

С.Д. Хіміч¹, М.І. Кривонос¹, О.С. Хіміч¹, П.В. Соломчак², О.В. Кателіан¹

Вплив колагенази на якість формування післяопераційного рубця в експериментальних тварин

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Paediatric Surgery (Ukraine). 2026. 2(91): 24-30. doi: 10.15574/PS.2026.2(91).2430

For citation: Khimich SD, Kryvonos MI, Khimich OS, Solomchak PV, Katelian OV. (2026). The effect of collagenase on the quality of postoperative scar formation in experimental animals. Paediatric Surgery (Ukraine). 2(91): 24-30. doi: 10.15574/PS.2026.2(91).2430.

Питання вивчення впливу колагенази на процес організації та ремоделювання рубця може дати нові можливості для застосування її в практиці.

Мета – вивчити вплив колагенази на перебіг формування післяопераційного рубця в експерименті для обґрунтування передумов використання її в клінічних умовах.

Матеріали і методи. Дослідження було проведено на 20 кролях, яких розподілили на 4 групи. Під наркозом у міжлопатковій ділянці моделювали рани, які потім зашивали. У 1-й групі виконували перев'язки з антисептиками; у 2-й – додатково з 5-ї доби щоденно наносили 1 г гелю з колагеназою зверху на рану; у 3-й групі – додатково з 7-ї доби щоденно наносили 1 г гелю з колагеназою; у 4-й – виконували перев'язки з антисептиками і на 7-му добу одноразово наносили 1 г гелю з колагеназою. Виведення з експерименту здійснювали на 3, 7, 14 і 21 добу під наркозом.

Результати. При лікуванні ран з використанням колагенази макроскопічно виявлено формування більш м'якого рубця, ніж без неї. Формування рубця при використанні колагенази дещо подовжувалося. Використання колагенази сприяє більш швидкій зміні волокон колагену III типу на колаген I типу, що покращує міцність післяопераційного рубця.

Висновки. Використання колагенази в післяопераційному періоді доцільно починати з 5–7-ї доби після операції з метою покращення ремоделювання, епітелізації тканин та косметичних наслідків загоювання.

Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рана, рановий процес, післяопераційний рубець, шкіра, колаген, колагеназа, експериментальні тварини, кролі.

The effect of collagenase on the quality of postoperative scar formation in experimental animals

S.D. Khimich¹, M.I. Kryvonos¹, O.S. Khimich¹, P.V. Solomchak², O.V. Katelian¹

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine,

²Ivano-Frankivsk national medical university, Ukraine

Research into the effect of collagenase on the process of scar organization and remodeling may open up new possibilities for its practical application.

Aim – to study the effect of collagenase on the course of postoperative scar formation in an experimental model to establish the prerequisites for its use in clinical practice.

Materials and methods. The study was conducted on 20 rabbits, which were divided into 4 groups. Under anesthesia, wounds were created in the interscapular region and then sutured. In Group 1, dressings with antiseptics were applied; in Group 2, starting from day 5, 1 g of collagenase gel was additionally applied daily to the wound; in Group 3, starting from day 7, 1 g of collagenase gel was additionally applied daily; in the fourth group, dressings with antiseptics were applied, and on day 7, 1 g of collagenase gel was applied once. Sacrifice of animals was performed on days 3, 7, 14, and 21 under anesthesia.

Results. In the treatment of wounds using collagenase, macroscopically, a softer scar was observed compared to treatment without collagenase. Scar formation was slightly prolonged when collagenase was used. The use of collagenase promotes a more rapid transition of type III collagen fibers to type I collagen, which improves the strength of the postoperative scar.

Conclusions. It is advisable to begin using collagenase in the postoperative period 5–7 days after surgery to improve tissue remodeling, epithelialization, and the cosmetic outcomes of healing.

When carrying out experiments with laboratory animals, all bioethical norms and recommendations were observed.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: wound, wound healing process, postoperative scar, skin, collagen, collagenase, experimental animals, rabbits.

