероидами, ускоряют отложение коллагена
Антикоагулянты	Повышают кровоточивость (формирование гематом)
Аспирин	Подавляет воспалительную реакцию
β -аминопроприонитрил (BAPN)	Препятствует формированию поперечных связей коллагеновых молекул
Химиотерапевтические препараты	Задерживают клеточную репликацию; подавляют воспалительные реакции; подавляют синтез протеинов
Колхицин	Замедляет клеточную репликацию; подавляет транспорт коллагена и раневую контракцию
Дифенилгидантрон	Способствует образованию гипертрофического рубца; может стимулировать как коллагеновый синтез так и коллагенолизис
Кислород	Способствует ускорению эпителизации и синтезу коллагена; дефицит кислорода замедляет оба процесса
Пеницилламин	Препятствует образованию поперечных связей в молекулах коллагена
Пенициллин	Способствует освобождению пеницилламина
Радиационное излучение	Подавляет клеточную репликацию; нарушает кровообращение вследствие развития эндартериита
Половые гормоны, антифертильные препараты	Вариабельный эффект: некоторое ингибирование ангиогенеза
Витамин А	Восстанавливает процессы воспаления, замедленные стероидными гормонами
Цинк	Недостаточность может замедлять синтез коллагена и эпителизацию

Лекарственные препараты, влияющие на процесс раневого заживления

Расстройства коллагенового синтеза

Цинга является классической патологией, при которой нарушается процесс раневого заживления. При этом развиваются специфические нарушения коллагенового синтеза вследствие недостатка аскорбиновой кислоты, требуемой для переноса кислорода в молекуле коллагена для гидроксирования пролина и лизина - реакции необходимой для секреции молекул коллагена из клеток и последующей полимеризации коллагена. Раны при цинге хрупкие, легко возникает их несостоятельность. Назначение витамина С восстанавливает процесс раневого заживления до нормального уровня в течение короткого периода времени, преимущественно вследствие аккумуляции предшественников коллагена [30].

Недостаточность белка приводит к нарушению отложения коллагена. Аминокислоты метионин и лизин особенно важны для коллагенового синтеза. Тем не менее, это состояние трудно излечить назначением только нескольких аминокислот для этого требуется обеспечение полноценного питания [6].

Недостаточность кислорода приводит к нарушению ряда важных реакций процесса репарации. Одно из таких нарушений - патология коллагенового синтеза. Недостаток кислорода также приводит к снижению толерантности тканей к инфекции. Очевидно, это один из наиболее часто встречающихся «нутриентных» дефицитов у хирургических пациентов, так как у большинства из них нередко наблюдаются гипоксические состояния. Однако обеспечение кислородом может быть эффективным

только в том случае, если в достаточной мере восполнен объем циркулирующей крови - чтобы переход кислорода в ткани раны не ингибировался вазоконстрикцией. Точные измерения степени гипоксии, при которой наблюдается ингибирование процессов раневой репарации, не производились. Однако, в экспериментальных исследованиях на животных установлено, что уровень коллагенового синтеза и прироста прочности раны возрастают примерно на 50% при увеличении P_{aO_2} с 80 до 200 мм рт. ст. В то же время установлено, что гипероксия не приводит к ускорению процесса регенерации [7].

Латиризм - состояние, развивающееся вследствие приема внутрь - аминопроприонитрила, препарата который взаимодействует с конденсатами смежных лизину молекул в коллагеновых мономерах и предотвращает формирование ковалентных связей между молекулами. Лизин-лизин связи ответственны за прочность коллагеновых фибрилл. У животных больных латиризмом развивается расхождение ран, аневризмы, хромота и вывих хрусталика. Латиризм развивается вследствие расстройств функционирования ряда энзимных систем, которые препятствуют полимеризации коллагена, в частности вследствие дефицита лизилгидроксилазы. В этих условиях наблюдается образование «мягкого коллагена» и замедленная раневая репарация. Дефект поперечных связей в данном случае аналогичен такому же дефекту вследствие действия пеницилламина или дефицита меди [20]. Эти данные позволили объяснить изменения нескольких видов патологии соединительной ткани, описанные E. Ehlers и F. Danlos в 1899 г. В таблице 2 представлены типы синдрома Ehlers-Danlos [8].

