

О.А. Жернов¹, О.Р. Фейта¹, Л.С. Сочієнкова²

Розширення тканин як стимулятор ангіогенезу

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
²КНП «Київська міська клінічна лікарня № 2», Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2023.4(81):102-107; doi 10.15574/PS.2023.81.102

For citation: Zhernov OA, Feyta OR, Sochienkova LS. (2023). Tissue expansion as a stimulator of angiogenesis. Paediatric Surgery (Ukraine). 4(81): 102-107. doi: 10.15574/PS.2023.81.102.

Ангіогенез – це процес утворення нових судин у тканинах і органах за участі багатьох факторів. На ангіогенез можуть впливати різноманітні фактори, такі як механічне розтягування тканин, гіпоксія, інфекція, запалення тощо. Розуміння цих механізмів може мати важливе значення для розроблення нових підходів до лікування різних захворювань, пов'язаних із порушенням ангіогенезу. Процес ангіогенезу відіграє важливу роль у різних фізіологічних і патологічних станах, таких як зцілення ран, регенерація тканин, розвиток пухлин та інші. Регулювання ангіогенезу може бути використане для лікування хвороб, пов'язаних із нестачею кровообігу. Знання про ангіогенез також можуть бути корисними в плануванні та проведенні операцій, для підвищення ефективності операції, що може допомогти значно зменшити ризик ускладнень та уникнути повторного втручання.

Мета – провести пошук і аналіз останніх публікацій для визначення тенденції розвитку напрямів впливу на ріст судин.

Пошук публікацій здійснено у загально відомих світових наукометричних базах даних, діапазон яких охоплював понад 10 років. Знайдено та проаналізовано опубліковані результати багаторічних досліджень, фактори та методи впливу на ангіогенез.

На сьогодні питання впливу на ангіогенез залишаються відкритими, що викликає потребу подальшого дослідження та вивчення нових методів і удосконалення існуючих, оскільки знання про механізми ангіогенезу можуть допомогти розробити нові методи лікування й профілактики різних захворювань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ангіогенез, фактори росту судин, ендотелій, розширення тканин.

Tissue expansion as a stimulator of angiogenesis

O.A. Zhernov¹, O.R. Feyta², L.S. Sochienkova³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²KNP «Kyiv Municipal Clinical Hospital No 2», Ukraine

Angiogenesis is the process of formation of new blood vessels in tissues and organs, which occurs with the participation of many factors. Angiogenesis can be influenced by various factors, such as mechanical tissue stretching, hypoxia, infections, inflammation, and others. Understanding these mechanisms can be important for the development of new approaches to the treatment of various diseases associated with angiogenesis disorders. The process of angiogenesis plays an important role in various physiological and pathological conditions, such as wound healing, tissue regeneration, tumor development, and others. Regulation of angiogenesis can be used for the treatment of diseases associated with a lack of blood circulation. Knowledge about angiogenesis can also be useful for planning and conducting surgery, to increase the efficiency of the surgery, which can help significantly reduce the risk of complications, and avoid repeated interventions.

Purpose – to search and analyze the recent publications to identify trends in the direction of influence on vascular growth.

The search for publications was carried out in well-known global scientometric databases, the range of which spanned more than 10 years. Published results of many years of research, factors and methods of influence on angiogenesis were found and analyzed.

To date, the questions of the impact on angiogenesis remain open, which calls for further research and study of new methods and improvement of existing ones, since knowledge about the mechanisms of angiogenesis can help to develop new methods of treatment and prevention of various diseases.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: angiogenesis, vascular growth factors, endothelium, tissue expansion.

Що таке ангіогенез та чому практикуючому лікарю допоможуть знання про цей процес?

Ангіогенез – процес утворення нових судин з існуючих шляхом проростання, розгалуження і формування анастомозів, який відбувається протягом усього життя [33].