Вступ

Відомо, що післяопераційні рубці неминуче виникають після хірургічних втручань і можуть впливати як на естетичні, так і на функціональні аспекти загоєння [12]. Процес загоєння ран та утворення рубців добре описано в літературі. Загоєння ран зазвичай поділяється на чотири стадії. Фаза гемостазу знаменує початок загоєння рани. Під час цієї фази захисна реакція організму запускає механізми для мінімізації пошкодження судин. Потім відбувається вазоконстрикція, і на місці рани разом із фібрином з'являються тромбоцити, що сприяють гемостазу.

Друга фаза – це запальна фаза, під час якої навколо рани з'являються такі симптоми та ознаки, як почервоніння, місцеве підвищення температури, набряк та біль. Фізіологічно відбувається агрегація лейкоцитів, розширення венул та блокування лімфатичних судин. Макрофаги секретують цитокіни, тоді як нейтрофіли здійснюють хемотаксис та фагоцитоз.

Наступна фаза – проліферативна фаза. Під час цієї фази фібробласти відіграють вирішальну роль у виробленні колагену. Зі збільшенням синтезу колагену міцність шкіри на розтяг швидко покращується.

Заклучна фаза – це фаза дозрівання. У цій фазі незрілий колаген III типу замінюється зрілим колагеном I типу, і раніше розширені кровоносні судини повертаються до свого нормального стану [1,4,5,8,9,13,14].

Протягом цих чотирьох фаз рани стабілізуються, а захисна функція шкіри відновлюється. Деякі фактори, такі як ліки, куріння, алкоголізм, ожиріння, діабет, стрес, гормони, вік, стать, інфекція та оксигенація, можуть впливати на процес загоєння ран [2].

У зв'язку з вищевикладеним, виникає питання щодо можливості впливу колагенази на перебіг ранового процесу та загоєння ран загалом. Привертає увагу те, що лише колагеназа є одним препаратом із протеолітичних ферментів, який схвалений до застосування Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для

очищення від некротичних тканин як гострих, так і хронічних ран [10], тобто дозволений до клінічного використання. Колагеназа, яка є щадною до життєздатних тканин, тобто володіє селективною дією [3], не тільки продемонструвала свою ефективність в очищенні рани, вона також впливає на клітинну міграцію, як необхідну умову епітелізації в процесі загоєння [7]. Відзначаючи позитивну дію колагенази (як біологічного антисептика) при комплексному лікуванні інфікованих та гнійно-некротичних ран [6,11], було сформовано гіпотезу про її можливий вплив і на рівень «косметичності» формування післяопераційних рубців.

Мета – вивчити вплив колагенази на перебіг формування післяопераційного рубця в експерименті для обґрунтування передумов використання її в клінічних умовах.

Матеріали і методи дослідження

План експериментального дослідження на тваринах полягав у наступному. Кролів, масою по 5–6 кг було розподілено на 4 групи по 5 тварин у кожній. Перед початком експерименту тварини перебували на 2-х тижневому карантині та харчувалися усі однаково, отримуючи звичайний харчовий раціон. Оперативне втручання та перев'язки проводили в операційному блоці віварію Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (ВНМУ ім. М.І. Пирогова).

Передопераційний період розпочинали з проведення загальної анестезії пропафолом (з розрахунку 1,2 мл на кг маси тіла). Потім у міжлопатковій ділянці збривали шерсть до чистої шкіри на ділянці розміром близько 7–8×5–6 см. Після цього за допомогою вікончастого затискача близько 3 см із захопленням фасції в міжлопатковій ділянці моделювали рану шляхом січення шкіри та м'яких тканин. Потім рану ушивали та накладали пов'язку (рис. 1).

Після цього тварин розподілили на 4 групи:

1-ша група – проводилось лікування з антисептиками, виконували асептичні перев'язки;

2-га група – перев'язки з антисептиками + з 5-ї доби виконували перше нанесення 1 г гелю колагенази.