Таблица 2

Тип	Проявления	Генетические расстройства	Дефект
I тяжелый	Классические проявления, все тяжело выраженные	Аутосомно-доминантные	Не известен
II не выраженный	Классические проявления, мало выражены	Аутосомно-доминантный	Не известен
III доброкачественный гипермобильный	Генерализованная суставная гипермобильность без скелетных деформаций; кожные проявления минимальны	Аутосомно-доминантный	Не известен
IV экхимотический, артериальный	Склонность к кровоподтекам, тонкая кожа, разрывы кишечника и крупных артерий	Не известны	Дефект синтеза коллагена III типа
УХ-связанный	Эластичная кожа, гипермобильность суставов минимальная, кожа крупкая, склонность к кровоподтекам переменная	Х-связанный рецессивный	Не известен
VI глазной	Выраженный сколиоз; кожные проявления умеренные, слепота из-за отслойки сетчатки или разрыва глазного яблока	Аутосомно-рецессивный	Дефицит лизилгидроксилазы
VII arthrochhalasis multiplex congenita, dermatospraxia	Низкий рост, гипермобильность суставов с врожденными вывихами; значительная эластичность кожи и склонность к кровоподтекам	Аутосомно-рецессивный	Дефицит про-коллагеновых пептидаз

Типы синдрома Ehlers-Danlos

Хотя синдром Ehlers-Danlos встречается относительно редко, знание данной патологии необходимо для хирурга. Многие из пациентов с этим синдромом имеют предпосылки для развития рецидива грыж в послеоперационном периоде [17]. Однако

необходимо иметь в виду, что грыжесечения без опасений можно производить пациентам с синдромом Ehlers-Danlos II и III типов. В то же время, успех редко достижим при операциях на артериях у больных с IV типом синдрома. Особенно тяжела для лечения форма синдрома «мягкого коллагена». При операциях у таких пациентов необходимо укреплять линию швов прокладками из ткани типа Marlex или Teflon.

Специфические заболевания с расстройствами репарации

Расстройства заживления ран нередко развиваются при уремии, печеночной недостаточности, желтухе и диабете. Механизм этих расстройств репарации до конца не выяснен [2,7,10].

Уремия Раны у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которым своевременно проводится гемодиализ, заживают значительно лучше, чем у больных длительное время остающихся без гемодиализа.

Желтуха. При механической желтухе раневое заживление может нарушаться, однако может и не быть отклонений от нормального заживления.

Печеночная недостаточность. Печеночная недостаточность может быть причиной нарушений заживления ран. Клинические наблюдения, не подтвержденные экспериментальными данными, свидетельствуют о том, что в ряде случаев данные нарушения могут быть нивелированы диетотерапией.

Сахарный диабет. Плохо корригируемые расстройства углеводного обмена приводят к нарушению процесса раневого заживления и снижению толерантности к инфекции [13]. Лейкоциты у пациентов с диабетом имеют сниженную миграционную способность, а гипергликемия ингибирует фагоцитоз бактерий [28,34]. Пациенты с диабетом могут иметь расстройства раневого заживления обусловленные также нейропатией [21]. Атеросклероз, часто встречающийся при диабете, способствует снижению перфузии, особенно нижних конечностей.

Синдром Marfan. При выраженных проявлениях данного генетически обусловленного синдрома наблюдаются слабый связочный аппарат, расслаивающие аневризмы сосудов, вывих хрусталика, воронкообразная грудь и сколиоз [18]. Хирургическое лечение расслаивающей аневризмы очень трудно, так как соединительная ткань мягкая в связи с чем возникают большие трудности при наложении швов. Тем не менее, хирургическая коррекция аневризм и грыж у подобных пациентов возможна.