Деякі захворювання пов'язані з порушенням процесів ангіогенезу. Знання про ангіогенез допоможе розуміти механізми розвитку цих хвороб і розробляти ефективні методи їхнього лікування. Регулювання ангіогенезу може бути використане для лікування станів, пов'язаних із нестачею кровообігу. Стимулювання ангіогенезу може допомогти росту нових кровоносних судин, що поліпшить кровообіг і зменшить ризик ускладнень [4]. Знання про ангіогенез також є корисними для планування і проведення операцій. У плануванні видалення пухлини можна враховувати величину та характер ангіогенезу для підвищення ефективності операції та запобігання повторному росту пухлини [9]. Знання про механізми ангіогенезу є особливо важливими для пластичних хірургів, які здійснюють відновлювальні операції на тканинах, що потребують росту нових кровоносних судин, для закриття масивних дефектів тканин [15].

Мета дослідження – провести пошук і аналіз існуючих публікацій для визначення тенденції розвитку напрямів впливу на ріст судин.

Розширення м'яких тканин є одним із найважливіших і поширених методів у пластичній хірургії, який може забезпечити велику кількість додаткової тканини шкіри однакового кольору, текстури й товщини для різних цілей [21]. Під час цієї процедури під шкіру імплантують надувний силіконовий експандер. Завдяки регулярним ін'єкціям фізіологічного розчину розширювач, що поступово збільшується, напружує шкіру та постійно сприяє росту клітин і шкіри. Механічна стимуляція розтягування є домінуючим фактором для індукції розширеного біологічного росту шкіри під час розширення тканини. На сьогодні розширення м'яких тканин шкіри широко використовується у дорослих та дітей за різних станів, таких як реконструкція грудей, реконструкція вуха, опікові деформації, кісткова пластика, видалення гігантських вроджених меланоцитарних невусів, для реконструкції вроджених дефектів та для видалення рубців [1,2,12,22,29].

Під час розширення м'яких тканин шкіри відбуваються зміни в епідермісі, дермі, жировій тканині, м'язах, кровоносних судинах і допоміжних структурах шкіри в місці розширення. В епідермісі товщина і щільність клітин збільшуються, і ак-

тивується мітотична активність кератиноцитів [31]. У дермі товщина стає меншою, щільність колагену збільшується, а колагенові волокна розтягуються, переважно паралельно поверхні експандера. Частина колагенових волокон розривається і розташовується безладно, кількість активних фібробластів також збільшується [19]. Трансмісійна електронна мікроскопія показує, що ядерні мембрани клітин в епідермісі та дермі згорнуті, а кількість органел збільшується, що вказує на активну проліферацію [19,31]. Зменшується товщина підшкірної жирової клітковини, а на периферії м'язових волокон спостерігається значна кількість мітохондрій різної форми та розміру. М'язи після розширення стоншуються. Фібозна капсула, що переважно складається з колагенів і фібробластів, розташована під м'язом і укладена навколо тканного розширювача [31]. Збільшується щільність кровоносних судин у розширеній шкірі [6].

Однією з причин збільшення неоваскуляризації та ангіогенезу внаслідок експресії ендотеліального судинного фактора росту судин є постійна гіпоксія, спричинена тиском балона. За даними капіляроскопії, унаслідок розширення судинного артеріовенозного сплетення збільшується довжина судин до 140% протягом 4 діб за відсутності ознак утворення мікротромбозів. Це свідчить про проліферацію гладком'язових клітин у субендотеліальному шарі та регенерацію ендотеліальних клітин (ЕК) [23].

На ангіогенез можуть впливати різноманітні фактори, такі як механічне розтягування тканин [8], взаємодія з матриксом, гіпоксія, інфекція та запалення [17]. Імунні клітини, які мобілізуються до місця пошкодження, включають нейтрофільні гранулоцити, макрофаги та Т-клітини [20,24]. Нейтрофільні гранулоцити спостерігаються в тканинах протягом 6–12 год після травми, тоді як макрофаги, що являють собою найчисленнішу популяцію серед активованих імунних клітин, – на 2–3-тю добу після травми, а пік – на 7-му добу після травми. Макрофаги виділяють речовини, необхідні для ангіогенезу. Синтезовані речовини включають білки позаклітинного матриксу, протеази, фактори росту, цитокіни та хемокіни [20].