Рис. 1. Підготовка до експерименту: А – процес виконання рани; Б – модель рани; В – ушита рана; Г – пов'язка на рані



Рис. 2. Вигляд рани на 3-тю добу: А – 1-ша група; Б – зашита рана, 2-га група; В – 3-тя група; Г – 4-та група

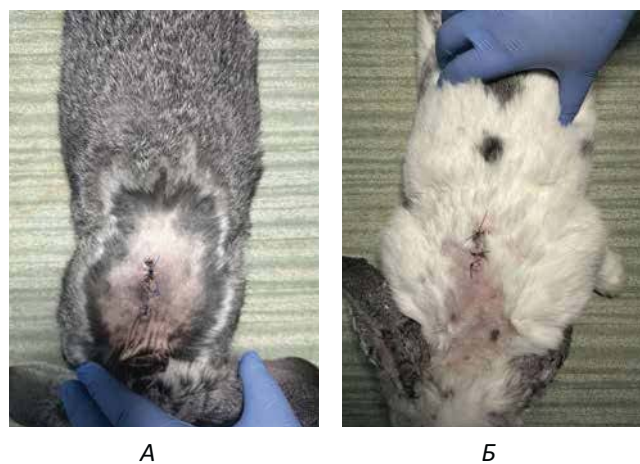


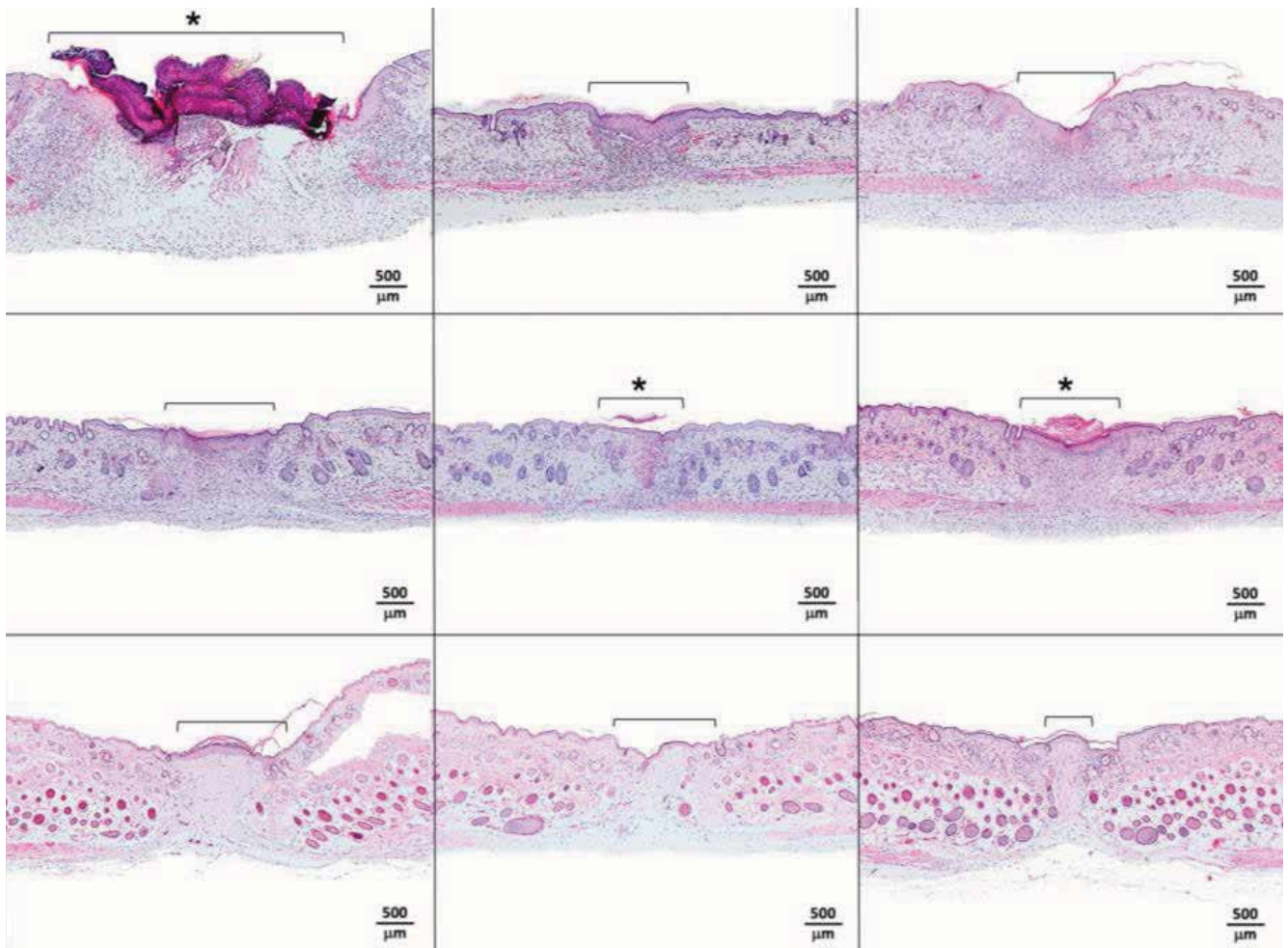
Рис. 3. Вигляд рани на 7-му добу: А – 2-га група; Б – 4-та група

