

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



How to cite / Як цитувати статтю: Domysche M, Mochalov Yu. [Contemporary opinions on the peculiarities of oral mucosa wounds healing: a literature review]. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):241-259

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):241-259](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):241-259)

ABSTRACT

Marjan Domysche

<https://orcid.org/0009-0001-1560-9615>

Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Iurii Mochalov

<https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

CONTEMPORARY OPINIONS ON THE PECULIARITIES OF ORAL MUCOSA WOUNDS HEALING: A LITERATURE REVIEW

The purpose of the study is to update data on the features of oral mucosa (OM) wound healing through a systematic assessment of sources of scientific and medical information.

Materials and Methods. An analysis of the data obtained during the information search in the online databases “PubMed”, “SciELO”, “Medscape”, and “Science of Ukraine: access to knowledge” was performed using the key words (tags): “mucous membrane of the oral cavity”, “oral mucosa”, “wounds of the mucous membrane”, “healing”, “regeneration”. Publications in periodical scientific issues, methodological recommendations, and reports were included in the list of sources of information.

Results. According to the results of clinical observations, experimental studies on laboratory animals and volunteer patients, it was established that the healing of the OM wounds is qualitatively different from a similar process on the skin. This fact was established for both humans and animal models. Wound healing in the human body is a well-defined typical process aimed at restoring tissues after damage. Unlike the skin, OM wounds heal relatively quickly and with little or no scar tissue. And all this happens against the background of constant movement of soft tissues, stress (tension), mechanical abrasion, and contact with a large number of microorganisms in oral fluid. The leading factors of higher-quality regeneration of OM can be considered a moist wound healing environment, direct contact with the protective and regenerative systems of oral fluid which contains a high concentration of commensal microorganisms with immunomodulatory properties and more than 1000 protective and regulatory factors of saliva. There are distinct differences in the properties of the germ layer cells between the skin and OM and the cytokine profile of wound healing is also significantly different. Most reactions that take place in the main

phases of the wound process in the oral cavity are faster and more intense. The processes of accumulation of collagen and elastin fibers, remodeling of the intercellular matrix (amorphous substance) are more qualitative.

Conclusions: the data from the literature and the results of a significant number of studies allow us to state that faster wound closure, presence of saliva, faster immune response, increased release of anti-inflammatory cytokines, matrix metalloproteinase-mediated cleavage of chemokines, and remodeling of the extracellular matrix contribute to better wound healing and reduced scar formation on the OM, which, unfortunately, does not relate to the skin.

Key words: mucous membrane, oral cavity, wound, healing, special conditions.

Corresponding author: Iurii Mochalov, Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine
e-mail: yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

Мар'ян Домище

<https://orcid.org/0009-0001-1560-9615>

Кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

Юрій Мочалов

<https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

Кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ РАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Мета дослідження – шляхом систематичної оцінки джерел науково-медичної інформації актуалізувати дані щодо особливостей загоєння ран слизової оболонки порожнини рота.

Матеріали та методи дослідження.

Проведено аналіз даних отриманих в ході виконання інформаційного пошуку в онлайн базах даних «PubMed», «SciELO», «Medcare» та «Наука України: доступ до знань» за ключовими словами «слизова оболонка порожнини рота», «рани слизової оболонки», «загоєння», «регенерація». До переліку джерел інформації були включені публікації в періодичних наукових виданнях, методичні рекомендації, звіти.

Результати. За результатами клінічних спостережень, експериментальних досліджень на лабораторних тваринах та пацієнтах-добровольцях встановлено, що загоєння ран слизової оболонки порожнини рота (СОПР) якісно відрізняється від подібного процесу на шкірі. Такий факт встановлено як для людини, так і для тваринних моделей. Загоєння ран в організмі людини – це чітко визначений типовий процес, спрямований на відновлення тканин після пошкодження. На відміну від шкірного покриву, рани на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР) загоюються відносно швидко та з утворенням меншого масиву рубцевої тканини, або зовсім без такого. І все це відбувається на фоні постійного руху м'яких тканин, напруги (натягу), механічного стирання та контакту з великою кількістю мікроорганізмів ротової рідини. Провідними факторами більш якісної регенерації СОПР можна вважати вологе середовище загоєння рани, безпосередній контакт із захисними та регенераторними системами ротової рідини, яка містить високу концентрацію мікроорганізмів-коменсалів, що володіють імуномодулювальними властивостями, та понад 1000 захисних

та регуляторних факторів слини. Наявні виразні відмінності у властивостях клітин росткового шару між шкірою та СОПР, цитокіновий профіль загоєння ран також суттєво відрізняється. Переважна більшість реакцій основних фаз ранового процесу в порожнині рота перебігають швидше та інтенсивніше. Процеси накопичення колагенових та еластинових волокон, ремоделювання міжклітинного матриксу (аморфної речовини) проходить більш якісно.

Висновки: Дані літератури та результати значного числа досліджень дозволяють твердити, що швидше закриття рани, наявність слини, швидша імунна відповідь, посилене вивільнення протизапальних цитокінів, опосередковане матричними металопротеїназами розщеплення хемокінів і ремоделювання міжклітинної речовини, сприяють кращому загоєнню ран і зменшенню утворення рубців на СОПР, чого, на жаль, не можна сказати про шкіру.

Ключові слова: слизова оболонка, порожнина рота, рана, загоєння, особливі умови.

*Автор, відповідальний за листування: Юрій Мочалов, кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна
e-mail: yuriv.mochalov@uzhnu.edu.ua*

INTRODUCTION / ВСТУП

Загоєння ран в організмі людини – це чітко визначений типовий процес, спрямований на відновлення тканин після пошкодження. Незалежно від типу пошкодженої тканини, у процесі загоєння рани виділяють чотири основні фази, які без чітких меж переходять одна в одну: гемостаз, запалення, проліферація та ремоделювання. Кожен з описаних етапів відрізняється від іншого переважанням в субстраті рани та навколишніх тканинах унікальних типів клітин і сигнальних молекул (чи цитокінів). Порушення каскаду комплексних регуляторних реакцій на будь-якій фазі (наприклад приєднання активної ранової інфекції), може призвести до сповільнення загоєння рани, утворення гіпертрофічного рубця та рубцевих контрактур. Гіпертрофічні рубці та рубцеві контрактури є давно відомою проблемою хірургії та травматології – окрім естетичного дефекту, вони можуть викликати відчутний дискомфорт у пацієнта, а в найскладніших випадках – призводити до обмеження рухомості в суглобах, що потребує багатоетапних корегувальних хірургічних втручань. На сьогодні, до 90% глибоких опікових ран і 30% післяопераційних операційних ран загоюються з утворенням гіпертрофічних рубців [1–4].

На відміну від шкірного покриву, рани на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР)

загоюються відносно швидко та з утворенням меншого масиву рубцевої тканини, або зовсім без такого. І все це відбувається на фоні постійного руху м'яких тканин, напруги (натягу), механічного стирання та контакту з великою кількістю мікроорганізмів ротової рідини. Порівняльні дослідження регенерації слизових оболонок та шкірних покривів є актуальними для науки й практики з огляду на наявну потребу в створенні технологій безрубцевого загоєння тканин у людини [5–10].

Мета дослідження – шляхом систематичної оцінки джерел науково-медичної інформації актуалізувати дані щодо особливостей загоєння ран слизової оболонки порожнини рота.

Матеріали і методи.

Проведено аналіз даних отриманих в ході виконання інформаційного пошуку в онлайн базах даних «PubMed», «SciELO», «Medcare» та «Наука України: доступ до знань» за ключовими словами «слизова оболонка порожнини рота», «рани слизової оболонки», «загоєння», «регенерація». До переліку джерел інформації були включені публікації в періодичних наукових виданнях, методичні рекомендації, звіти.

Результати досліджень та їх обговорення Відмінності в умовах перебігу ранового процесу

Різниця в гістологічній будові між шкірою та слизовою оболонкою порожнини рота.

Загальні принципи архітекtonіки здорової шкіри та СОПР збігаються, але поряд з тим наявні виражені морфологічні відмінності. Обидві покривні тканини складаються з багатошарового плоского епітелію, що містить кератиноцити, меланоцити, клітини Меркеля–Ранв'є та клітини Лангерганса, які забезпечують захист від втрати рідини організмом, впливу токсинів і протистоять мікробній інвазії. Варто також пам'ятати про відмінності гомеостатичних умов в обох тканинах – що істотно впливає на процеси регенерації. Епітелій СОПР, як правило, товщий порівняно зі шкірою, на піднебінні та СОПР щік базальна пластинка має більше клітинних шарів і вищу швидкість проліферації порівняно зі шкірою (20–30 шарів проти 5–8 у шкірі). Якщо епідерміс є повністю зроговілий, то в ротовій порожнині існує чітка диференціація між зроговілим епітелієм твердого піднебіння та ясен, які пристосовані до вищих механічних навантажень під час жування, та незроговілим епітелієм слизової оболонки щік, який є більш еластичним і пружним, здатним розтягуватися й витримувати стискання. Багатошаровий плоский епітелій шкіри та СОПР підтримується підповерхневим шаром сполучної тканини (дерма для шкіри та власна пластинка для слизової оболонки порожнини рота), яка містить фібробласти, макрофаги, опасисті клітини, кровоносні судини та нервові закінчення, вбудовані в позаклітинний матрикс з волокнами, який забезпечує епітелій як механічною й просторовою структурною підтримкою та забезпечує транспорт поживних речовин, необхідних для постійного оновлення [5, 11–13].

У СОПР спостерігається більша кількість кровоносних судин на 1 мм³ тканини, порівняно зі шкірою (про це може свідчити більша експресія альфа-гладком'язового актину (α -SMA) та антигену CD31, зокрема в тканинах мишей та людини). Подібне дослідження, проведене у свиней, не показало вірогідної різниці в будові тканин (досліджували рівень експресії ламініну-1). Міжклітинна речовина дерми та власної пластинки СОПР переважно містить колаген I та III (у співвідношенні приблизно 5:1); але зони, вкриті незроговілим епітелієм у порожнині рота, відрізняються більш пухкою та вищою еластичністю, наприклад СОПР щік та м'якого піднебіння, які містять більший відсоток еластину, порівняно зі шкірою, маргінальним пародонтом та твердим піднебінням. Також СОПР має істотні

відмінності в структурі різних ділянок, наприклад у щічній ділянці в шкірі та СОПР шар сполучної тканини розташований поверх шару жирової тканини, що містить адипоцити, жирові стовбурові клітини та клітини-попередники, тоді як власна пластинка твердого піднебіння та ясен прикріплена безпосередньо до кістки через мукоперіост [5, 14, 15].