Вивчення впливу різних типів розтягування на ангіогенез є актуальною темою в наукових дослідженнях. На сьогодні відомо про існування трьох типів механічного розтягування: циклічного, статичного і динамічного [15]. Кожний з цих типів розтягування може мати відмінні впливи на ріст кровоносних судин [27]. У різних дослідженнях встановлено, що статичне розтягування може при-

Огляди

зводити до зменшення ангиогенезу, тоді як циклічне та динамічне розтягування стимулюють ріст кровоносних судин [5,28]. Також відмічено, що експресія різних факторів росту може залежати від типу розтягування [8].

Одним із потенційних механізмів, що лежать в основі впливу механічного розтягування на ангиогенез, є активація фосфатидилінозитол-3-кіназового шляху, який регулює багато клітинних функцій, у тому числі проліферацію, міграцію та ангиогенез [16].

Окрім того, інші дослідження свідчать, що запалення та інфекції можуть мати як позитивний, так і негативний вплив на ангиогенез. Наприклад, інфікування герпесвірусом може спричиняти утворення нових судин за рахунок стимуляції судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) [17]. Водночас запалення може призводити до зниження ангиогенезу через вплив на функцію ендотелію та рівень факторів росту [17].

Найважливіші фактори росту, що секретуються макрофагами, включають судинний ендотеліальний фактор росту А і В (VEGF-A і VEGF-B), фактор росту фібробластів 2 (FGF2) та інші ангиогенні фактори [20].

Дослідження показують, що механічне розтягування може сприяти ангиогенезу, зокрема за допомогою активації, стимуляції вироблення VEGF. У досліді на культурі клітин ендотелію встановлено, що механічне розтягування стимулює продукцію VEGF, що, своєю чергою, сприяє утворенню нових судин [8].

Процес ангиогенезу може бути умовно поділений на декілька етапів. Перший етап – це активація ЕК, які утворюють стінки кровоносних судин. Другий етап – це розширення та розтягування існуючих судин, що дає їм змогу розпочати ріст і розвиток. Третій етап – це міграція та проліферація ЕК, які виконують роль будівельних блоків нових кровоносних судин. Четвертий етап – це згортання та згущення стінок судин, що забезпечує їхню стійкість і функціональність [4].

У 1983 р. D.R. Senger та співавтори виділили білок із сильною активністю судинної проникності та позначили його фактором судинної проникності (VPF). Кілька років потому N. Ferrara та W.J. Henzel очистили білок, що стимулює ріст ЕК-судин під назвою VEGF [7].

Сімейство білків VEGF. VEGF-A є висококонсервативним секретованим сигнальним білком і членом сімейства білків VEGF, яке також включає VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E та PlGF (пла-

центарний фактор росту) [13]. VEGF-A сприяє диференціюванню клітин-попередників ендотелію в ранніх ембріонах і стимулює ріст, виживання, утворення каналців та міграцію ЕК-судин. VEGF-A є сильним фактором проникності судин із високою питомою активністю, стимулює секрецію факторів росту ендотеліальних судин до оточуючих клітин, таких як клітини гладких м'язів, відіграє вирішальну роль у формуванні кровоносних судин під час ембріогенезу. P. Carmeliet та співавтори і N. Ferrara та співавтори показують, що концентрація VEGF-A в тканинах має вирішальне значення для нормально-го розвитку закритої системи кровообігу в ембріонів, а також половина нормального рівня VEGF-A не достатня для повного морфогенезу в судинній системі [7].

VEGF відіграє ключову роль у збільшенні виживання ЕК, оскільки індукує експресію антиапоптичного білка [20].

VEGF-A необхідний не тільки для васкулогенезу, утворення нових кровоносних судин із клітин-попередників ендотелію в ембріогенезі, але й для ангиогенезу, утворення нових судин із вже існуючої судинної системи [7,25]. Фактори росту і гормони, такі як естроген, є головними стимуляторами VEGF-A. VEGF-A пов'язує дві тирозинкінази рецепторного типу, VEGFR1 і VEGFR2, і передає основні сигнали для ангиогенезу та проникності судин. Експресія VEGF-A ефективно індукується гіпоксією і регулює не тільки фізіологічну, але й більшість патологічного ангиогенезу. Гіпоксичні умови підвищують стабільність VEGF-A мРНК після транскрипції, у результаті чого виробляється більше білка VEGF-A [7]. Чітка біологічна роль VEGF-B ще не визначена, VEGF-C і VEGF-D відіграють центральну роль у лімфангиогенезі. VEGF-E кодується парапоксвірусом Orf і відіграє важливу роль у вірусній інфекції та пов'язаний з нею патологією. PlGF відіграє роль в ангиогенезі та може утворювати функціональні гетеродимери з VEGF-A [13].