нази зверху на рану, а надалі проводили щоденні перев'язки з 1 г гелю з колагеназою (1 г гелю містить колагенази 1000 ОД КлА з допоміжними речовинами: поліетіленгліколь 400, поліетіленгліколь 1500, полоксамер 188, цетилстеариновий спирт, вода очищена);

3-тя група – перев'язки з антисептиками + з 7-ї доби щоденні перев'язки з 1 г гелю з колагеназою;

4-та група – перев'язки з антисептиками і на 7-му добу одноразове нанесення 1 г гелю з колагеназою під пов'язку.

Виведення з експерименту здійснювали на 3, 7, 14 і 21 добу під наркозом. Проводили забір матеріалу (повністю рубець з прилеглими тканинами), готували гістологічні препарати та фарбували їх гема-



Примітка: знак «*» вказує на наявність та формування рубця. Дужками позначена втрата архітекτονіки та структури шкіри. Фарбування гематоксилін-еозином.

Рис. 4. Мікрофотографії шкіри: 1-ша група (1-й стовпець), 2-га група (2-й стовпець) та 3-тя група (3-й стовпець) на 3-тю, 7-му та 14-ту доби після початку лікування

токсиліном і еозином. Тип колагену, присутнього в рані, оцінювали за допомогою спеціального фарбування (за Маллорі), завдяки якому можна розрізняти колаген I (пурпуровий) та III (синій) типів. Мікроскопічне дослідження та фотографування проводили за допомогою світлового мікроскопа EUROMEX microscopes Holland IScope 1153-PLI. Після мікроскопічного огляду під збільшенням у 50, 100 та 400 разів виконували фотографування відповідного мікропрепарату. Потім з метою кращого сприйняття знімки частково обробляли за допомогою програми «Image Focus Alpha», а отримані результати заносили до протоколів експериментального дослідження.

Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані. План експерименту та його проведення було погоджено з Комітетом з біоетики

ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол №7 від 4 червня 2025 року).

Результати дослідження та їх обговорення

Макроскопічно рани загоювалися практично однаково в усіх групах (рис. 2, 3).

Разом із тим слід зауважити, що при пальпації рубця відзначали його більш м'яку консистенцію у тварин 2-ї та 3-ї груп. На 14-ту добу шерсть повністю відросла в усіх тварин.

На нашу думку, на увагу заслуговують результати оцінки гістологічних змін, отримані під час мікроскопії виготовлених гістологічних препаратів.

На рис. 4 показано мікрофотографії, де відображено зону рани, що характеризується втратою архітекτονіки та структури шкіри (позначено дужками).