Мікрооточення, мікробіом та слина.

Значна кількість функціональних та структурних відмінностей між шкірою та СОПР пов'язані з факторами навколишнього середовища, які чинять вплив на тканину. Наприклад, поверхня шкіри піддається впливу повітря та постійної зміни температури та вологості, тоді як слизова оболонка порожнини рота є постійно теплим і вологим середовищем, що є чудовим середовищем існування для безлічі мікроорганізмів. Крім того, слизова оболонка порожнини рота має витримувати регулярне періодичне інтенсивне механічне стирання, також вона постійно контактує з чужорідними білками, волокнами та антигенами, які містяться в харчових продуктах. Різні речовини, які в процесі життєдіяльності потрапляють на шкіру чи СОПР (такі як піт, жир, сухе повітря, слиз, вода чи слина) відрізняються за рН, складом і функціями і, отже, по-різному можуть впливати на загоєння ран. Відомий факт, що загоєння ран на шкірі прискорюється у вологому середовищі, такі умови призводять до швидшої реепітелізації, ангіогенезу та дозрівання грануляційної тканини рани [16–18]. Якщо говорити про СОПР, то слина не тільки природним чином забезпечує вологе середовище в ротовій порожнині під час загоєння ран, але й містить значну кількість сполук, пептидів, протеїнів, таких як фактори росту (епідермальний фактор росту або EGF, фактор росту ендотелію судин або VEGF і фактори росту фібробластів або FGF) і білки-гістатини, які стимулюють загоєння ран. Такий вплив слини свого часу було вдало продемонстровано в експерименті на мишах, яким влаштовували гіпосалівацію – у них сповільнювалося загоєння ран, як на шкірі, так і на СОПР [19–22].

Окрім безпосереднього впливу на загоєння ран, у вологому середовищі ротової порожнини також присутні специфічні речовини середовища, які створюють особливі екологічні ніші, що призводить до формування різного мікробного складу та колонізації різних поверхонь. У здорової людини оральний

мікробіом містить більшу кількість мікробних тіл на площу поверхні, порівняно зі шкірою. Сучасні технології визначення мікроорганізмів дозволяють ідентифікувати близько 700 унікальних видів, зазначений мікробіом має більшу різноманітність видів (альфа-різноманітність) порівняно зі шкірою [23–27]. Незважаючи на те, що переважно видовий склад мікроорганізмів на шкірі та СОПР подібний (актинобактерії, фірмикути, протеобактерії та бактероїди складають понад 90,0% ідентифікованих видів), у мікробіомі шкіри домінують актинобактерії (50,0%), тоді як у ротовій порожнині внесок актинобактерій, фірмикутів, протеобактерій і бактероїдів розподілений більш рівномірно. Такі види, як *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium tuberculoearicum* і *Staphylococcus epidermidis* зазвичай зустрічаються на шкірі, незалежно від локалізації та від її стану [25, 28].

Протягом тривалого часу вважали, що ранова інфекція, спричинена колонізацією патогенних мікробів, значно уповільнює загоєння ран як на СОПР, так і на шкірі: було виявлено, що здорова біоплівка в порожнині рота призводить до підвищеної експресії антимікробних пептидів і покращує бар'єрну функцію у відновлених людських яснах (доведено *in vitro*). Мікроорганізми порожнини рота чинять позитивний вплив на загоєння ран через активацію макрофагів, дендритних клітин і Т-лімфоцитів і, як наслідок, зростання пулу ряду про- та протизапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-10 та ІЛ-17), які, своєю чергою, стимулюють проліферацію стовбурових клітин [29–32]. Крім того, в літературі наявна інформація, що окремі представники родини стафілококів можуть пригнічувати запалення шкіри, що знижує інтенсивність імунної відповіді під час загоєння ран. Тобто вплив *S. epidermidis* може приносити користь – знизити інтенсивність перебігу запальних реакцій, але це потенційно може створити сприятливі умови для патогенних стафілококів, таких як *Staphylococcus aureus*, у формі пригнічення активації кератиноцитів, що можна розглядати як додатковий механізм вірулентності [33]. Порушення у балансі взаємодії хазяїн-мікроб призводить спочатку до зростання колонізації умовно-патогенними грампозитивними бактеріями зони рани на шкірі пацієнта, а потім також і грамнегативними патогенними, такими як *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans* [34].

У ротовій порожнині слина відіграє важливу роль у підтриманні мікробного балансу. Муцин 5B (MUC5B) і слинний аглютинін (SAG) присутні в білкових плівкоподібних утвореннях (пелікули), що покривають емаль і епітеліальні поверхні, та безпосередньо впливають на мікробну колонізацію таких поверхонь. Своєю чергою, SAG і муцин 7 (MUC7) є одними з основних факторів аглютинації бактерій у слині, як показано в кількох дослідженнях, (наприклад, зв'язування з *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. aeruginosa* та *Escherichia coli*). Крім того, людська слина містить багато інших антимікробних пептидів і ферментів, таких як дефензини, гістатини, кателіцидин (LL-37), лізоцим, лактоферин і лактопероксидаза, які формують систему неспецифічного імунітету ротової порожнини, та синергічно знищують мікроорганізми [5, 35–38].

Загалом, маса мікроорганізмів порожнини рота є корисною як для гомеостазу, так і під час загоєння ран, і такий ефект зберігається, доки патогенні види не розростаються та не колонізують тканини, що особливо спостерігається при великих опікових ранах, виразках на СОПР або гінгівіті [39, 40]. На сьогодні тривають дослідження з визначення впливу факторів мікросередовища, таких як слина та мікроби, на різних фазах загоєння ран. Загалом, твердження про тотально негативний вплив бактерій, вірусів та грибків на загоєння ран не можна розглядати як аксіому, також наявний брак інформації по взаємодії макроорганізму з мікробіомом при загоєнні ран на СОПР та шкірі.

Істотні відмінності в процесі загоєння ран на шкірі та слизовій оболонці порожнини рота

Загоєння рани – це ретельно регульований процес, який заведено поділяти на чотири фази, які частково перекриваються: гемостаз, запалення, проліферація та ремоделювання тканин, причому кожна фаза включає різні типи клітин і сигнальні молекули.

Фаза гемостазу. Одразу після пошкодження цілісності покривних тканин та розриву кровоносних судин запускаються каскади реакцій гемостазу. Цей сформований в ході еволюції захисний механізм є направленим на запобігання крововтраті та тимчасове ущільнення субстрату рани. Наявні попередні дані щодо впливу слини на реакції гемостазу – доволі давні дослідження показували, що додавання слини до зразків крові слини

призводить до скорочення часу зсідання. Механізм цього явища пояснювали через високий рівень тканинного фактора у сліні. Активовані тромбоцити та вцілілі кератиноцити та фібробласти в СОПР виділяють хемокіни (CXCL4, CXCL5 та CXCL8), чим швидко ініціюють фазу запалення шляхом залучення імунних клітин до ураженої ділянки. В експериментах на щурах було показано, що рани СОПР експресують більше тромбоцитарного фактора росту (PDGF) порівняно з ранами шкіри, що може бути непрямим свідченням підвищеної активації тромбоцитів у ротовій порожнині порівняно з ранами шкіри [5, 41–43].

Фаза запалення. Зона дефекту тканин з великою кількістю поживних речовин створює додаткову ідеальну нішу для колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами, утворення біоплівки, експресії факторів вірулентності та подальшого ураження організму господаря. Фаза запалення під час загоєння рани є типовою пристосувальною фізіологічною реакцією, направленою на очищення рани від залишків зруйнованих власних тканин та чужорідних тіл та запобігання подальшому зараженню патогенами. Ушкодження тканин та проникнення патогенів в середовищі рани запускають стандартні каскади молекулярних взаємодій та ініціюють передачу гуморальних сигналів запалення. Це запускає експресію та вивільнення в міжклітинне середовище цілого каскаду цитокінів та хемокінів, що визначає початок фази запалення вже в перші години після отримання травми. Зростання концентрації та формування градієнтів цитокінів та хемокінів стимулюють хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів, моноцитів-макрофагів, опасистих клітин та Т-лімфоцитів, які активно проникають в простір рани та активують імунну відповідь проти потенційних патогенів. Варто зазначити, що побічним ефектом інтенсивної взаємодії клітин імунітету та медіаторів запалення з резидентними клітинами в рані протягом всього процесу загоєння може бути накопичення колагенових волокон та фіброз тканин. Протягом тривалого часу вважалося, що низький рівень запальної відповіді при загоєнні рани внутрішньоутробно є основним фактором безрубцевого загоєння тканини, тоді як активний перебіг запалення в постнатальний період є ініціатором утворення гіпертрофічних рубців, але ряд досліджень показали, що зниження інтенсивності запалення на ранніх стадіях

загоєння рани може бути біомаркером розвитку гіпертрофічного рубця [5, 44–46]. Доволі цікаві реакції відзначають при взаємодії з сапрофітною мікрофлорою. *S. epidermidis* можуть пригнічувати запальні реакції через порушення передачі сигналу TLR3, тоді як у гіпоксичних середовищах, багатих на ліпіди, коменсал *S. acnes* може порушувати імунну толерантність через вивільнення коротколанцюгових жирних кислот [33, 47, 48]. Тому, взаємодія між господарем та мікроорганізмами може впливати на результат загоєння ран шляхом маніпулювання функцією імунних клітин.

Фагоцитоз. Після завершення гемостазу розпочинається процес очищення рани від залишків тканин та чужорідних тіл, що запускають резидентні клітини шляхом фагоцитозу. Вже через 4 години після травми кератиноцити, фібробласти, клітини Лангерганса та резидентні макрофаги починають фагоцитувати фрагменти пошкоджених тканин. Інтенсивність фагоцитозу в СОПР є вищою. У шкірі щурів близько 22,0% резидентних клітин, що оточували пошкодження, містили фагоцитований матеріал, порівняно з 35,0% клітин слизової оболонки ротової порожнини (язика) [49].