Болезнь «резинового человека». Основной дефект заключается в повышенной эластичности тканей. Кожа при данной наследственной патологии толстая, легко растягивается и висит складками. При гистологическом исследовании кожи обнаруживается фрагментация эластических фибрилл. Биохимическая основа патологических процессов до конца не выяснена. У пациентов часто встречаются грыжи особенно вентральные, релаксация тазовых органов у женщин, хриплый голос, вывихи в суставах и заболевания межпозвоночных дисков. Хирургическое лечение с укреплением линии швов операционной раны обычно бывает успешным [5].

Системные факторы могут вызывать у пациентов выраженные расстройства раневого заживления, однако хирургу в своей практике чаще приходится иметь дело с локальными факторами.

Оксигенация раны. Т.К. Hunt [7] показал важное значение оксигенации для успешного заживления раны. Рана на лице заживает быстрее раны дистального отдела нижней конечности вследствие лучшего кровоснабжения [3,29,32]. Другой причиной,

оказывающей большое влияние на раневое заживление, является техника ушивания раны. Вертикальные матрасные швы вызывают наибольшую ишемию ткани в ране по сравнению с непрерывным и отдельными узловыми швами.

Травма. Исследования показывают важную роль агрегации форменных элементов крови и микроциркуляции при травме, оказывающих существенное влияние на доставку кислорода в ткани, что в свою очередь влияет на раневое заживление [8,10].

Денервация. У половины денервированных животных развивается изъязвление кожи, хотя механические свойства заживающих ран, эпителизация и контракция нормальные [33]. Коллагеназная активность в денервированных участках кожи некротических язв чрезвычайно высока, причем даже короткие периоды ишемии могут способствовать значительному повышению уровней этих энзимов. Возрастание коллагеназной активности наблюдается при посттравматических невритах. Так, при нарушении целостности локтевого нерва, коллагеназная активность возрастает в коже IV и V пальцев по сравнению с другими пальцами, иннервируемыми не поврежденными нервами [7].

Бактерии. Хирург практически всегда имеет дело с контаминированными ранами. Критическим уровнем численности бактерий в ране для большинства микроорганизмов, является 10⁵ бактерий в

1 г ткани [26]. Если количество бактерий в ране ниже этого уровня (за исключением α -гемолитических стрептококков), как правило имеет место нормальное раневое заживление [16]. Если же содержание бактерий превышает этот уровень, наблюдается расстройство процесса раневого заживления [25]. Ингибирование процесса заживления при высоком содержании бактерий в ране происходит вследствие активности бактериальных протеаз. Это может быть также обусловлено наличием факторов вирулентности, выделяемых специфическими видами микробов, которые блокируют раневое заживление [11,16]. Определенную роль играет специфика самой раны, обусловленная ее видом, локализацией, возрастом пациентом и др. [25]. Степень бактериальной загрязненности раны может быть определена бактериологически, однако предположить уровень контаминации раны можно на основании анамнестических и клинических данных.

Чрезмерная выраженность репарации процесса раневого заживления

Гипертрофическое рубцевание и келоидообразование. Эти отклонения характеризуются чрезмерным отложением коллагена, либо выраженной продукцией коллагена, протеогликанов и фибронектина, а также нарушением процесса деградации коллагенового и структурного матрикса [14]. Расстройства при данной патологии связаны с ненормальной персистенцией воспаления. Установлено, что во всех гипертрофических рубцах содержатся фокусы воспаления и васкуляризации. Коллаген откладывается вокруг этих очагов виде спиралей и узлов. Почти все гипертрофические рубцы кажутся воспаленными в течение ранней фазы рубцевания. Степень гипертрофического рубцевания зависит от длительности времени в течение которого в ране сохраняется фаза воспаления. Многие из них рассасываются через 6 мес-1,5 года, причем этому процессу всегда предшествует исчезновение характерной гиперемии [12]. Гипертрофический рубец характеризуется увеличением размеров рубцовой ткани, зудом и отечностью которые, однако не распространяются за границы первичной раны. В противоположность гипертрофическому рубцу келоиды характеризуются экспансией за пределы раневых краев и проникают в нормальную

кожу. Келоиды обычно не подвергаются спонтанной регрессии и часто рефрактерны к общепринятым лечебным методам. Гистологически, келоиды и гипертрофические рубцы неразличимы и характеризуются скоплениями гиалинизированного коллагена организуемого в узелки. Келоиды часто наблюдаются у пациентов в возрасте между 10 и 30 годами жизни. Келоид часто размягчается и уплощается с возрастом и наступлением менопаузы [1].