Як видно з рис. 4, на третю добу після початку лікування в 1-й групі спостерігалася велика ділянка

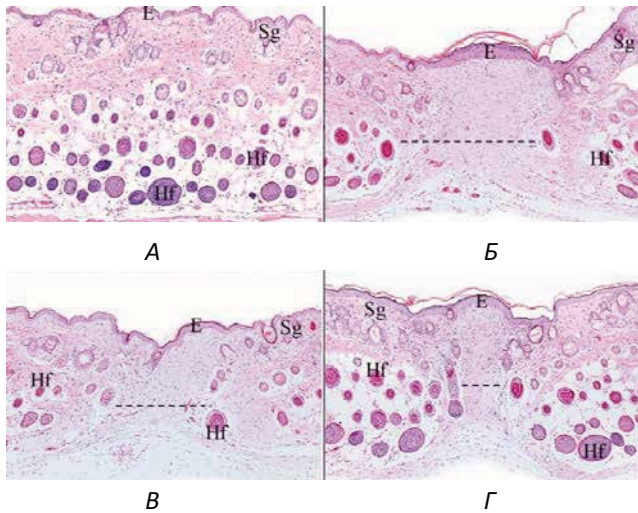


Рис. 5. Вплив гелю з колагеназою на розмір рани. Мікрофотографії шкіри: А – 1-ша група; Б – 2-га група; В – 3-тя група; Г – 4-та група. Рана позначена пунктирними лініями на зображеннях. Позначено епідерміс (Е), волосяні фолікули (Hf) та сальні залози (Sg). Забарвлення гематоксилін-еозином

з втратою архітекτονіки та структур шкіри, що відповідала площі рани; також спостерігався рясний запальний інфільтрат, великий рубець на місці ураження та потовщення епідермісу в ділянках, прилеглих до рани. У 2-й та 3-й групах спостерігалися менший запальний інфільтрат, менше потовщення епідермісу менша протяжність ранового дефекту порівняно з першою (контрольною) групою, а також епітелізація пошкодженої ділянки.

На сьому добу у 1-й групі спостерігалось зменшення запального інфільтрату порівняно з третьою добою; була виявлена наявність волосяних фолікулів та епітелізацію в ділянці рани, хоча потовщення епідермісу залишалося. У групах, де застосовували гель із колагеназою, спостерігалися відповідно легкі та помірні запальні інфільтрати. У 2-й і 3-й групах товщина епідермісу зменшилася, при цьому також виявлено наявність волосяних фолікулів.

На 14-у добу в 2-й і 3-й групах було виявлено незначний запальний інфільтрат та більшу кількість волосяних фолікулів, тоді як у 1-й групі зберігалось потовщення епідермісу. При цьому у 2-й групі товщина епідермісу зменшилася до норми, запальний інфільтрат був мінімальним, а кількість волосяних фолікулів виявилася більшою. Друга група (група із застосуванням колагенази) продемонструвала помітне скорочення площі рани, зменшення вираженості запального інфільтрату та більшу кількість волосяних фолікулів на різних стадіях дозрівання, які були помітно краще організовані порівняно з іншими групами.

Привертають увагу зміни при порівнянні отриманих даних усіх чотирьох груп на 21-шу добу (рис. 5).

Як видно із рис. 5, на 21-й день експерименту гісто-архітектоніка шкіри тварин у 1-й групі практично не відрізнялася від такої в неушкодженій ділянці. У тварин 2–4 груп (особливо в 2-й групі) добре видно молоді грануляційну тканину, покриті епідермісом. Формування залозистих і покривних структур шкіри (зокрема волосяних фолікулів) перебувало в процесі розвитку. Як видно з цього ж рисунку відстань між новоутвореними волосяними фолікулами зменшувалася від 2-ї до 4-ї групи (показано пунктиром). Це свідчить про те, що колагеназа затримує регенераторний розвиток молоді грануляційної тканини та формування відповідних структур шкіри.