Ендотелій – це плосоклітинний моношар, який вистилає просвіт усіх судин і утримує судину герметично закритою від сусіднього середовища. ЕК пов'язані між собою клітинними з'єднаннями, що надають селективну проникність і мають верхівкову сторону, звернену до просвіту судини. Щоб забезпечити розподіл практично у всіх тканинах організму під час ембріонального розвитку, ЕК збираються у величезну деревоподібну мережу трубок – судинну систему. Первинна мережа, яка складається переважно з головних осьових судин, дуг аорти та пуповинних судин, формується в процесі, який назива-

ється васкулогенезом [3]. Нові гілки виникають із вже існуючих судин у процесі, який називається проростаючим ангиогенезом, що включає диференціацію провідної клітини, а також клітин стебла, і клітини можуть динамічно мінятися місцями [3,11].

Ендотеліальні клітини дуже чутливі до дії механічних сил завдяки мембранним білкам, таким як інтегрини, що зв'язують клітини з позаклітинним матриксом, або катгерини, що сприяють міжклеточній взаємодії [33].

Інтерстиціальний (трансваскулярний) потік, що генерується між двома паралельними каналами, вистеленими ЕК, розділеними колагеновою матрицею, показує, що проростання посилюється інтерстиціальним потоком і завжди починається в каналі без напруги зсуву [3,26]. Тим не менш, роль поточкових сил може мати більш глобальний контроль над ростом мережі, диктуючи місце ініціювання паростка у відповідь на просторові закономірності напруги зсуву [3,10]. ЕК змінюють експресію гена залежно від тиску і типу потоку, стресового зрушення, а також складу крові. Крім цього, напруга зрушення спроможна вирівняти ЕК у напрямку потоку, впливаючи таким чином на механічні властивості судини [3,33].

Через вплив на позаклітинний матрикс ЕК спроможні переорієнтувати волокна, змінюючи механічні властивості їхнього середовища, і мігрувати вздовж цих реструктурованих волокон. Завдяки цьому механізму ЕК взаємодіють між собою, механічно не будучи в контакті [33].

Завдяки механочутливій потенції клітин судин відбуваються явища міграції, проліферації, апоптозу, розпаду матриксу, продукуються фактори росту, цитокіни та інші біологічно активні речовини. ЕК-попередники утворюють примітивну трубкоподібну ендотеліальну структуру, формуючи внутрішню основну мембрану, яка на ранніх етапах розвитку складається з молекул фібронектину, що мають адгезивні властивості. Фібронектин за рахунок хемотаксичних сигналів до ангиобластів залучає клітини до формування шару, який оточує ендотеліальну трубку. У подальшому ангиобласти диференціюються в гладком'язові клітини, які, своєю чергою, синтезують екстрацелюлярні матриксні білки, що формують структурну цілісність стінки. Ці білки містять фібриліни, фібуліни, тропеластини і деякі колагени. Тропеластин має хемотаксичну активність у залученні до організації судини додаткових гладком'язових клітин. У кінцевому результаті щойно утворена стінка набуває структури, характерної для зрілої артеріальної судини [33].

У ремоделюванні судин особливу роль відіграє потік крові, що надає напругу судин зсередини. На швидкий процес ангиогенезу – утворення нових кровоносних судин за рахунок черезпотокових ростків – впливають зміни кровотоку. Шляхом ієрархічної васкуляризації формуються судини з різними характеристиками від артерій до вен унаслідок взаємодії генетичних і механічних процесів, що регулюються ступенем кровотоку [33].

Отже, механічна дія є визначальною для функціонування ЕК у процесі росту судинної мережі, а механічна взаємодія між рухами ендотеліальних клітин та оточуючого матриксу є визначальною в морфології судинних мереж тканин [33].