Нейтрофільна інфільтрація. Нейтрофільні гранулоцити є першими клітинами імунітету, які потрапляють до ураженої ділянки та відіграють вирішальну роль у боротьбі з проникненням патогенної мікрофлори шляхом власної дегрануляції та фагоцитозу. Експериментальні дослідження у мишей показали, що у 2 мм ексцизійних ранах інфільтрація нейтрофілами розпочинається через 4 години та досягає піка через 24 год, як на шкірі, так і на СОПР. І концентрація нейтрофільних гранулоцитів у шкірі була вищою, ніж на СОПР протягом всього часу загоєння рани [50,51]. Протилежні результати були отримані при виконанні подібного експерименту на пацієнтах-добровольцях. У людей при нанесенні рани діаметром в 3 мм не відзначалося статистично вірогідної різниці в рівні інфільтрації шкіри та СОПР протягом перших 6 діб після травми. Але в СОПР міграція нейтрофільних гранулоцитів досягала максимуму через 3 дні після травми, з наступною редукцією. Тоді як у шкірі інфільтрація наростала до 6-го дня, що може свідчити про те, що умови для хемотаксису формених елементів крові та клітин імунітету в СОПР є кращими [27]. Більш інтенсивний таксис

нейтрофільних гранулоцитів у СОПР, порівняно зі шкірою, може бути результатом швидшої та більш масивної активації тромбоцитів та подальшого вивільнення ряду хемокинів (CXCL4). Тромбоцитарний фактор у слині має високу концентрацію, що прискорює зсідання крові, але процеси активації та виділення CXCL4 під час загоєння ран на СОПР та шкірі поки ще не порівнювали в експерименті. Іншим потужним хемоатрактантом для нейтрофільних гранулоцитів під час ранніх фаз загоєння рани є CXCL8 (також відомий як ІЛ-8). Відомо, що кератиноцити та фібробласти в СОПР продукують його значно більше, порівняно з аналогічними клітинами шкіри, особливо після стимуляції ранніми медіаторами запального процесу такими як ФНП- α , IFN- γ або ультрафіолетовим опроміненням. І навпаки, дослідження на мишах показують більшу продукцію хемокинів, які приваблюють нейтрофільні гранулоцити в шкірі, ніж у СОПР, такими факторами є CXCL8, CCL3, CXCL1, CXCL2, CXCL5 і CXCL7. Це може бути зумовлено видовими відмінностями та тривалістю періоду міграції нейтрофільних гранулоцитів до шкірних ран [5, 27, 51, 52–54].

Макрофагальна інфільтрація. Зазвичай нейтрофільні гранулоцити (як мікрофаги) не здатні повністю очистити субстрат рани від залишків пошкоджених тканин, чужорідних тіл та мікроорганізмів. Тому вони додатково до фагоцитозу, виділення токсичного вмісту власних гранул в навколишнє середовище також продукують хемокини CCL2 і CCL3, які є атрактантами для клітин моноцитарного ряду [55]. Після прибуття моноцити дозрівають у макрофаги, які сприяють фагоцитозу уламків і поступово замінюють популяцію нейтрофілів у середовищі рани, стаючи переважним типом імунних клітин. Це займає приблизно 2–4 дні після поранення. Макрофаги, окрім поглинання залишків тканин у середовищі рани, також є активними продуцентами цитокінів та факторів росту, які на ранніх стадіях є прозапальними (фенотип M1), а на пізніх стадіях стають протизапальними (фенотип M2). На тваринних моделях (свині) показано, що концентрація макрофагів у рані досягає максимуму через три дні після травми (в ротовій порожнині та шкірі), після чого вона різко знижується у СОПР, тоді як у шкірі вона залишається стабільно високою, що можна спостерігати й через 14–60 днів після нанесення рани. Таке явище корелює з

підвищенням рівня хемокинів CCL2 і CCL3 на пізніх стадіях загоєння ран на шкірі порівняно з СОПР *in vivo* [15, 27, 54]. Кератиноцити шкіри та фібробласти виділяють більші обсяги CCL2 при стимуляції ФНП- α та IFN- γ порівняно з такими ж клітинами в СОПР. Експресія CCL3 зазвичай вища в шкірі та зростає лише через 6 днів після поранення. Варто відзначити, що на сьогодні ще не проводили досліджень відмінностей між підтипами макрофагів у шкірі та СОПР при загоєнні ран [5, 27, 53, 54].

T-лімфоцити. Незважаючи на те, що основною функцією T-лімфоцитів є протимікробна активність, загоєння ран може відбуватися також за їх відсутності. Поміж тим, нещодавно було встановлено прямий вплив T-лімфоцитів на загоєння ран. Активовані T-лімфоцити також інфільтрують тканини країв рани, при цьому вони додатково продукують ряд цитокінів і факторів росту, які стимулюють імунну відповідь та загоєння ран. Наявні відомості, що у людей через 3 дні після травми спостерігається приплив T-лімфоцитів у СОПР, які зникають на 6-й день, тоді як в ранах шкіри спостерігається помірний приплив T-лімфоцитів (до 6 днів після поранення), що свідчить про те, що міграція T-лімфоцитів трохи сповільнюється в шкірі, порівняно з СОПР. Відповідно до цієї гіпотези, Szpaderska та ін. виявили більше T-лімфоцитів в ранах шкіри в мишей через 7 днів після поранення [5, 27, 51, 56–58]. Хемокини T-лімфоцитів (CCL5 і CXCL10) були виявлені у вищих концентраціях в ранах СОПР порівняно зі шкірою, що свідчить про більш інтенсивну міграцію Th1 до ран СОПР. CCL27, хемокин, що є атрактантом для популяцій T-лімфоцитів Th22 і Tregs, мав вищі концентрації у шкірі порівняно з СОПР. Дослідження *in vitro* з використанням первинних фібробластів і кератиноцитів показали, що резидентні клітини шкіри виділяють більше CCL20, CCL27 і CXCL12, тоді як кератиноцити й фібробласти СОПР виділяють більше CXCL10 і CCL28. Це узгоджується з тим, що CCL27 і CCL28 є лігандами для того самого рецептора, причому перший є специфічним для шкіри, а інший — для СОПР [5, 27, 52, 53, 54, 59, 60].

На жаль, на сьогодні у фаховій літературі відсутні дані щодо порівняння популяцій T-лімфоцитів і пов'язаних цитокінів, які залучені до загоєння ран шкіри та СОПР. Тому остаточна роль T-лімфоцитарного імунітету в формуванні та якості рубця ще має бути з'ясована. Доволі цікавим є факт щодо участі в формуванні

системи імунітету мікроорганізмами-коменсалами, що може посилювати запальну відповідь при інфікуванні патогеном, а також покращувати якість закриття ран Т-лімфоцитарно-залежним способом [5, 24, 61].

Опасисті клітини (мастоцити, лаброцити, тучні клітини). Іншими, менш розпізнаваними імунними клітинами в загоєнні ран є опасисті клітини. Було показано, що мастоцити стимулюють проліферацію, ангиогенез і синтез міжклітинної речовини, а також забезпечують процес ремоделювання регенерату через вивільнення цитокінів і факторів росту. В експериментальних дослідженнях було показано, що у свиней опасисті клітини проникають як у рани шкіри, так і в СОПР приблизно через 14 діб після травми, після чого вони залишаються в середовищі рани шкіри, але поступово зникають в ранах СОПР. Тому можна говорити про виражене зменшення концентрації мастоцитів в зоні рани СОПР через 60 днів після травми [15, 62].

Цитокіни. Цитокіновий профіль загоєння рани є складним і багатокомпонентним. Більш того на сьогодні це розділ фізіології не досліджений повною мірою. Загальновідомим є факт, що цитокіни в середовищі рани значною мірою визначають реакцію імунних клітин та й результат загоєння рани. Як імунні клітини, що мігрують до середовища рани, так і резидентні клітини – всі вони виробляють і реагують на цитокіни. Протягом останніх 40–50 років цитокіни були умовно класифіковані на дві великі підгрупи – про- чи протизапальні, або про- чи антифіброзні, хоча ці дві «чорно-білі» класифікації навряд чи відображають всю складність системи цитокінів.

Проведений транскрипційний аналіз, описаний у дослідженнях на мишах і людях, вказує на більш виражений прозапальний профіль цитокінів у шкірних ранах із підвищеною експресією ІЛ-6, ІЛ-18, ІЛ-23, ІЛ-24, ІFN- α , ІFN- β та G-CSF порівняно з ранами СОПР. ІЛ-18, ІЛ-23, ІЛ-24 та інтерферони типу I пов'язані з високим ризиком утворення гіпертрофічних рубців та неякісним загоєнням ран. У СОПР експресія ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та ФНП- α є вищою, ніж у шкірі [5, 27, 53, 54, 63–67].

Загалом, внесок імунних клітин у загоєння ран, здається, є більш тривалим у шкірі порівняно з загоєнням ран СОПР. Подібна тенденція швидшого зникнення медіаторів запалення в ротовій порожнині, порівняно зі шкірою також відображалася й на кількості Т-лімфоцитів і

моноцитів, які частіше у значних кількостях знаходилися в шкірі, порівняно з ротовою порожниною на пізніх стадіях загоєння рани, що може бути пов'язано з різним мікробним кліренсом. З іншої сторони, швидше зникнення запалення в ранах на СОПР може бути просто результатом швидшого закриття рани, оскільки неушкоджений епітелій є головним бар'єром проти мікробної інвазії, яка відповідно є основним тригером запалення. А якщо покривна тканина ціла, то відповідно для організму й нема потреби в підтримці запального процесу та персистенції формених елементів крові й цитокінів в тканинах. Результати перелічених досліджень доволі часто не можна порівнювати з огляду на їх різний дизайн – різні розміри ран та різні їх види, різна тривалість загоєння. Проте всі дослідники приходять до загального висновку, що запальна фаза загоєння рани є більш потужною й довготривалою на шкірі, порівняно з ранами на СОПР [15, 27, 53, 54, 67]. Детальних порівнянь ранньої запальної відповіді, цитокінів, популяцій імунних клітин і взаємодії хазяїн-мікроб у шкірі та при загоєнні ран СОПР наразі немає, але це може дати більш глибоке розуміння цієї критичної фази ранового процесу та її наслідків для результатів загоєння.

Фаза проліферації. Під час фази проліферації, яка розпочинається через години або за кілька днів після поранення, ендотеліальні клітини, фібробласти та епітеліальні клітини мігрують у простір рани та створюють умови для регенерації тканини. Високо васкуляризована та щільно організована грануляційна тканина, утворена фібробластами та ендотеліальними клітинами, забезпечує структурну підтримку та живлення всього середовища рани. Тим часом епітеліальні клітини повторно епітелізують поверхню рани в процесі проліферації, міграції та диференціювання [54].