Нами також проаналізовано процес утворення колагену у тварин різних груп (рис. 6).

Відомо, що останнім етапом загоєння рани є фаза ремоделювання, під час якої колагенові волокна III типу поступово замінюються волокнами I типу, а міцність на розтяг новоутвореної тканини збільшується шляхом зміни складу позаклітинного матриксу. Враховуючи, що використання гелю з колагеназою збільшує міцність рубця на розтяг, тип колагену, присутнього в рані, оцінювали за допомогою спеціального фарбування (за Маллорі), яке розрізняє колаген I (пурпуровий) та III (синій) типів. Гістологічний аналіз показав, що всі три експериментальні групи з використанням ферменту (групи 2-4) демонстрували синє забарвлення ділянки рани на 3-й день, що свідчило про наявність колагену III типу. Такий самий колірний малюнок спостерігався у всіх групах на 7-й день. Однак на 14-й день у 1-й групі синє забарвлення все ще зберігалось. У 2-й групі спостерігалася суміш синього та пурпурового кольорів, тоді як у 3-й групі переважав пурпуровий колір, що свідчить про перевагу колагену I типу.

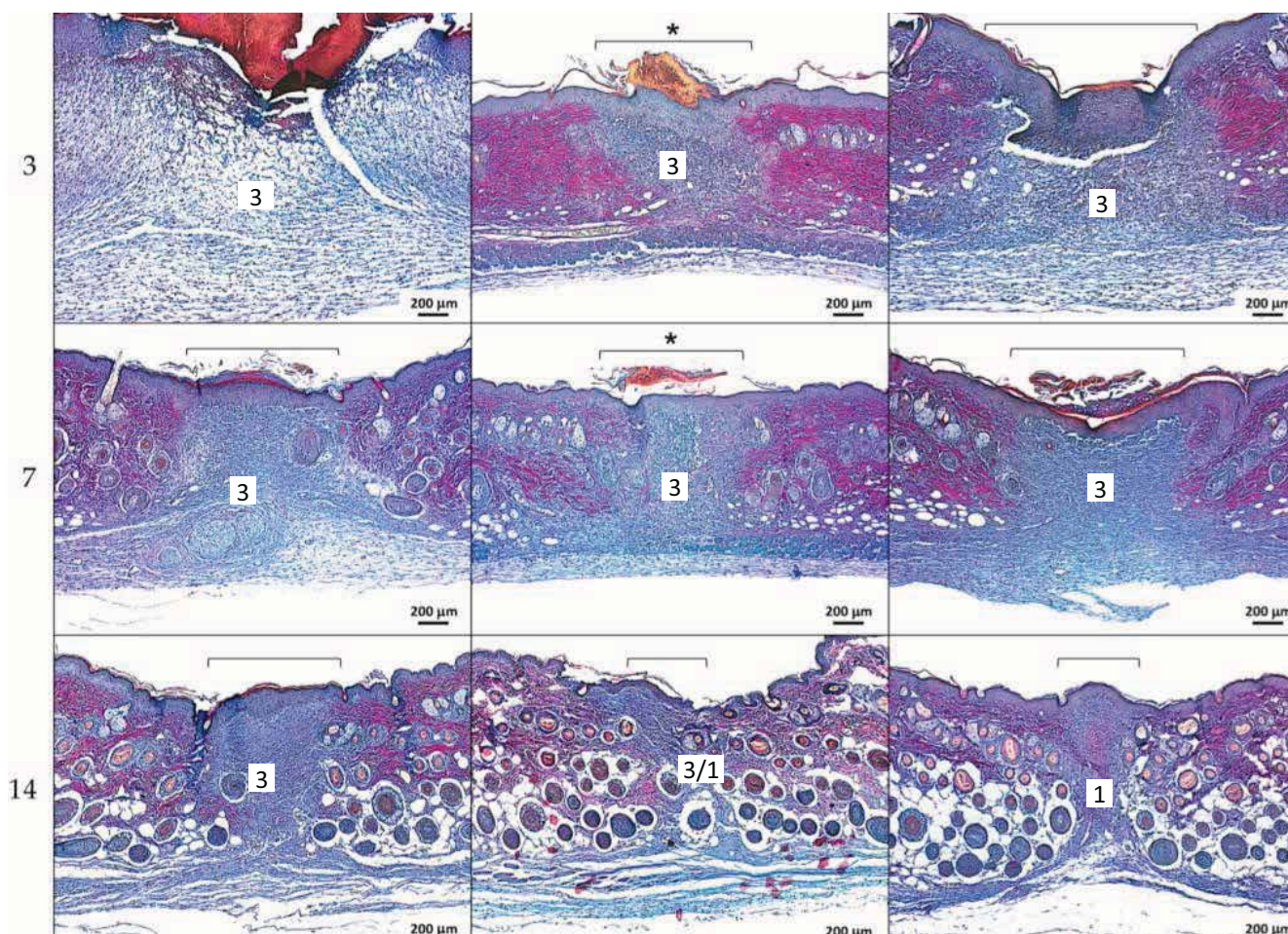
Отже, при дії гелю з колагеназою, під час ранового процесу колаген I типу визначається раніше, ніж при лікуванні ран без колагенази.