Е.А. Deitch et al. показали, что если длительность фазы воспаления в открытой ране сохраняется более 21 сут, то имеется высокая степень вероятности гипертрофического рубцевания [10]. Повышенное натяжение швов при ушивании раны, повреждая внутриклеточный цитоскелет фибробластов приводит к возрастанию генной транскрипции тромбоцитарного фактора роста (TGF- β), других матриксных протеинов и цитокинов и, таким образом, может формироваться ненормальный матрикс, способствующий образованию гипертрофического рубца. По имеющимся данным, ни человеческий лейкоцитарный антиген А (HLA-A), ни связанные с полом признаки не могут быть использованы для определения степени риска развития этих проблемных рубцов.

В общем, гипертрофические рубцы постепенно спонтанно регрессируют и положительно отвечают на различные виды проводимого лечения. Возможно именно потому, что здесь имеет место персистирующий воспалительный процесс, эффективным лечебным мероприятием является введение стероидных гормонов. Терапевтические мероприятия обычно включают использование локального давления, силиконового геля и местное введение стероидов вместе с хирургическим вмешательством либо без него [1].

Предполагается, что использование повышенного давления создает гипоксические условия, что может уменьшить пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [19]. Данный метод лечения также уменьшает концентрацию тучных клеток в рубце, посредством чего снижается концентрация гистамина в ткани. При применении силиконового геля уменьшение гипертрофического рубца происходит вследствие ряда механизмов, включающих повышенное давление, прямое действие силикона и раневую гидратацию [22].

Местное введение стероидов также эффективно и что наиболее вероятно, оказывает эффект путем снижения экспрессии ряда генов, которые кодируют протеины матрикса и факторы роста, такие как TGF- β и ингибиторы коллагеназной активности, такие как 2-макроглобулин [8]. Локальное введение блокатора кальция (verapamil) уменьшает образование ненормального рубца, главным образом за счет воздействия на внутриклеточный метаболизм кальция, что индуцирует транскрипцию гена коллагеназы [15,23]. Хирургическое иссечение рубца без местного введения стероида, приводит к рецидивам, частота которых достигает 80%.

Современная теория объясняет образование гипертрофических рубцов снижением количества декорина - протеогликана небольшого веса, присутствующего в концентрации 25% от его содержания в нормальной коже. Точная роль декорина неизвестна, однако считается, что он является эндогенным антагонистом TGF- β в интрацеллюлярном матриксе. Тучные клетки, присутствующие в чрезмерном количестве в гипертрофических рубцах также вносят вклад в процесс рубцевания, инициируя чрезмерное образование коллагена вследствие секреции гистамина, который способствует вазодилатации и поступлению протеинов плазмы в экстрацеллюлярное пространство. Фибробласты гипертрофических рубцов содержат

коллагеназы, обладающие сниженной экспрессией, что приводит к уменьшению деградации коллагена и ремоделирования рубцовой ткани [4,12].

Кроме того, в фибробластах при гипертрофическом рубцевании наблюдается нарушение синтеза окиси азота. Окись азота может ингибировать раневое заживление в результате антимикробного эффекта, а также вследствие регуляции активности коллагеназы. Фибробласты, полученные из гипертрофических рубцов имеют более высокие концентрации мРНК для TGF- и секретируют более зрелый протеин чем фибробласты нормальной кожи. Исследования показали, что фибробласты из келоидов продуцируют сниженные количества TGF- 3 в сравнении с продукцией фибробластов нормальной раны [27].