Ангиогенез. Хоча ангиогенез визнано ключовим процесом для швидкого загоєння ран, збільшення кількості кровоносних судин на пізніх стадіях загоєння рани частіше пов'язують з формуванням гіпертрофічного рубця [5]. Порушення кровотоку та застійні явища в зоні травми призводять до гіпоксії та запускають ангиогенну відповідь. В умовах гіпоксії клітини ранового середовища виділяють різні проангиогенні фактори, такі як фактор індукції гіпоксії 1 α (HIF-1 α) та ендотеліальний фактор росту судин VEGF, для стимуляції проліферації та міграції ендотеліальних клітин, що призводить до

великого утворення порожнистих судин, які забезпечують грануляційну тканину поживними речовинами та сприяють міграції імунних клітин [69]. Хоча слина людини є багатим джерелом VEGF, і містить значно вищу його концентрацію порівняно з плазмою [70,71], і кератиноцити шкіри та СОПР виробляють приблизно однакову кількість VEGF під час гіпоксії *in vitro*, в гомогенатах ран шкіри *in vivo* було визначено вищі рівні VEGF і HIF-1 α порівняно із СОПР [43, 72, 73]. Було показано, що у свиней кількість судин збільшується через 14 днів після поранення як у СОПР, так і в шкірних ранах, але кількість новоутворених кровоносних судин значно вища на шкірі. Подібна ситуація була описана і для мишей. Навіть після нормалізації кількості судин на 1 мм³ в регенераті СОПР, підвищений розвиток судинної сітки зберігався в регенераті шкіри – до 60 днів після травми у свиней або 7 днів у мишей [5, 15, 72].

Таким чином, можна прийти до висновків, що вищий рівень ангіогенезу є характерним для шкіри (а не СОПР), кількість судин в регенераті шкіри залишається високою протягом тривалого періоду часу, такий стан асоціюється з вищим ризиком утворення гіпертрофічних рубців. Механізмом розвитку такої гіперваскуляризації вважають зниження регресії кровоносних судин при тривалому запаленні, як наслідок, більшої потреби в енергії, зниженні експресії CXCL10 або затримки формування міжклітинної речовини та її дозрівання [5, 27, 74].

Реепітелізація. Швидка повторна епітелізація поверхні рани має критичне значення для відновлення бар'єрної функції шкіри та СОПР та запобігання інфекціям, а тривала реепітелізація найчастіше пов'язана з негативними результатами загоєння. Якщо шкірні рани, які піддаються висиханню на повітрі, швидко покриваються кірочками, під якими вже відбувається епітелізація, то рани на СОПР залишаються відкритими протягом усього процесу загоєння рани та постійно піддаються впливу свіжої слини та мікробіому ротової порожнини до повної епітелізації. Макроскопічні та клінічні спостереження на людях та експериментальних тваринах показують, що рани в ротовій порожнині закриваються швидше, ніж рани шкіри. Патоморфологічні дослідження вказують на швидшу реепітелізацію в ранах СОПР розміром 1–3 мм, порівняно зі шкірою як у мишей, так і у людей, тоді як при більших ранах у свиней

вірогідної різниці у швидкості реепітелізації не спостерігалось [5, 15, 27, 43, 51, 54, 68, 75].

Міграція та проліферація кератиноцитів є ключовими подіями процесу реепітелізації. Дослідження *in vitro*, у яких порівнювали первинні кератиноцити людини, виділені зі СОПР та шкіри, показали, що клітини з СОПР мають вищий потенціал до реепітелізації, вони швидше проліферують та мігрують. Це пояснюють внутрішніми властивостями кератиноцитів СОПР, підвищеною експресією міграційних і пов'язаних з проліферацією генів в епітелії порівняно зі шкірою. Крім того, фібробласти порожнини рота виробляють більшу кількість фактору росту гепатоцитів (HGF) і фактору росту кератиноцитів (KGF) порівняно з фібробластами шкіри (обидва цитокіни відомі як потужні індуктори міграції та проліферації кератиноцитів), що може додатково пояснити підвищену швидкість повторної епітелізації ран ротової порожнини порівняно зі шкірою *in vivo* [5, 76, 77].

Додатковим джерелом різних факторів росту може бути слина, яка містить тисячі біоактивних білків і пептидів [22, 70, 71, 78]. Спостереження показали, що нативна слина стимулює повторну епітелізацію відморожених ран у відновлених яснах і шкірі людини [79]. Гістатини, сімейство слинних пептидів, які зустрічаються лише у вищих приматів, були ідентифіковані як одні з найпотужніших ранозагоювальних пептидів, одержаних зі слини. Було показано, що і гістатин-1 і 2 стимулюють міграцію кератиноцитів СОПР та шкіри *in vitro*. Цікавим фактом також є те, що мікроорганізми-коменсали ротової порожнини, а саме *Streptococcus mitis* і *Streptococcus oralis*, здатні прискорювати закриття рани при подрапинах, тоді як ряд патогенних мікроорганізмів, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, мали пригнічувальний ефект на загоєння ран ротової порожнини [22, 31, 80, 81].

Утворення грануляційної тканини.

Паралельно з процесами міграції, проліферації кератиноцитів та реепітелізації рани, відбувається утворення грануляційної тканини, яка замінює пошкоджену дерму. Фібробласти та ендотеліальні клітини починають секретувати в навколишнє середовище фібронектин для створення щільної фібрилярної мережі (т.зв. фібронексус), яка забезпечує міграцію клітин до середовища рани. У свиней рівень фібронектину в рані підвищується як у ротовій порожнині, так і в шкірі, досягаючи пікових значень через 7–14 днів після поранення у

свиней. Цікавим також є факт, що експресія фібронектину швидко повертається до норми в ранах СОПР і залишається високою в шкірі до 49 діб після травми. Щільна фібронектинова сітка в просторі рани є важливою для формування зрілого колагенового матриксу (колаген I/III). На початкових стадіях загоєння ран основним типом колагену, що виробляється грануляційною тканиною, є колаген III, після чого зростає продукція колагену I типу для підвищення міцності та еластичності тканин. Кількість клітин, що виробляють проколаген I, прогресивно зростає в шкірі та СОПР через 14 діб після поранення у свиней. Високий рівень продукції колагену I зберігається у шкірі до 60 діб після поранення, тоді як в СОПР він нормалізується протягом 35 діб. Крім того, первинні фіброласти шкіри, культивовані або в тривимірних (3D) субстратах, або в гідрогелях на основі колагену, показали підвищену експресію колагену I, колагену III та еластину-1, порівняно з фіброластами порожнини рота [60, 54, 75, 82, 83].

Поряд з волокнами, які утворюють структурний каркас для фіксації клітин, міжклітинна речовина містить численні матрицелюлярні білки (глікопротеїни та протеоглікани), які сприяють взаємодії матрикс-клітина та модулюють різні клітинні реакції, такі як клітинна адгезія, міграція та проліферація. Експресія матрицелюлярних протеогліканів – тенасцину C, SPARC-1, THBS-2 та остеопонтину – є підвищеною в первинних фіброластах шкіри людини, порівняно з фіброластами, виділеними з тканин ротової порожнини, *in vivo* рівень тенасцину C підвищений у СОПР, порівняно зі шкірою, як у здорових тканинах, так і під час загоєння ран. Ця відмінність може полягати в присутності інших типів клітин, таких як макрофаги та кератиноцити, що сприяє накопиченню фібронектину та тенасцину C *in vivo* [54, 60, 82, 84].

Проведені дослідження *in vitro*, що порівнюють внутрішні властивості первинних фіброластів людини зі шкіри та СОПР, показують контрастні результати. В деяких роботах повідомляли про збільшення проліферації ясенних фіброластів порівняно з фіброластами шкіри на 3–15-й день культивування клітин і збільшення тривалості їх життя, пов'язане зі збільшенням довжини теломер у фіброластах порожнини рота; інші результати не показали значних відмінностей у проліферації між двома популяціями фіброластів. Є дані про

підвищену активність міграції у фіброластів, ізольованих з СОПР, порівняно з фіброластами, ізольованими зі шкіри *in vitro*, і повністю протилежні дані, які вказують на подібні темпи міграції клітин. Крім того, було показано, що фіброласти ротової порожнини мають вищу адгезію до фібронектину та колагену IV, тоді як інше дослідження повідомляє про кращу адгезію дермальних фіброластів до фібронектину, що супроводжується збільшенням темпів міграції клітин. Ця диференціальна адгезія, яка супроводжується різною експресією інтегринів, може бути пов'язана з диференціальною міграцією фіброластів шкіри та порожнини рота в середовищі рани [5, 60, 85–90]

Тим не менш, незважаючи на різні й протилежні висновки, всі ці дослідження *in vitro*, мають тенденцію до опису наявності більшої кількості фіброластів у ранах ротової порожнини, ніж на шкірі. Але при порівнянні рани шкіри та порожнини рота *in vivo* спостерігається більше фіброластів у середовищі рани шкіри, що може свідчити про більш сильний вплив факторів навколишнього середовища, а не внутрішніх відмінностей між фіброластами шкіри та порожнини рота, які визначають міграцію та проліферацію клітин *in vivo*. Виявлено, що слина посилює міграцію фіброластів *in vitro*. Кілька факторів росту, які, як відомо, стимулюють міграцію та проліферацію фіброластів, такі як FGF2 або bFGF та EGF, присутні в слині, і одне дослідження на щурах повідомило про підвищені рівні FGF2 та EGF в ранах СОПР, порівняно зі шкірою. Навпаки, не було виявлено різниці в FGF2 в ранах СОПР та шкіри ранами у мишей, а також встановлено, що первинні фіброласти ротової порожнини та шкіри людини експресують подібні рівні FGF2 [15, 43, 60, 72, 79]. Крім того, очікується, що рівні FGF2 у слині людини будуть занадто низькими, аби мати біологічно значущий ефект. Тоді як інші пептиди в слині, наприклад гістатин-1 і гістатин-2, виявляють багатообіцяльні ефекти в стимуляції міграції фіброластів [22, 70].