Таким чином слід зауважити, що при лікуванні ран із використанням колагенази макроскопічно було виявлено формування більш м'якого рубця, ніж без неї.

Формування рубця при використанні гелю з колагеназою дещо подовжується, що підтверджується реорганізацією структур шкіри в новоутвореній тканині.

Використання колагенази сприяє більш швидкій зміні волокон колагену III типу на колаген I типу, що покращує міцність післяопераційного рубця.

3



Примітка: зона рани, що характеризується втратою архітекτονіки та структури шкіри, позначена дужкою. Знак «*» вказує на наявність рубця.

Рис. 6. Вплив гелю з колагеназою на утворення колагену. Мікрофотографії шкіри експериментальних груп: 1-ша група (1-й стовпець), 2-га група (2-й стовпець) та 3-тя група (3-й стовпець) на 3-тю, 7-му та 14-ту доби після початку лікування. Колаген I типу забарвлений у пурпуровий (1), а III типу – у синій (3) колір

Післяопераційні рубці, які неминує виникають після хірургічних втручань і можуть впливати як на естетичні, так і на функціональні аспекти загоєння [12], у XXI столітті привертають значно більше уваги як серед пацієнтів, так і серед медичної спільноти, ніж у XX столітті. Тому різні підходи щодо покращення наслідків післяопераційних втручань є абсолютно прийнятними. А використання колагенази, як протеолітичного ферменту для ремоделювання післяопераційного рубця може бути інструментом профілактики розвитку деформуючих післяопераційних рубців. Ми погоджуємося з думкою інших авторів про те, що колагеназа є щадною щодо життєздатних тканин, тобто має селективну дію [3], оскільки під час дослідження ми не спостерігали жодних негативних макроскопічних та патогістологічних ускладнень. Колагеназа впливає на клітинну міграцію як необхідну умову епітелізації в процесі загоєння ран [7], однак

вона затримує розвиток структур шкіри в часі з формуванням більш м'якого на дотик післяопераційного рубця. І хоча, за нашими даними, на 14-й день експерименту макроскопічно на ранах відросла шерсть у тварин усіх груп, все ж у 2-й та 3-й групах піддослідних рубець формувався більш м'яким, без утворення гіпергрануляцій та деформуючого розвитку структур шкіри.

Таким чином слід зазначити наступне. Колагеназа є безпечним протеолітичним ферментом. При лікуванні післяопераційних ран із використанням колагенази макроскопічно було виявлено формування більш м'якого рубця, ніж без неї. Формування рубця при використанні гелю з колагеназою, дещо подовжувалося, що підтверджується реорганізацією структур шкіри в новоутвореній тканині. Використання колагенази сприяє більш швидкій зміні волокон колагену III типу на колаген I типу, що покращує міцність післяопераційного рубця.