Здатність зрілих ЕК замінювати пошкоджений ендотелій обмежена під час відновлення судин через низьку проліферативну здатність. Дослідження показують, що клітини-попередники ендотеліальних клітин кісткового мозку (КПЕККМ) відіграють вирішальну роль у підтриманні цілісності ендотелію [30]. Коли відбувається пошкодження, КПЕККМ мобілізуються та потрапляють до місць пошкодження, а потім диференціюються в ЕК, які беруть участь в ангиогенезі, неоваскуляризації та відновленні тканин [18,30,32]. У цьому процесі КПЕККМ зв'язуються з відкритими судинними гладком'язовими клітинами, що складають медіальний шар стінки судини [30].

Механічні розтягувальні подразники змінюють морфологію та функцію культивованих ЕК. У дослідженні К. Hotta та співавторів (2018 р.) визначено вплив щоденного розтягування м'язів на ендотеліальне розширення судин і доведено, що VEGF-A є вищим у м'язі розтягнутої кінцівки порівняно з нерозтягнутою контрлатеральною кінцівкою [14]. Циклічне розтягування спонукає судинні клітини гладких м'язів виділяти фактор росту сполучної тканини та сприяти диференціації клітин-попередників ЕК та ангиогенезу [30]. Експериментально доведено, що щоденне розтягування м'язів поліпшує кровотік, функцію ендотелію, капілярність, об'єм судин і зв'язок у скелетних м'язах [14].

Висновки

Вивчення ангиогенезу є важливим, оскільки він відіграє ключову роль у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. Знання про механізми ангиогенезу можуть допомогти розробити нові методи лікування та профілактики різних захворювань. Дослідження ангиогенезу є важливим із точки зору розвитку нових технологій в області медицини, таких як розроблення нових лікарських препаратів і тех-