Іншим фактором, який відіграє важливу роль у проліферації фіброластів, є родина цитокінів TGF- β (трансформувальний фактор росту- β), вони переважно секретуються імунними клітинами, такими як макрофаги та Т-лімфоцити. Протягом останніх 20 років було описано три ізоформи TGF- β : TGF- β_1 , TGF- β_2 і TGF- β_3 . Функція їх є різною, у той час, як TGF- β_1 пов'язаний з утворенням патологічних масивних рубців, TGF- β_3 більше пов'язаний із безрубцевим

загоєнням ран у плода [66, 91]. На початковому рівні, на старті ранового процесу первинні фібробласти шкіри людини виробляють більше TGF- β_1 і TGF- β_3 і менше TGF- β_2 порівняно з фібробластами порожнини рота. В експерименті під час загоєння ран у мишей у шкірі були виявлені вищі рівні TGF- β_1 і нижчі або подібні рівні TGF- β_3 , порівняно з ранами СОПР. Навпаки, жодної різниці в концентраціях TGF- β_1 не було виявлено в ротовій порожнині свиней, порівняно зі шкірними ранами, тоді як рівні TGF- β_3 були вищими в шкірі. Щодо функції TGF- β в загоєнні ран шкіри та СОПР, то на сьогодні інформація є доволі суперечливою. В одних дослідженнях повідомляють про диференційований вплив цитокіну на фібробласти шкіри та порожнини рота [5, 51, 60, 66, 68, 91].

Тому можна підсумувати наступне: більш швидка повторна епітелізація, відновлення щільності судин і зниження виробництва міжклітинної речовини характерні для загоєння ран ротової порожнини під час фази проліферації. Внутрішні властивості клітин порожнини рота (тобто проліферація та міграція кератиноцитів) і присутність слини (через гістатин 1 і 2) сприяють загоєнню ран.

Фаза ремоделювання рубця. Після завершення епітелізації поверхні рани відновлюється бар'єрна функція покриву, інтенсивність запалення зменшується протизапальними цитокінами. Макрофаги перемикаються з прозапального фенотипу M1 на фенотип M2, що сприяє їх збільшенню, починають синтезувати та виділяти фактори росту, матричні металопротеїнази (ММП) і тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП). Метою таких трансформацій є стимуляція міофібробласт-опосередкованого ремоделювання міжклітинної речовини. Ця остаточна фаза ремоделювання в загоєнні рани може тривати від тижнів до місяців, що призводить до утворення рубцевої тканини, яка зрештою може поступово резорбуватися, хоча пошкоджена тканина може ніколи не відновити свою первісну міцність на розтяг. На основі проведених порівняльних досліджень на людях, свинях і мишах стало очевидним, що рани ротової порожнини загоюються з меншим ризиком утворення рубця та з меншим обсягом утворення рубцевої тканини, порівняно з ранами шкіри [15, 54, 91].

Рани ротової порожнини демонструють меншу контракцію та краще відновлення архітектури тканини з точки зору структури

колагену та утворення сітчастих валиків власної пластинки. Ремоделювання позаклітинного матриксу має ключове значення для остаточної якості рубця [44]. У здоровій шкірі колагенові волокна мають більшу товщину, порівняно зі СОПР, а фібробласти шкіри *in vitro* виявляють вищу експресію колагену I та III, порівняно з фібробластами порожнини рота [5,15]. Під час загоєння ран пучки колагену набагато тонші та хаотично організовані як на шкірі, так і на СОПР. У свиней уже через 14 днів після поранення щільність і зрілість колагену в ділянці рани нагадує інтактну тканину слизової оболонки ротової порожнини, тоді як у ран на шкірі колагенові волокна залишаються тонкими, нещільно організованими та орієнтованими перпендикулярно до країв рани – до 49 днів після поранення [15].

Знижені темпи реорганізації структури та волокон колагену в шкірі можуть бути пов'язані зі зниженою нормалізацією васкуляризації в ранах шкіри, оскільки реорганізація колагену призводить до деградації судин. Проте скорочення тканини, секреція ММП, їх пов'язаних інгібіторів і відкладення міжклітинної речовини та матрицелюлярних білків – відіграють важливу роль у ремоделюванні тканини, утворенні рубців, а також в остаточній якості рубцевої тканини регенерату. Початкова контракція рани звуження рани може бути ефективним способом зменшення площі рани та, таким чином, зниження ризику інфекцій. Однак, розглядаючи остаточну якість рубця, надмірна контракція є небажаним явищем, оскільки це призводить до більш жорсткої рубцевої тканини, зниження міцності на розрив і потенційно викликає обмеження рухів внаслідок виникнення контрактури [74, 92].

У багатьох дослідженнях порівнювали фібробласти шкіри та порожнини рота щодо їх здатності індукувати скорочення колагенового гелю або ремоделювання *in vitro*. Як результат, спостерігалось посилене скорочення гідрогелю колагену з фібробластами з порожнини рота [5, 87, 93].

Експресія α -SMA, як показник конверсії міофібробластів, зазвичай пов'язана зі скороченням колагенового гелю. Дійсно, відсоток α -SMA+ (міо)фібробластів, виділених з інтактною СОПР, вищий, ніж у шкірі. Крім того, після поранення *in vivo* спостерігалось більше міофібробластів у слизовій оболонці порожнини рота порівняно зі шкірою як на ранніх (1–2 тижні),

так і на пізніх (8 тижнів) періодах після поранення. Навпаки, інші дослідження повідомляли про вищу експресію α -SMA у фібробластах шкіри порівняно з фібробластами ротової порожнини, незважаючи на посилене скорочення гідрогелю колагену фібробластами порожнини рота. У цих дослідженнях посилене скорочення фібробластами з СОПР пояснювалося підвищеною експресією MMP3, що призвело до збільшення скорочення, спричиненого міграцією клітин, а не опосередкованого α -SMA [5, 14, 15, 39, 43]. Тому можна твердити, що механізми, за допомогою яких індукується скорочення в ранах шкіри та ротової порожнини *in vivo* та їх подальший вплив на кінцеву якість рубця, залишаються на сьогодні незрозумілими.

Хоча фібробласти є основним типом клітин, які беруть участь у фазі ремоделювання під час загоєння ран, їх функція значною мірою залежить від продукції макрофагами цитокінів. У шкірі високий рівень присутності макрофагів зберігається до 60 днів після поранення, у той час, як в СОПР пік концентрації їх припадає на 14-й день, а після чого їх число поступово зменшується. Макрофаги виділяють низку цитокінів та факторів росту (той же TGF- β), які стимулюють перехід фібробластів у міофібробласти та подальше виробництво ними молекул міжклітинної речовини [131]. Відповідно до збільшення кількості макрофагів у ран шкіри, підвищені рівні TGF- β_1 і фосфорильованого SMAD₃ (pSMAD₃; маркер для активації шляху TGF- β) визначаються в ранах шкіри у мишей. Крім того, при порівнянні фібробластів СОПР та шкіри у 3D-культурах фібробласти шкіри виробляють більше TGF- β_1 і pSMAD₃ [14, 60, 68, 94].

Крім загальної ролі у відновленні міцності тканин за допомогою MMP і тканинних інгібіторів матричних металопротеїназ (TIMMP), ремоделювання міжклітинної речовини безпосередньо впливає на загоєння ран, наприклад, викликаючи регресію судин, стимулюючи міграцію клітин та вивільнення неактивних факторів росту в середовище рани. MMP можуть інактивувати фактори росту, хемокіни та цитокіни шляхом протеолітичного розщеплення і таким чином мати непрямий вплив на запальні та фіброзні реакції. Дійсно, MMP-2, активна форма якої виявилася підвищеною в культурах фібробластів порожнини рота, пригнічує хемотаксис макрофагів і Т-лімфоцитів (через розщеплення CCL7, що призводить до

антагоністичної активності CCR1/2/3), тоді як MMP-9, яка більш експресується в культурах, еквівалентних шкірі, може розщеплювати CXCL8, що призводить до більш потужного продукування та посилення міграції нейтрофілів. Загалом низька експресія MMP або висока експресія TIMMP пов'язана з фіброзом і утворенням рубців, тоді як висока експресія MMP пов'язана з хронічними ранами та пародонтитом. Цікаво, що порівняння MMP і TIMMP у ранах ротової порожнини та шкіри досі не проводилося. У первинних культурах фібробластів людини загальна експресія MMP нижча в шкірі порівняно зі слизовою ротовою порожнини. Цікаво, що в той час як надмірна експресія MMP-7 і MMP-9 пов'язана з уповільненим загоєнням ран, MMP-2 та MMP-3 відіграють важливу роль у міграції кератиноцитів, що, отже може додатково пояснити загальне швидше загоєння ран ротової порожнини без масивних рубців [5, 60, 95–99].

Холістичний погляд: взаємодія внутрішніх, зовнішніх, місцевих та системних факторів, комбінація впливів

Беручи до уваги всі наявні відмінності між шкірою та СОПР в анатомії та фізіології, стає зрозуміло, що в загоєнні ран існує делікатний баланс, і в СОПР загоєння відбувається швидше при формуванні кращої якості рубцевої тканини. Численні дослідження *in vitro* показали суттєві відмінності між клітинами, виділеними зі шкіри та СОПР. Наприклад, кератиноцити СОПР мають підвищену проліферацію та міграцію в рані, а також було показано різницею в експресії цитокінів, хемокінів, фактора росту та MMP для кератиноцитів і фібробластів різного походження.

Незважаючи на те, що ці дослідження надають детальну інформацію та можуть частково пояснити відмінності в загоєнні ран шкіри та СОПР, вони також є спрощеними моделями, і тому навряд чи відображають загоєння ран *in vivo*. Досконаліші моделі органотипічної спільної культури можуть забезпечити виявлення відсутніх ланок між складними процесами загоєння ран *in vivo* та деталями, які забезпечують системи *in vitro*. Дійсно, відмінності в поведінці клітин можуть виникати в співкультурах у більш фізіологічній моделі. Наприклад, у той час, як фібробласти порожнини рота виділяють вищі рівні MMP-9 порівняно з фібробластами шкіри, органотипові співкультури показали, що секреція активного MMP-9 підвищується в шкірі, коли фібробласти культивуються разом з епідермальними кератиноцитами [96].