Original articles. General surgery

Навіть одноразове використання колагенази (4-та група) демонструє свій вплив на формування післяопераційного рубця. Однак отримані дані дають підстави зробити висновок, що використання колагенази в післяопераційному періоді доцільно починати з 5–7-ї доби після операції (як це продемонстровано за результатами спостереження за тваринами 2-ї та 3-ї груп) з метою покращення ремоделювання, епітелізації тканин та косметичних наслідків загоєння.

Висновки

Використання колагенази у післяопераційному періоді є доцільним починаючи з 5–7-ї доби після операції з метою покращення ремоделювання, епітелізації тканин та косметичних наслідків загоєння.

Отримані дані створюють передумови для подальшого дослідження та використання гелю з колагеназою в клінічних умовах.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. (2006). Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg*. 117; 7 Suppl: 1e-S-32e-S.
- Guo S, Dipietro LA. (2010). Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 89: 219-229.
- Halim AS, Khoo TL, Saad AZ. (2012). Wound bed preparation from a clinical perspective. *Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*. 45(2): 193-202. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.101277>.
- Huang J, Li X, Shi X, Zhu M, Wang J, Huang S et al. (2019). Platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting. *J Hematol Oncol*. 12: 26.
- Janis JE, Harrison B. (2014). Wound healing: part I. Basic science. *Plast Reconstr Surg*. 133:199e–207e.
- Khimich S, Rautskis V, Stoianovskiy I, Malyshevskiy I, Prevar A, Katelian O. (2025). Clinical evaluation of the effectiveness of a complex ointment preparation with collagenase in the course of purulent necrotic processes of soft tissues. *East Ukr Med J*. 13(3): 795-805. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):795-805](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):795-805).
- McCallon SK, Weir D, Lantis JC 2nd. (2015, Aug 15). Optimizing Wound Bed Preparation With Collagenase Enzymatic Debridement. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 6(1-2): 14-23. doi: 10.1016/j.jccw.2015.08.003. PMID: 26442207; PMCID: PMC4566869.
- Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A et al. (2014). Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 3: 445-464.
- Porter S. (2007). The role of the fibroblast in wound contraction and healing. *Wounds UK*. 3: 33-40.
- Ramundo J, Gray M. (2009). Collagenase for enzymatic debridement: a systematic review. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing: official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. 36; 6 Suppl: S4-S11. <https://doi.org/10.1097/WON.0b013e3181bfd8f3>.
- Rautskis VP, Khimich SD. (2024). Morpho functional characteristics of the wound process during the treatment of purulous-necrotic wounds in rats with modern antiseptic means and collagenase. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 3(84): 22-30. [https://doi.org/10.15574/PS.2024.3\(84\).2230](https://doi.org/10.15574/PS.2024.3(84).2230).
- Shin J, Kim Y, Kim H, Park J, Yi H. (2025). Postoperative scar management. *Kosin Medical Journal*. 40(2): 96-105. <https://doi.org/10.7180/kmj.25.107>.
- Witte MB, Barbul A. (1997). General principles of wound healing. *Surg Clin North Am*. 77: 509-528.
- Xue M, Jackson CJ. (2015). Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 4: 119-136.

Відомості про авторів:

Хімич Сергій Дмитрович – д.мед.н., проф., зав. каф. загальної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-8643-2140>.

Кривонос Максим Іванович – аспірант каф. загальної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0009-0009-9169-7678>.

Хімич Олексій Сергійович – д.філос., ст. викладач каф. клінічної анатомії та оперативної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0009-0006-7402-0743>.

Соломчак Петро Володимирович – асистент каф. хірургії ПО та урології ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-0670-8600>.

Кателян Олена Вікторівна – к.мед.н., доц. каф. загальної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2343-9983>.

Стаття надійшла до редакції 31.03.2026 р., прийнята до друку 15.06.2026 р.