Огляди

нологій відновлення тканин. Отже, дослідження ангиогенезу має великий потенціал у поліпшенні здоров'я та якості життя людей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Braun TL, Hamilton KL, Monson LA, Buchanan EP, Hollier LH Jr. (2016, Nov). Tissue Expansion in Children. *Semin Plast Surg.* 30 (4): 155–161. doi: 10.1055/s-0036-1593479. PMID: 27895537; PMCID: PMC5115924.
- Byun SH, Kim SY, Lee H, Lim HK, Kim JW, Lee UL, Lee JB, Park SH, Kim SJ, Song JD, Jang IS, Kim MK, Kim JW. (2020, Jul). Soft tissue expander for vertically atrophied alveolar ridges: Prospective, multicenter, randomized controlled trial. *Clin Oral Implants Res.* 31 (7): 585–594. doi: 10.1111/clr.13595. Epub 2020 Mar 15. PMID: 32125718.
- Campinho P, Vilfan A, Vermot J. (2020, Jun 5). Blood Flow Forces in Shaping the Vascular System: A Focus on Endothelial Cell Behavior. *Front Physiol.* 11: 552. doi: 10.3389/fphys.2020.00552. PMID: 32581842; PMCID: PMC7291788.
- Carmeliet P. (2003). Angiogenesis in health and disease. *Nature Medicine.* 9 (6): 653–660. doi: 10.1038/nm0603-653.
- Chen Z, Peng IC, Cui X, Li YS, Chien S, Shyy JY. (2010, Jun 1). Shear stress, SIRT1, and vascular homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107 (22): 10268–10273. doi: 10.1073/pnas.1003833107. Epub 2010 May 17. PMID: 20479254; PMCID: PMC2890429.
- Cherry GW, Austad E, Pasyk K, McClatchey K, Rohrich RJ. (1983, Nov). Increased survival and vascularity of random-pattern skin flaps elevated in controlled, expanded skin. *Plast Reconstr Surg.* 72 (5): 680–687. doi: 10.1097/00006534-198311000-00018. PMID: 6194539.
- Figg WD, Folkman J, editors. (2008). *Angiogenesis. An Integrative Approach From Science to Medicine.* Boston, MA: Springer: 601. doi: 10.1007/978-0-387-71518-6.
- Flournoy J, Ashkanani S, Chen Y. (2022, Aug 19). Mechanical regulation of signal transduction in angiogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 10: 933474. doi: 10.3389/fcell.2022.933474. PMID: 36081909; PMCID: PMC9447863.
- Folkman J, Kalluri R. (2004). Cancer without disease. *Nature.* 427 (6977): 787–787. doi: 10.1038/427787a.
- Galie PA, Nguyen DH, Choi CK, Cohen DM, Janmey PA, Chen CS. (2014, Jun 3). Fluid shear stress threshold regulates angiogenic sprouting. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111 (22): 7968–7973. doi: 10.1073/pnas.1310842111. Epub 2014 May 19. PMID: 24843171; PMCID: PMC4050561.
- Geudens I, Gerhardt H. (2011, Nov). Coordinating cell behaviour during blood vessel formation. *Development.* 138 (21): 4569–4583. doi: 10.1242/dev.062323. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21965610.
- Han Y, Zhao J, Tao R, Guo L, Yang H, Zeng W, Song B, Xia W. (2017, Sep). Repair of Craniomaxillofacial Traumatic Soft Tissue Defects With Tissue Expansion in the Early Stage. *J Craniofac Surg.* 28 (6): 1477–1480. doi: 10.1097/SCS.0000000000003852. PMID: 28841593.
- Holmes DL, Zachary I. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: Angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol.* 6: 209. doi: 10.1186/gb-2005-6-2-209.
- Hotta K, Behnke BJ, Arjmandi B, Ghosh P, Chen B, Brooks R et al. (2018, May 15). Daily muscle stretching enhances blood flow, endothelial function, capillarity, vascular volume and connectivity in aged skeletal muscle. *J Physiol.* 596 (10): 1903–1917. doi: 10.1113/JP275459. PMID: 29623692; PMCID: PMC5978284.
- Jufri NF, Mohamedali A, Avolio A, Baker MS. (2015, Sep 18). Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells. *Vasc Cell.* 7: 8. doi: 10.1186/s13221-015-0033-z. PMID: 26388991; PMCID: PMC4575492.
- Karar J, Maity A. (2011, Dec 2). PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis. *Front Mol Neurosci.* 4: 51. doi: 10.3389/fnmol.2011.00051. PMID: 22144946; PMCID: PMC3228996.
- Kawamura H, Li X, Goishi K, van Meeteren LA, Jakobsson L, Cébe-Suarez S, Shimizu A, Edholm D, Ballmer-Hofer K, Kjellén L, Klagsbrun M, Claesson-Welsh L. (2008, Nov 1). Neuropilin-1 in regulation of VEGF-induced activation of p38MAPK and endothelial cell organization. *Blood.* 112 (9): 3638–3649. doi: 10.1182/blood-2007-12-125856. Epub 2008 Jul 29. PMID: 18664627; PMCID: PMC2572791.
- Li X, Pongkitwittoon S, Lu H, Lee C, Gelberman R, Thomopoulos S. (2019, Mar). CTGF induces tenogenic differentiation and proliferation of adipose-derived stromal cells. *J Orthop Res.* 37 (3): 574–582. doi: 10.1002/jor.24248. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30756417; PMCID: PMC6467286.
- Liu S, Ding J, Zhang Y, Cheng X, Dong C, Song Y, Yu Z, Ma X. (2020, Sep). Establishment of a Novel Mouse Model for Soft Tissue Expansion. *J Surg Res.* 253: 238–244. doi: 10.1016/j.jss.2020.03.005. Epub 2020 May 5. PMID: 32387571.
- Masgutov R, Zeinalova A, Bogov A, Masgutova G, Salafutdinov I, Garanina E et al. (2021, Sep). Angiogenesis and nerve regeneration induced by local administration of plasmid pBud-coVEGF165-coFGF2 into the intact rat sciatic nerve. *Neural Regen Res.* 16 (9): 1882–1889. doi: 10.4103/1673-5374.306090. PMID: 33510097.
- Radovan C. (1984). Tissue expansion in soft-tissue reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 74: 482–490.
- Ruiz YG, Gutiérrez JCL. (2017, Dec). Multiple Tissue Expansion for Giant Congenital Melanocytic Nevus. *Ann Plast Surg.* 79 (6): e37–e40. doi: 10.1097/SAP.0000000000001215. PMID: 29053515.
- Savoljuk SI, Savchyn VS, Rybchynskyy HO. (2016). Complex treatment in patients with breast burn defects, scars and deformation. *Surgery of Ukraine.* 60 (4): 94–99. [Саволюк СІ, Савчин ВС, Рибчинський ГО. (2016). Досвід комплексного лікування пацієнтів з дефектними рубцями, деформацією та дефектом молочних залоз унаслідок опіків. *Хірургія України.* 60 (4): 94–99].
- Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. (2017, Feb). An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater.* 4 (1): 55–68. doi: 10.1093/rb/rbw041. PMID: 28149530; PMCID: PMC5274707.
- Shibuya M, Claesson-Welsh L. (2006, Mar 10). Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res.* 312 (5): 549–560. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.11.012. Epub 2005 Dec 5. PMID: 16336962.
- Song JW, Munn LL. (2011, Sep 13). Fluid forces control endothelial sprouting. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108 (37): 15342–15347. doi: 10.1073/pnas.1105316108. Epub 2011 Aug 29. PMID: 21876168; PMCID: PMC3174629.
- Toma C, Wagner WR, Bowry S, Schwartz A, Villanueva F. (2009, Feb 13). Fate of culture-expanded mesenchymal stem cells in the microvasculature: in vivo observations of cell kinetics. *Circ Res.* 104 (3): 398–402. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.187724. Epub 2008 Dec 18. PMID: 19096027; PMCID: PMC3700384.
- Verheul HM, Pinedo HM. (2000, Sep). The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in tumor angiogenesis and early clinical development of VEGF-receptor kinase inhibitors. *Clin Breast Cancer.* 1 (1): S80–84. doi: 10.3816/cbc.2000.s.015. PMID: 11970755.
- Versaci AD, Balkovich ME, Goldstein SA. (1986, Jan). Breast reconstruction by tissue expansion for congenital and burn deformities. *Ann Plast Surg.* 16 (1): 20–31. doi: 10.1097/0000637-198601000-00002. PMID: 3273008.