Крім внутрішніх місцевих і системних факторів, було показано, що зовнішні фактори, такі як вологість, слина, механічний тиск і мікробне навантаження, а також екологічні впливи, сприяють загоєнню ран і впливають на результат загоєння. Цікаво, що як корисні, так і шкідливі ефекти пояснюються взаємодією між макроорганізмом господаря та мікроорганізмами під час загоєння ран. Дослідження з використанням мишей-гнотобіонтів довели, що обробка шкіри коменсальними мікробами перед пораненням покращує закриття рани через Th17-опосередковане вивільнення цитокінів. Згідно з гіпотезою про те, що тканини порожнини рота сприяють більш інтенсивному запаленню через безперервний вплив мікробів, біопсії ясен *ex vivo* виділяють більшу кількість прозапальних цитокінів (наприклад, IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-10, і ФНП- α) порівняно з біопсією шкіри. Навпаки, стерильно культивована реконструйована шкіра та ясна людини без мікробів чи імунних клітин виділяють аналогічні рівні вищезазначених цитокінів. Вплив на стерильну культивовану реконструйовану тканину ясен людини коменсальною біоплівкою знову стимулює вивільнення IL-6 та IL-8 [24, 53, 100, 101].

З позиції мікроорганізмів, перехід від умовно сухого шкірного середовища до вологого та багатого білками середовища рани, ймовірно, викликає широку адаптацію мікробіома шкіри, тоді як мікробіом порожнини рота, який уже піддається впливу вологого та багатого білками середовища під час гомеостазу, можливо, залишається набагато стабільнішим при пораненні. Отже, постійні імунні клітини-господарі можуть бути краще пристосовані до мікробіому рани ротової порожнини, що призводить до більш ефективної та швидкої імунної відповіді в порожнині рота порівняно з ранами шкіри. Однак з наявної на цей час інформації неможливо встановити, чи сприяють відмінності між мікробіомом порожнини рота та шкіри покращеному загоєнню ран на слизовій оболонці порожнини рота, і хоча описано деякі види бактерій, дуже мало інформації про роль

грибів, таких як *Candida* у загоєнні ран доступний. Сучасні досягнення в системі співкультури *in vitro* хазяїн-мікроб, які поєднують складні моделі хазяїна з розширеним впливом багатовидових мікробних спільнот, можуть стати корисним інструментом для вивчення складної взаємодії хазяїн-мікроб під час загоєння ран. Тривала запальна реакція та пов'язаний з нею цитокіновий профіль мають вирішальне значення протягом усього процесу загоєння рани. Особливо на пізніх стадіях загоєння рани, диференціація макрофагів і Т-лімфоцитів залежить від цитокінів всередині середовища рани й обидва впливають на функцію фібробластів, ремоделювання міжклітинної речовини та формування рубця [30, 80, 102–106].

Дійсно, макрофаги розвиваються в фенотип M1 при стимуляції IFN- γ та ліпополісахаридами, тоді як TGF- β , IL-4 та IL-10 є класичними індукторами протизапального фенотипу M2. Макрофаги M1 сприяють запаленню через секрецію запальних цитокінів (таких як IL-1 β , IL-6 і ФНП- α), тоді як макрофаги M2 виділяють велику кількість факторів росту (таких як TGF- β), які сприяють закриттю рани, ангиогенезу і відкладення міжклітинної речовини. Подібним чином клітини Th1 (і їхній вроджений аналог ILC1) відіграють важливу роль в очищенні рани від патогенів і залишків тканин, тоді як Th2 та ILC2 послаблюють імунні відповіді та ініціюють регенерацію. У той час як деструктивна відповідь типу 1 може завдати шкоди тканинам, якщо вона активна надто довго, надмірне накопичення клітин M2 і Th2 на пізніх стадіях загоєння рани пов'язане з утворенням (гіпертрофічного) рубця. Показано, що клітини Th17 сприяють взаємодії між господарем і мікробіомом, що особливо цікаво порівняти між загоєнням ран ротової порожнини та шкіри, враховуючи різницю в мікробному навантаженні між двома тканинами [44, 58, 105, 107]. Однак всебічне порівняння мережі цитокінів і пов'язаних фенотипів макрофагів і популяцій Т-лімфоцитів при загоєнні ран ротової порожнини та шкіри досі не було описано в літературі.

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

Отже, загоєння ран в організмі людини – це чітко визначений типовий процес, спрямований на відновлення тканин після пошкодження. На відміну від шкірного покриву, рани на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР) загоюються

відносно швидко та з утворенням меншого масиву рубцевої тканини, або зовсім без такого. І все це відбувається на фоні постійного руху м'яких тканин, напруги (натягу), механічного стирання та контакту з великою кількістю мікроорганізмів ротової рідини. Дані літератури та результати значного числа досліджень

дозволяють зазначити, що швидше закриття рани, наявність слини, швидша імунна відповідь, посилене вивільнення протизапальних цитокінів, опосередковане матричними металопротеїназами, розщеплення хемокінів і ремоделювання

екстрацелюлярної речовини сприяють кращому загоєнню ран і зменшенню утворення рубців на слизовій оболонці порожнини рота, чого, на жаль, не можна сказати про шкіру.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження механізмів загоєння ран СОПР є перспективним для розробки технологій швидкої контрольованої регенерації тканин організму людини та технологій безрубцевого загоєння.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Marjan Domysche^{A,B,C,D}

Iurii Mochalov^{A,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Hayun Y, Yaacobi DS, Shachar T, Harats M, Grush AE, Olshinka A. Novel Technologies in Chronic Wound Care. *Semin Plast Surg.* 2022;36(2):75-82. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749095>.
- Mochalov IO. Perspektyvy zastosuvannya antyhipertenzynykh preparativ v yakosti modulatoriv rubtsiuvannya ran shkiry shchelepno-lytsevoi dilianky u ditei [Prospects for the use of antihypertensive drugs as modulators of scarring of maxillofacial skin wounds in children]. *Visnyk problem biologii i medytsyny.* 2013; 4(1):36-9 [In Ukrainian]
- Chiang RS, Borovikova AA, King K, Banyard DA, Lalezari S, Toranto JD, Paydar KZ, Wirth GA, Evans GR, Widgerow AD. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. *Wound Repair Regen.* 2016;24(3):466-77. <https://doi.org/10.1111/wrr.12432>.
- Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, Barret JP, Dziewulski P, Herndon DN. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet.* 2016;388(10052):1427-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31406-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31406-4).
- Waasdorp M, Krom BP, Bikker FJ, van Zuijlen PPM, Niessen FB, Gibbs S. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin. *Biomolecules.* 2021;11(8):1165. <https://doi.org/10.3390/biom11081165>.
- Pavlenko OV, Savytska IM, Boiko MA. Dynamika morfolohichnykh zmin vidnovlennia slyzovoi obolonky porozhnyny rota pislia zastosuvannia metodu vysokochastotnoho elektrozvariuvannia [The dynamics of morphological changes in the recovery of the mucous membrane of the oral cavity after the application of the high-frequency electric welding method]. *Suchasna stomatol.* 2020;2(101):44-8. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-36-2-2-9> [In Ukrainian].
- Boiko MA. Porivnialna otsinka zahoiennia slyzovoi obolonky porozhnyny rota pislia vykorystannia riznykh metodiv ziednannia ta hemostazu [Comparative assessment of the healing of the oral mucosa after using different methods of connection and hemostasis]. *Ukr zhurn med biol ta sportu.* 2020;26(4):256-64. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.256> [In Ukrainian].
- Avetikov DS, Talash RV, Starchenko II. Histotopografichna kharakterystyka zahoiennia pisliaoperatsiinykh ran pry zastosuvanni kleiovoi kompozytsii "sulfakrylat" v porivnianni z tradytsiynym ushyvanniam [Histotopographic characteristics of postoperative wound healing when using the "sulfaacrylate" adhesive composition in comparison with traditional suturing]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny.* 2015; 15(3(1):149-53. [In Ukrainian].
- Fomina NS, Sukmanska HD, Kordon YuV, Trofimenko YuIu. Do udoskonalennia metodiv likuvannia aftoznykh urazhen slyzovoi obolonky porozhnyny rota [On improving the methods of

- treatment of aphthous lesions of the mucous membrane of the oral cavity]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2020; 24(1): 143-6. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-28](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-28). [In Ukrainian].
10. Helei NI, Kostenko YeYa, Helei VM, Fedorov DYU. Suchasni pohliady na problemu vtorynnykh urazhen slizovoi obolonky rotovoi porozhnyny yak pobichnogo efektu kompleksnogo protypukhlynnoho likuvannia (ohliad literatury) [Modern views on the problem of secondary lesions of the mucous membrane of the oral cavity as a side effect of complex anticancer treatment (literature review)]. *Klinichna stomatohiia*. 2020; 2:4-13. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2020.2.11396> [In Ukrainian].
 11. Evans EW. Treating Scars on the Oral Mucosa. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(1):89-97. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.08.008>
 12. Qin R, Steel A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):477-83. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.005>.
 13. Turabelidze A, Guo S, Chung AY, Chen L, Dai Y, Marucha PT, DiPietro LA. Intrinsic differences between oral and skin keratinocytes. *PLoS One*. 2014;9(9):e101480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101480>.
 14. Glim JE, Beelen RH, Niessen FB, Everts V, Ulrich MM. The number of immune cells is lower in healthy oral mucosa compared to skin and does not increase after scarring. *Arch Oral Biol*. 2015;60(2):272-81. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.10.008>.
 15. Mak K, Manji A, Gallant-Behm C, Wiebe C, Hart DA, Larjava H, Häkkinen L. Scarless healing of oral mucosa is characterized by faster resolution of inflammation and control of myofibroblast action compared to skin wounds in the red Duroc pig model. *J Dermatol Sci*. 2009;56(3):168-80. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.09.005>.
 16. Eriksson E, Liu PY, Schultz GS, Martins-Green MM, Tanaka R, Weir D, Gould LJ, Armstrong DG, Gibbons GW, Wolcott R, Olutoye OO, Kirsner RS, Gurtner GC. Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound Repair Regen*. 2022;30(2):156-171. <https://doi.org/10.1111/wrr.12994>.
 17. Junker JP, Kamel RA, Catterson EJ, Eriksson E. Clinical Impact Upon Wound Healing and Inflammation in Moist, Wet, and Dry Environments. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(7):348-56. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0412>.
 18. Nuutila K, Eriksson E. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(12):685-698. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1232>.
 19. Lei X, Cheng L, Lin H, Pang M, Yao Z, Chen C, Forouzanfar T, Bikker FJ, Wu G, Cheng B. Human Salivary Histatin-1 Is More Efficacious in Promoting Acute Skin Wound Healing Than Acellular Dermal Matrix Paste. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:999. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00999>.
 20. Ma D, Sun W, Nazmi K, Veerman ECI, Bikker FJ, Jaspers RT, Bolscher JGM, Wu G. Salivary Histatin 1 and 2 Are Targeted to Mitochondria and Endoplasmic Reticulum in Human Cells. *Cells*. 2020;9(4):795. <https://doi.org/10.3390/cells9040795>.
 21. Bodner L, Knyszynski A, Adler-Kunin S, Danon D. The effect of selective desalivation on wound healing in mice. *Exp Gerontol*. 1991;26(4):357-63. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(91\)90047-p](https://doi.org/10.1016/0531-5565(91)90047-p).
 22. Bodner L, Dayan D, Pinto Y, Hammel I. Characteristics of palatal wound healing in desalivated rats. *Arch Oral Biol*. 1993;38(1):17-21. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(93\)90149-g](https://doi.org/10.1016/0003-9969(93)90149-g).
 23. Sharma N, Bhatia S, Sodhi AS, Batra N. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiol*. 2018;4(1):42-66. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.1.42>.
 24. Linehan JL, Harrison OJ, Han SJ, Byrd AL, Vujkovic-Cvijin I, Villarino AV, Sen SK, Shaik J, Smelkinson M, Tamoutounour S, Collins N, Bouladoux N, Dzutsev A, Rosshart SP, Arbuckle JH, Wang CR, Kristie TM, Rehmann B, Trinchieri G, Brenchley JM, O'Shea JJ, Belkaid Y. Non-classical Immunity Controls Microbiota Impact on Skin Immunity and Tissue Repair. *Cell*. 2018;172(4):784-96.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.033>.
 25. Caselli E, Fabbri C, D'Accolti M, Soffritti I, Bassi C, Mazzacane S, Franchi M. Defining the oral microbiome by whole-genome sequencing and resistome analysis: the complexity of the healthy picture. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01801-y>.
 26. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):122-8. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
 27. Iglesias-Bartolome R, Uchiyama A, Molinolo AA, Abusleme L, Brooks SR, Callejas-Valera JL, Edwards D, Doci C, Asselin-Labat ML, Onaitis MW, Moutsopoulos NM, Gutkind JS, Morasso MI. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. *Sci Transl Med*. 2018;10(451):eaap8798. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8798>.
 28. Smythe P, Wilkinson HN. The Skin Microbiome: Current Landscape and Future Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3950. <https://doi.org/10.3390/ijms24043950>.
 29. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30(6):492-506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>.
 30. Shang L, Deng D, Buskermolen JK, Janus MM, Krom BP, Roffel S, Waaijman T, van Loveren C, Crielaard W, Gibbs S. Multi-species oral biofilm promotes