Фибробласты келоида содержат относительно большие количества изоформ TGF- 1 и TGF- 2 которые, как считается, способствуют увеличению отложения экстрацеллюлярного матрикса частично путем снижения регуляции экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) и увеличения продукции тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР) [24,35]. Существует мнение, что фибробласты келоида не поддаются регуляции генов, необходимой для апоптоза, что приводит к увеличению длительности жизни клеток и чрезмерному формированию матрикса в течение патологического раневого заживления [31,33].

Таким образом, расстройства процесса раневого заживления могут быть обусловлены различными факторами. Чаще наблюдаются расстройства, связанные с локальными причинами (ишемия, травма, нарушения иннервации, инфекция). Данная группа расстройств во многих случаях подлежит коррекции. Отрицательные последствия системных факторов приобретенного характера на раневое заживление - действие медикаментов, уремии, желтухи, печеночной недостаточности, сахарного диабета также могут быть уменьшены. В то же время воздействовать на нарушения раневого заживления, наблюдающиеся при врожденной патологии - синдромах Ehlers-Danlos, Morfan, болезни «резинового человека» в настоящее время сложно.

Имеющиеся успехи в понимании патогенеза развития чрезмерно выраженной раневой репарации - гипертрофического рубцевания и келоидообразования позволяют надеяться на успех в лечении данной патологии. Знание причин, вызывающих расстройства раневого заживления позволяет хирургу своевременно предпринять меры по устранению отрицательных последствий этих воздействий.

Литература

1. Alster, T. S. Treatment of scars: a review / T. S. Alster, T. B. West // Ann. Plast. Surg. 1997. Vol. 39. P. 418-432.
2. Bayer, I. Jaundice and wound healing: an experimental study / I. Bayer, H. Ellis // Br. J. Surg. 1976. Vol. 65. P. 521.
3. Burton, C. S. Venous ulcers / C. S. Burton // Am. J. Surg. 1994. Vol. 167, № 1A (Suppl.). S. 37-41.
4. Ghahary, A. Collagenase production is lower in post-burn hypertrophic scar fibroblasts than in normal fibroblasts and is reduced by insulin-like growth factor-1 / A. Ghahary [et al.] // J. Invest. Dermatol. 1996. Vol. 106. P. 476-481.
5. Gorlin, R. J. Cutis laxa syndrome (generalized elastolysis) / R. J. Gorlin, H. Sedano // Mod. Med. 1971. Vol. 124. P. 254-262.

6. Grant, M. E. The biosynthesis of collagen / M. E. Grant, D. J. Prockop // N. Engl. J. Med. 1972. Vol. 286. P. 194.
7. Hunt, T. K. Fundamentals of wound management / T. K. Hunt, J. E. Dunphy. New-York, Appleton-Century-Crofts, 1979.
8. Hunt, T. K. Disorders of wound healing / T. K. Hunt // World J. Surg. 1980. Vol. 4. P. 271-277.
9. Hunt, T. K. Physiology of wound healing / T. K. Hunt // Ann. Emerg. Med. 1988. Vol. 17. P. 1265-1273.
10. Hunt, T. K. Basic principles of wound healing / T. K. Hunt // J. Trauma. 1990. Vol. 30. S. 122.
11. Kerstein, M. Wound infection: assessment and management / M. Kerstein // Wounds. 1996. Vol. 8. P. 141-144.
12. Ketchum, L. D. Hypertrophic scars and keloids / L. D. Ketchum, I. K. Cohen, F. W. Master // Plast. Reconstr. Surg. 1974. Vol. 53. P. 140.
13. Laing, P. Diabetic foot ulcers / P. Laing // Am. J. Surg. 1994. Vol. 167, № 1A (Suppl). S. 31-36.
14. Larson, D. L. Mechanisms of hypertrophic scar and contracture formation in burns / D. L. Larson [et al.] // Burns. 1975. Vol. 1. P. 119.
15. Lee, R. C. The response, of burn scars to intralesional verapamil: report of five cases / R. C. Lee, H. Doong, A. F. Jellema // Arch. Surg. 1994. Vol. 129. P. 107-111.
16. Mertz, P. M. Wound healing microbiology / P. M. Mertz, L. G. Ovington // Dermatol. Clin. 1993. Vol. 11, № 4. P. 739-747.
17. McEntyre, R. L. Surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome in children / R. L. McEntyre, J. G. Raffensperger // J. Pediatr. Surg. 1977. Vol. 12. P. 531.
18. McKusick, V. A. Heritable Disorders of Connective Tissue / V. A. McKusick. 4th ed. St. Louis, C.V., Mosby, 1972.
19. Miro, D. Wound breaking strength and healing after suturing noninjured tissues / D. Miro, M. V. Julia, A. Sitges-Serra // J. Am. Coll. Surg. 1995. Vol. 180, № 6. P. 659-665.
20. Nimni, M. E. Collagen: its structure and function in normal and pathological connective tissues / M. E. Nimni // Semin. Arth. Rheum. 1974. Vol. 4. P. 95.
21. Pierre, E. J. Effects of insulin on wound healing / E. J. Pierre [et al.] // J. Trauma. 1998. Vol. 44, № 2. P. 342-345.
22. Polk, H. C. Factors influencing the risk of infection after trauma / H. C. Polk // Am. J. Surg. 1993. Vol. 165, № 2 A (Suppl.). P. 2-7.
23. van Rijswijk, L. Full-thickness pressure ulcers: patient and wound healing characteristics / L. van Rijswijk // Decubitus. 1993. Vol. 6. P. 16-21.
24. Robbins, D. Comparison of matrix metalloproteinase-2 levels in keloid and non-keloid tissue. Proceedings of the Plastic Surgery Research Council, 43-rd annual meeting. Loma Linda / D. Robbins, R. Hollins, T. Baxter. 1998. P. 35.
25. Robson, M. C. Disturbances of wound healing / M. C. Robson // Ann. Emerg. Med. 1988. Vol. 17. P. 1274-1278.
26. 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.
27. Shah, M. Control of scarring in adult wounds by neutralizing antibody to transforming growth factor- β / M. Shah, D.M. Foreman, M.W.F. Ferguson // Lancet. 1992. Vol. 339. P. 213-214.

28. Smith, A. J. Soft tissue infections and the diabetic foot / A. J. Smith, T. Daniels, J.M.A. Bohnen // *Am. J. Surg.* 1996. Vol. 172. Suppl. 6A. S. 7-12.
29. Stacey, M. C. Measurement of the healing of venous ulcers / M. C. Stacey [et al.] // *Aust. N.Z. J. Surg.* 1991. Vol. 61. P. 844-848.
30. Sasaki, G. H. Wound healing / G. H. Sasaki // *Surg. Int.* 1989. Vol. 4. P. 1543-1550.
31. Sayah, N. Absence of apoptosis accounts for aberrant cellular growth in keloids. Proceedings of the Plastic Surgery Research Council, 43-rd annual meeting / N. Sayah [et al.], Loma Linda. 1998. P. 42.
32. Saydak, S. J. A pilot test of two methods for the treatment of pressure ulcers / S. J. Saydak // *J. Enterostomal Therapy.* 1990. Vol. 17. P. 139-142.
33. Stadelmann, W. K. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds / W. K. Stadelmann, A. G. Digenis, G. R. Tobin // *Am. J. Surg.* 1998. Vol. 176. Suppl. 2A. S. 26-38.
34. Wieman, T. J. Management of diabetic midfoot ulcers / T. J. Wieman, G. D. Griffiths, H. C. Polk // *Ann. Surg.* 1992. Vol. 215. P. 627-632.
35. Varedi, M. Alteration in cell morphology triggers transforming growth factor-beta-1, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases-I expression in normal and hypertrophic scar fibroblasts / M. Varedi [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* 1995. Vol. 104. P. 118-123.