30. Yan J, Wang WB, Fan YJ, Bao H, Li N, Yao QP et al. (2020, Dec 9). Cyclic Stretch Induces Vascular Smooth Muscle Cells to Secrete Connective Tissue Growth Factor and Promote Endothelial Progenitor Cell Differentiation and Angiogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 8: 606989. doi: 10.3389/fcell.2020.606989. PMID: 33363166; PMCID: PMC7755638.
31. Yu Z, Liu S, Cui J, Song Y, Wang T, Song B, Peng P, Ma X. (2020, Jan 2). Early histological and ultrastructural changes in expanded murine scalp. *Ultrastruct Pathol.* 44 (1): 141–152. doi: 10.1080/01913123.2020.1720876. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31989853.
32. Zhang M, Malik AB, Rehman J. (2014, May). Endothelial progenitor cells and vascular repair. *Curr Opin Hematol.* 21 (3): 224–228. doi: 10.1097/MOH.000000000000041. PMID: 24637956; PMCID: PMC4090051.
33. Zhernov OA, Kozynetz GP, Kitri M. (2018, April). Modern views on expanding of tissues, having own blood circulation, in reconstructive surgery of the burns consequences. *Klinichna khirurgiia.* 85 (4): 52–56. [Жернов ОА, Козинець ГП, Кітрі М. (2018). Сучасні погляди на розтягування тканин з власним кровообігом у реконструктивній хірургії наслідків опіків. *Клінічна хірургія.* 85 (4): 52–56]. doi: 10.26779/2522 1396.2018.04.52.

Відомості про авторів:

Жернов Олександр Андрійович – д.мед.н., проф., проф. каф. комбустіології та пластичної хірургії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Краківська, 13; тел.: +38(044) 292–70–68. <https://orcid.org/0000-0002-5263-5281>.

Фейта Олег Русланович – аспірант каф. комбустіології та пластичної хірургії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Краківська, 13. <https://orcid.org/0000-0002-2787-3536>.

Сочієнкова Людмила Станіславівна – зав. відділенням для лікування дітей із опіками та відмороженнями КНП «Київська міська клінічна лікарня № 2». Адреса: м. Київ, вул. Краківська, 13.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2023 р., прийнята до друку 10.09.2023 р.