- reconstructed human gingiva epithelial barrier function. *Sci Rep.* 2018;8(1):16061. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34390-y>.
31. Laheij AM, de Soet JJ, Veerman EC, Bolscher JG, van Loveren C. The influence of oral bacteria on epithelial cell migration in vitro. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:154532. <https://doi.org/10.1155/2013/154532>.
 32. Karin M, Clevers H. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature.* 2016;529(7586):307-15. <https://doi.org/10.1038/nature17039>.
 33. Van der Krieken DA, Rikken G, Ederveen THA, Jansen PAM, Rodijk-Olthuis D, Meesters LD, van Vlijmen-Willems IMJJ, van Cranenbroek B, van der Molen RG, Schalkwijk J, van den Bogaard EH, Zeeuwen PLJM. Gram-positive anaerobic cocci guard skin homeostasis by regulating host-defense mechanisms. *iScience.* 2023;26(4):106483. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106483>.
 34. Van 't Hof W, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV, Ligtenberg AJ. Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:40-51. <https://doi.org/10.1159/000358783>.
 35. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog.* 2019;15(11):e1008058. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008058>.
 36. Alharbi AF, Sheng N, Nicol K, Strömberg N, Hollox EJ. Balancing selection at the human salivary agglutinin gene (DMBT1) driven by host-microbe interactions. *iScience.* 2022;25(5):104189. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104189>.
 37. Groenink J, Ligtenberg AJ, Veerman EC, Bolscher JG, Nieuw Amerongen AV. Interaction of the salivary low-molecular-weight mucin (MG2) with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1996;70(1):79-87. <https://doi.org/10.1007/BF00393572>.
 38. Neumann A, Völlger L, Berends ET, Molhoek EM, Stapels DA, Midon M, Friães A, Pingoud A, Rooijackers SH, Gallo RL, Mörgelin M, Nizet V, Naim HY, von Köckritz-Blickwede M. Novel role of the antimicrobial peptide LL-37 in the protection of neutrophil extracellular traps against degradation by bacterial nucleases. *J Innate Immun.* 2014;6(6):860-8. <https://doi.org/10.1159/000363699>.
 39. Darvishi S, Tavakoli S, Kharaziha M, Girault HH, Kaminski CF, Mela I. Advances in the Sensing and Treatment of Wound Biofilms. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2022;61(13):e202112218. <https://doi.org/10.1002/anie.202112218>.
 40. Abusleme L, Hoare A, Hong BY, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. *Periodontol* 2000. 2021;86(1):57-78. <https://doi.org/10.1111/prd.12362>.
 41. Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. The Role of Chemokines in Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3217. <https://doi.org/10.3390/ijms19103217>.
 42. Eisinger F, Patzelt J, Langer HF. The Platelet Response to Tissue Injury. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:317. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00317>.
 43. Kong X, Fu J, Shao K, Wang L, Lan X, Shi J. Biomimetic hydrogel for rapid and scar-free healing of skin wounds inspired by the healing process of oral mucosa. *Acta Biomater.* 2019;100:255-69. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.10.011>.
 44. Van den Broek LJ, van der Veer WM, de Jong EH, Gibbs S, Niessen FB. Suppressed inflammatory gene expression during human hypertrophic scar compared to normotrophic scar formation. *Exp Dermatol.* 2015(8):623-9. <https://doi.org/10.1111/exd.12739>.
 45. Wilgus TA. Inflammation as an orchestrator of cutaneous scar formation: a review of the literature. *Plast Aesthet Res.* 2020;7:54. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.150>.
 46. Butzelaar L, Schooneman DP, Soykan EA, Talhout W, Ulrich MM, van den Broek LJ, Gibbs S, Beelen RH, Mink van der Molen AB, Niessen FB. Inhibited early immunologic response is associated with hypertrophic scarring. *Exp Dermatol.* 2016;25(10):797-804. <https://doi.org/10.1111/exd.13100>.
 47. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune Regulation of Skin Wound Healing: Mechanisms and Novel Therapeutic Targets. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2018;7(7):209-31. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0761>.
 48. Sanford JA, Zhang LJ, Williams MR, Gangoiti JA, Huang CM, Gallo RL. Inhibition of HDAC8 and HDAC9 by microbial short-chain fatty acids breaks immune tolerance of the epidermis to TLR ligands. *Sci Immunol.* 2016;1(4):eaah4609. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aah4609>.
 49. Sciubba JJ, Waterhouse JP, Meyer J. A fine structural comparison of the healing of incisional wounds of mucosa and skin. *J Oral Pathol.* 1978;7(4):214-27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1978.tb01596.x>.
 50. Phillipson M, Kubes P. The Healing Power of Neutrophils. *Trends Immunol.* 2019;40(7):635-47. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.001>.
 51. Szpaderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res.* 2003;82(8):621-6. <https://doi.org/10.1177/154405910308200810>.
 52. Breger J, Baeva L, Agrawal A, Shindell E, Godar DE. UVB-induced inflammatory cytokine release, DNA damage and apoptosis of human oral compared with skin tissue equivalents. *Photochem Photobiol.* 2013;89(3):665-70. <https://doi.org/10.1111/php.12030>.
 53. Kosten IJ, Buskermolen JK, Spiekstra SW, de Gruijil TD, Gibbs S. Gingiva Equivalents Secrete Negligible Amounts of Key Chemokines Involved in Langerhans

- Cell Migration Compared to Skin Equivalents. *J Immunol Res.* 2015;2015:627125. <https://doi.org/10.1155/2015/627125>.
54. Leonardo TR, Chen L, Schrementi ME, Shi J, Marucha PT, Glass K, DiPietro LA. Transcriptional changes in human palate and skin healing. *Wound Repair Regen.* 2023;31(2):156-170. <https://doi.org/10.1111/wrr.13068>.
55. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. *Semin Immunol.* 2016;28(2):119-28. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.04.003>.
56. Boothby IC, Cohen JN, Rosenblum MD. Regulatory T cells in skin injury: At the crossroads of tolerance and tissue repair. *Sci Immunol.* 2020;5(47):eaaz9631. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aaz9631>.
57. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(20):3861-85. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>.
58. Strbo N, Yin N, Stojadinovic O. Innate and Adaptive Immune Responses in Wound Epithelialization. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(7):492-501. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0435>.
59. Strazza M, Mor A. Consider the chemokines: a review of the interplay between chemokines and T cell subset function. *Discov Med.* 2017;24(130):31-9. PMID: 28950073.
60. Mah W, Jiang G, Olver D, Cheung G, Kim B, Larjava H, Häkkinen L. Human gingival fibroblasts display a non-fibrotic phenotype distinct from skin fibroblasts in three-dimensional cultures. *PLoS One.* 2014;9(3):e90715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090715>.
61. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C, Conlan S, Himmelfarb S, Byrd AL, Deming C, Quinones M, Brenchley JM, Kong HH, Tussiwand R, Murphy KM, Merad M, Segre JA, Belkaid Y. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature.* 2015;520(7545):104-8. <https://doi.org/10.1038/nature14052>.
62. Atiakshin D, Soboleva M, Nikityuk D, Alexeeva N, Klochkova S, Kostin A, Shishkina V, Buchwalow I, Tiemann M. Mast Cells in Regeneration of the Skin in Burn Wound with Special Emphasis on Molecular Hydrogen Effect. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(3):348. <https://doi.org/10.3390/ph16030348>.
63. Lee J, Rodero MP, Patel J, Moi D, Mazzieri R, Khosrotehrani K. Interleukin-23 regulates interleukin-17 expression in wounds, and its inhibition accelerates diabetic wound healing through the alteration of macrophage polarization. *FASEB J.* 2018;32(4):2086-94. <https://doi.org/10.1096/fj.201700773R>.
64. Matias MA, Saunus JM, Ivanovski S, Walsh LJ, Farah CS. Accelerated wound healing phenotype in Interleukin 12/23 deficient mice. *J Inflamm (Lond).* 2011;8:39. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-8-39>.
65. Nakayama W, Jinnin M, Tomizawa Y, Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Makino K, Honda N, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. Dysregulated interleukin-23 signalling contributes to the increased collagen production in scleroderma fibroblasts via balancing microRNA expression. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):145-55. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew336>.
66. Poindexter NJ, Williams RR, Powis G, Jen E, Caudle AS, Chada S, Grimm EA. IL-24 is expressed during wound repair and inhibits TGFalpha-induced migration and proliferation of keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):714-22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01077.x>.
67. Rao LZ, Wang Y, Zhang L, Wu G, Zhang L, Wang FX, Chen LM, Sun F, Jia S, Zhang S, Yu Q, Wei JH, Lei HR, Yuan T, Li J, Huang X, Cheng B, Zhao J, Xu Y, Mo BW, Wang CY, Zhang H. Correction: IL-24 deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing IL-4-induced M2 program in macrophages. *Cell Death Differ.* 2021;28(10):2989. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00721-8>.
68. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(7):445-64. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0473>.
69. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *J Leukoc Biol.* 2016;100(5):979-84. <https://doi.org/10.1189/jlb.4MR0316-102R>.
70. Toma AI, Fuller JM, Willett NJ, Goudy SL. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res.* 2021;236:17-34. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.06.003>.
71. Khan A. Detection and quantitation of forty eight cytokines, chemokines, growth factors and nine acute phase proteins in healthy human plasma, saliva and urine. *J Proteomics.* 2012;75(15):4802-19. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.05.018>.
72. Szpaderska AM, Walsh CG, Steinberg MJ, DiPietro LA. Distinct patterns of angiogenesis in oral and skin wounds. *J Dent Res.* 2005;84(4):309-14. <https://doi.org/10.1177/154405910508400403>.
73. Chen L, Gajendrareddy PK, DiPietro LA. Differential expression of HIF-1 α in skin and mucosal wounds. *J Dent Res.* 2012;91(9):871-6. <https://doi.org/10.1177/0022034512454435>.
74. Tisch N, Ruiz de Almodóvar C. Contribution of cell death signaling to blood vessel formation. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(7):3247-3264. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03738-x>.
75. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(3):119-36. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>

76. Winning TA, Townsend GC. Oral mucosal embryology and histology. *Clin Dermatol*. 2000;18(5):499-511. [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(00\)00140-1](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(00)00140-1).
77. Seeger MA, Paller AS. The Roles of Growth Factors in Keratinocyte Migration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(4):213-24. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0540>.
78. Jahovic N, Güzel E, Arbak S, Yeğen BC. The healing-promoting effect of saliva on skin burn is mediated by epidermal growth factor (EGF): role of the neutrophils. *Burns*. 2004;30(6):531-8. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2004.02.007>.
79. Rodrigues Neves C, Buskermolen J, Roffel S, Waaijman T, Thon M, Veerman E, Gibbs S. Human saliva stimulates skin and oral wound healing in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(6):1079-92. <https://doi.org/10.1002/term.2865>.
80. Haverman TM, Laheij AMGA, de Soet JJ, de Lange J, Rozema FR. Candida and Porphyromonas gingivalis: the effect on wound closure in vitro. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1328266. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1328266>.
81. De Ryck T, Vanlancker E, Grootaert C, Roman BI, De Coen LM, Vandenberghe I, Stevens CV, Bracke M, Van de Wiele T, Vanhoecke B. Microbial inhibition of oral epithelial wound recovery: potential role for quorum sensing molecules? *AMB Express*. 2015;5:27. <https://doi.org/10.1186/s13568-015-0116-5>.
82. Diller RB, Tabor AJ. The Role of the Extracellular Matrix (ECM) in Wound Healing: A Review. *Biomimetics (Basel)*. 2022;7(3):87. <https://doi.org/10.3390/biomimetics7030087>.
83. Hara-Saito Y, Kato H, Saito N, Shiomi A, Uenoyama A, Takagi R, Izumi K. Distinct differences in hypoxic responses between human oral mucosa and skin fibroblasts in a 3D collagen matrix. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2020;56(6):452-79. <https://doi.org/10.1007/s11626-020-00458-1>.
84. Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol*. 2019;75-76:12-26. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.002>.
85. Roh JL, Lee J, Kim EH, Shin D. Plasticity of oral mucosal cell sheets for accelerated and scarless skin wound healing. *Oral Oncol*. 2017;75:81-88. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.10.024>.
86. Boink MA, van den Broek LJ, Roffel S, Nazmi K, Bolscher JG, Gefen A, Veerman EC, Gibbs S. Different wound healing properties of dermis, adipose, and gingiva mesenchymal stromal cells. *Wound Repair Regen*. 2016;24(1):100-9. <https://doi.org/10.1111/wrr.12380>.
87. Pereira D, Sequeira I. A Scarless Healing Tale: Comparing Homeostasis and Wound Healing of Oral Mucosa With Skin and Oesophagus. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:682143. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.682143>.
88. Banerjee A, Mampilly MO, Kamath VV, Athreya V, Kotrashetti V, Srivastava KC, Shrivastava D. Phenotypic Expression of Oral Fibroblasts Derived from Oral Submucous Fibrosis: An Assay through Cell Culture. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021;13(Suppl 2):S1234-S1239. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_408_21.
89. Palaiologou AA, Yukna RA, Moses R, Lallier TE. Gingival, dermal, and periodontal ligament fibroblasts express different extracellular matrix receptors. *J Periodontol*. 2001;72(6):798-807. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.6.798>.
90. Ramalingam R, Jiang G, Larjava H, Häkkinen L. Macromolecular crowding regulates matrix composition and gene expression in human gingival fibroblast cultures. *Sci Rep*. 2023;13(1):2047. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29252-1>.
91. Hu MS, Borrelli MR, Hong WX, Malhotra S, Cheung ATM, Ransom RC, Rennert RC, Morrison SD, Lorenz HP, Longaker MT. Embryonic skin development and repair. *Organogenesis*. 2018;14(1):46-63. <https://doi.org/10.1080/15476278.2017.1421882>.
92. Aplin AC, Zhu WH, Fogel E, Nicosia RF. Vascular regression and survival are differentially regulated by MT1-MMP and TIMPs in the aortic ring model of angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;297(2):C471-80. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00019.2009>.
93. Griffin MF, Fahy EJ, King M, Guardino N, Chen K, Abbas DB, Lavin CV, Diaz Deleon NM, Lorenz HP, Longaker MT, Wan DC. Understanding Scarring in the Oral Mucosa. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022;11(10):537-547. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0038>.
94. Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF- β Mediated SMAD Signaling for the Prevention of Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017;8:461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00461>.
95. Kandhwal M, Behl T, Singh S, Sharma N, Arora S, Bhatia S, Al-Harrasi A, Sachdeva M, Bungau S. Role of matrix metalloproteinase in wound healing. *Am J Transl Res*. 2022;14(7):4391-4405.
96. Chinnathambi S, Bickenbach JR. Human skin and gingival keratinocytes show differential regulation of matrix metalloproteinases when combined with fibroblasts in 3-dimensional cultures. *J Periodontol*. 2005;76(7):1072-83. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.7.1072>.
97. Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(4):225-34. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0581>.
98. Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I. Matrix metalloproteinases: The sculptors of chronic cutaneous wounds. *Biochim Biophys Acta Mol*

- Cell Res.* 2017; 1864 (11 Pt B): 2220-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.08.003>.
99. Letra A, Ghaneh G, Zhao M, Ray H Jr, Francisconi CF, Garlet GP, Silva RM. MMP-7 and TIMP-1, new targets in predicting poor wound healing in apical periodontitis. *J Endod.* 2013;39(9):1141-6. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.06.015>.
 100. Kosten IJ, van de Ven R, Thon M, Gibbs S, de Gruijl TD. Comparative phenotypic and functional analysis of migratory dendritic cell subsets from human oral mucosa and skin. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180333>.
 101. Buskermolen JK, Janus MM, Roffel S, Krom BP, Gibbs S. Saliva-Derived Commensal and Pathogenic Biofilms in a Human Gingiva Model. *J Dent Res.* 2018;97(2):201-8. <https://doi.org/10.1177/0022034517729998>.
 102. Haverman TM, Laheij AMGA, Nie M, Deng DM, Raber-Durlacher JE, de Soet JJ, Rozema FR. Exploring the role of oral microorganisms in the pathogenesis of mucositis by assessing their impact on metabolic activity and reproductive capacity of epithelial cells in vitro. *Support Care Cancer.* 2020;28(10):4729-35. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05318-y>.
 103. Laheij AMGA, Rozema FR, Brennan MT, von Bültzingslöwen I, van Leeuwen SJM, Potting C, Huysmans MDNJM, Hazenberg MD, Brandt BW, Zaura E, Buijs MJ, de Soet JJ, Blijlevens NNM, Raber-Durlacher JE. Long-Term Analysis of Resilience of the Oral Microbiome in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Microorganisms.* 2022;10(4):734. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040734>.
 104. Loomis KH, Wu SK, Eriklund A, Zudock K, Reno A, Blount K, Karig DK. A mixed community of skin microbiome representatives influences cutaneous processes more than individual members. *Microbiome.* 2021;9(1):22. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00963-1>.
 105. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, Seifi B, Mohammadi A, Afshari JT, Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233(9):6425-40. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>.
 106. Steele H, Cheng J, Willicut A, Dell G, Breckenridge J, Culberson E, Ghastine A, Tardif V, Herro R. TNF superfamily control of tissue remodeling and fibrosis. *Front Immunol.* 2023;14:1219907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1219907>.
 107. Vivier E, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie ANJ, Mebius RE, Powrie F, Spits H. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell.* 2018;174(5):1054-66. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.017>.

Received 07.08.2023

Accepted 18.08.2023

Одержано 07.08.2023

Затверджено до друку 18.08.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Marjan Domysche

MD, Senior Teacher, Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, 16-A, Universitetska Str., Uzhhorod 880015, Ukraine

Домище Мар'ян Юрійович

Лікар-стоматолог, старший викладач кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-А, Ужгород, 88015, Україна

<https://orcid.org/0009-0001-1560-9615>

e-mail: marjan.domysche@uzhnu.edu.ua

Iurii Oleksandrovych Mochalov

Dr.Med.Sc., Professor of Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, 16-A, Universitetska Str., Uzhhorod 880015, Ukraine

Мочалов Юрій Олександрович

Д.мед.н., професор кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-А, Ужгород, 88015, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

+380679943773, e-mail: yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua