



Научный обзор | Review

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM695779>

© This work is licensed under CC BY 4.0

© Authors, 2026

## Молекулярные и клеточные аспекты патогенеза послеоперационных вентральных грыж

О.В. Галимов, В.О. Ханов, М.Р. Бакеев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Российская Федерация)

### Аннотация

Послеоперационные вентральные грыжи являются одними из самых распространенных хирургических патологий во всем мире. Достижения медицинской науки за последние десятилетия позволили значительно улучшить результаты лечения данного заболевания вследствие обособления и внедрения различных способов герниопластики с имплантацией синтетических эндопротезов. В то же время частота возникновения послеоперационных вентральных грыж остается на достаточно высоком уровне. На протяжении нескольких лет проводятся исследования, направленные на изучение молекулярных и клеточных механизмов формирования послеоперационных грыж. Ключевым вопросом в проблеме нарушения репарации тканей после лапаротомий является понимание процессов организации внеклеточного матрикса и активизации фибробластов. Внеклеточный матрикс предстает той уникальной средой, способствующей правильной структуризации коллагеновых волокон, приобретению прочности послеоперационного рубца и своевременной контракции раневой полости. Регуляция гомеостаза внеклеточного матрикса находится в зависимости от многих факторов, влияющих на сроки и полноценность репарации тканей после операционной травмы.

Основной регенераторный потенциал составляют популяции фибробластов, ответственных за синтез и деградацию коллагена. Внеклеточный матрикс и фибробласты оказывают многофакторное влияние на репарацию раны, и нарушения баланса их взаимодействия может способствовать формированию послеоперационных вентральных грыж. Синтезируемые фибробластами молекулярные соединения, к которым относятся матричные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназы, а также актиновые и коллагеновые белки, играют важную роль как в заживлении операционной раны, так и в формировании грыж. Определение критических точек патогенеза послеоперационных вентральных грыж на молекулярном и клеточном уровнях позволит прогнозировать и профилировать их образование. При этом открываются новые возможности для прецизионной стратификации пациентов перед оперативным лечением грыж и выбора персонализированной хирургической тактики.

**Ключевые слова:** послеоперационные вентральные грыжи, внеклеточный матрикс, фибробласты, коллаген, молекулярные механизмы репарации.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

### Для цитирования:

Галимов О.В., Ханов В.О., Бакеев М.Р. Молекулярные и клеточные аспекты патогенеза послеоперационных вентральных грыж. *Наука и инновации в медицине*. 2026;11(1):69-76. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM695779>

### Сведения об авторах

**Галимов О.В.** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней лечебного факультета.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4832-1682>

E-mail: [galimovov@mail.ru](mailto:galimovov@mail.ru)

**Ханов В.О.** – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней лечебного факультета.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1880-0968>

E-mail: [khanovv@mail.ru](mailto:khanovv@mail.ru)

**\*Бакеев Марат Радикович** – клинический ординатор кафедры хирургических болезней лечебного факультета.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-2820>

E-mail: [m.r.bakeev@bk.ru](mailto:m.r.bakeev@bk.ru)

**\*Автор для переписки**

### Список сокращений

ПОВГ – послеоперационная вентральная грыжа; ВКМ – внеклеточный матрикс; ММП – матричная металлопротеиназа; ТИМП – тканевый ингибитор металлопротеиназы.

Получено: 03.11.2025

Одобрено: 30.11.2025

Опубликовано: 02.01.2026

## Molecular and cellular aspects of the pathogenesis of incisional hernias

Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Marat R. Bakeev

Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation)

### Abstract

The incisional hernias are one of the most common surgical pathologies worldwide. The achievements of medical science in recent decades have significantly improved the results of treatment of this disease, due to the justification and implementation of various methods of hernioplasty with implantation of synthetic endoprostheses. At the same time, the incidence rate of incisional hernias remains fairly high. For several years, research has been conducted to study the molecular and cellular mechanisms of incisional hernias formation. The key issue in the problem of tissue repair disorders after laparotomy is to understand the processes of extracellular matrix organization and fibroblast activation. The extracellular matrix appears to be a unique environment that promotes the proper structuring of collagen fibers, the acquisition of postoperative scar strength and timely wound cavity contraction. The regulation of extracellular matrix homeostasis depends on many factors that affect the timing and usefulness of tissue repair after surgical trauma. The main regenerative potential

consists of populations of fibroblasts responsible for the synthesis and degradation of collagen. Extracellular matrix and fibroblasts have a multifactorial effect on wound repair and imbalance of their interaction can contribute to the formation of incisional hernias. Molecular compounds synthesized by fibroblasts, which include matrix metalloproteinases, matrix metalloproteinase inhibitors, as well as actin and collagen proteins, play an important role both in the healing of surgical wounds and in the formation of hernias. Identification of critical points in the pathogenesis of incisional hernias at the molecular and cellular levels will make it possible to predict and prevent their formation. This opens up new opportunities for precision stratification of patients before abdominal wall hernia repair and the choice of personalized surgical tactics.

**Keywords:** incisional hernias, extracellular matrix, fibroblasts, collagen, molecular mechanisms of repair.

**Conflict of interest:** nothing to disclose.

**Citation**

Galimov OV, Khanov VO, Bakeev MR. **Molecular and cellular aspects of the pathogenesis of incisional hernias.** *Science and Innovations in Medicine.* 2026;11(1):69-76. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM695779>

**Information about authors**

**Oleg V. Galimov** – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Medical Faculty.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4832-1682>

E-mail: [galimovov@mail.ru](mailto:galimovov@mail.ru)

**Vladislav O. Khanov** – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Surgical Diseases, Medical Faculty.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1880-0968>

E-mail: [khanovv@mail.ru](mailto:khanovv@mail.ru)

**Marat R. Bakeev** – Resident of the Department of Surgical Diseases, Medical Faculty.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-2820>

E-mail: [m.r.bakeev@bk.ru](mailto:m.r.bakeev@bk.ru)

\*Corresponding author

Received: 03.11.2025

Accepted: 30.11.2025

Published: 02.01.2026

**ВВЕДЕНИЕ**

Грыжи передней брюшной стенки составляют одну из самых давних и нерешенных проблем хирургии. История данного вопроса насчитывает не один десяток лет и берет свое начало с момента формирования хирургии как медицинской науки [1]. Наиболее трудными и социально значимыми являются грыжи, связанные с ранее перенесенными оперативными вмешательствами на брюшной полости [2–5]. Согласно последним данным, послеоперационные вентральные грыжи (ПОВГ) возникают после 10–20% лапаротомий, а в некоторых случаях, преимущественно у пациентов групп высокого риска, частота их образования может достигать 70% [6]. На протяжении всего XX века происходило накопление опыта и знаний в области оперативного лечения ПОВГ, что сопровождалось созданием оригинальных и прогрессивных методик, позволяющих восстанавливать нормальную анатомию живота после грыжесечения. С момента появления и активного внедрения сетчатых эндопротезов для укрепления передней брюшной стенки при реконструктивных вмешательствах по поводу грыж заметно улучшились результаты лечения больных с ПОВГ. Однако, несмотря на развитие и совершенствование хирургических техник, значительно уменьшить частоту формирования ПОВГ, а также их рецидивов до сих пор не удается.

Вопрос выполнения оперативного доступа при различных вмешательствах на органах брюшной полости всегда решался в пользу удобства визуализации области хирургического воздействия и без учета закономерностей тканевой регуляции заживления раны и формирования послеоперационного рубца. Для понимания проблемы возникновения ПОВГ очень важно знать особенности не только макроскопического, но и клеточного строения структур передней брюшной стенки. Особую роль приобретает взаимодействие между клетками и молекулами, участвующими в процессах репарации и регенерации тканей после хирургической травмы. Переосмысление процесса формирования послеоперационного рубца, а также открытие новых закономерностей формирования и структуризации соединительной ткани могут позволить значительно улучшить как результаты хирургического лечения ПОВГ, так и снизить частоту их образования и рецидивирования [7, 8]. В последние десятилетия наблюдается активное изучение патогенеза ПОВГ на различных уровнях биологической организации. В научных работах отечественных и зарубежных авторов прослеживается четкая тенденция к переходу от анатомического уровня исследований к гистологическому и молекулярному. Данное явление вполне объяснимо и обусловлено необходимостью поиска патогенетических звеньев образования грыж на начальном уровне клеточной и субклеточной организации [9,

10]. Изучение молекулярных механизмов формирования ПОВГ открывает новые горизонты для прогнозирования, профилактики и лечения данной патологии [11, 12].

Целью данного обзора литературы является актуализация последних достижений в области изучения молекулярных и клеточных механизмов образования ПОВГ, а также критический взгляд на роль конкретных патогенетических процессов при репарации тканей послеоперационных ран, поиск новых диагностических и лечебных мишеней для грыж передней брюшной стенки.

*Методология поиска источников.* Поиск литературы осуществлялся в базах данных РИНЦ и PubMed по следующим ключевым словам: послеоперационные вентральные грыжи, молекулярные механизмы образования грыж, клеточные механизмы патогенеза грыж, внеклеточный матрикс, значение фибробластов при формировании послеоперационных вентральных грыж (incisional hernias, molecular mechanisms of hernia formation, cellular mechanisms of hernia pathogenesis, extracellular matrix, the importance of fibroblasts in the formation of incisional hernias). Были отобраны научные исследования, опубликованные не более 20 лет назад. Для анализа отбирались систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, международные рекомендации и литературные обзоры. Также отдельно рассматривались первоисточники в указываемых работах. В последующем отбирались статьи на основании анализа полнотекстового варианта, резюме, уровня достоверности и статистической значимости представленных результатов. В результате отбора источников в настоящий обзор было включено 65 статей.

**ГОМЕОСТАЗ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПРИ РЕПАРАЦИИ ЛАПАРОТОМНОЙ РАНЫ**

Разрез передней брюшной стенки для оперативного доступа представляет собой серьезную травму, сопровождающуюся классической воспалительной реакцией, протекающей в асептических условиях. Репаративные процессы после лапаротомий направлены не только на закрытие раневого дефекта и изоляцию брюшной полости, но и на укрепление травмированной области избыточным синтезом соединительной ткани. В раннем послеоперационном периоде прочность линии разреза обеспечивается наложенными швами на слои передней брюшной стенки, благодаря чему создаются условия для благоприятного течения раневого процесса. Полноценная репарация тканей после лапаротомии наблюдается через 100 дней с момента операции, при этом уровень прочности рубца в процентном соотношении достигает 90% от показателей физиологически здоровых тканей передней брюшной

стенки [13]. Важнейшее значение в процессах заживления тканей передней брюшной стенки, прежде всего апоневроза, имеют структура и состав внеклеточного матрикса (ВКМ). В ответ на альтерацию и воспаление из системного кровотока в раневую область мигрируют тромбоциты, нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты. Данные клетки формируют пространственную структуру без четкой организации – временный ВКМ [14]. При этом выделяется множество провоспалительных цитокинов, ответственных за клеточную адгезию, среди которых интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) [15, 16]. Механическая прочность временного ВКМ невелика и обеспечивается тромбоцитами и фибрином. На данном, начальном, этапе репарации тканей большое значение имеет сохранение целостности временного ВКМ до формирования коллагеновой матрицы. Недостаточный интраоперационный гемостаз приводит к образованию гематомы, при этом происходит дезорганизация временного ВКМ и увеличиваются сроки заживления раны [17, 18]. Данное явление способствует формированию ПОВГ, а также рецидиву грыж после герниопластик.

Изучение свойств межклеточных взаимодействий в пространственной модели привело к созданию понятия матрисомы – полного набора всех белков, а также кодирующих их генов, образующих ВКМ. Рассмотрение ВКМ как динамически изменяющейся цитологической платформы позволяет по-новому оценивать процессы репарации соединительной ткани и формирования грыж. Изменения матрисомы и потеря механической прочности ВКМ ассоциированы с пролиферацией аномальной популяции фибробластов. Ряд исследований продемонстрировал увеличение атипичных фибробластов, ответственных за нарушения нормального синтеза коллагена, при ранней несостоятельности лапаротомной раны [19, 20]. Анализ матрисомы дает возможность выявить ведущие каскады молекулярных реакций и клеточных взаимодействий, ответственных за механотрансдукцию тканей [21–23]. Изучение матрисомы может позволить определить генетические детерминанты и предикторы образования грыж передней брюшной стенки.

Таким образом, разные компоненты ВКМ могут влиять на процессы репарации лапаротомной раны и участвовать в формировании ПОВГ. Комплексный анализ состава ВКМ при формировании ПОВГ определит патогенетические мишени с целью превентивной коррекции нарушений тканевого гомеостаза.

## ■ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВГ

Первичная грануляционная ткань раневой поверхности после лапаротомии преимущественно состоит из эластина и коллагена III типа. По мере заживления и смены фаз регенерации происходит существенная реорганизация ВКМ и его элементов. Формирование прочного рубца обусловлено заменой клеточных и молекулярных компонентов в месте операционной травмы. Перестройка ВКМ связана с утратой грануляционной тканью коллагена III типа, заменой его на коллаген I типа, контракцией раны вследствие

фиброплазии и механотрансдукции миофибробластов [24, 25]. Приобретение механической прочности и уменьшение размеров раны обусловлено именно этими ключевыми процессами, нарушение которых имеет огромное значение для формирования ПОВГ. В то же время активно изучается значение других типов коллагена. Интерес представляет коллаген IV типа, который участвует в образовании базальной мембраны клеток, и коллаген V типа, регулирующий процессы фибрилlogenеза. В работе N. Henriksen и соавт. (2015) продемонстрированы изменения содержания коллагена IV типа у пациентов с ПОВГ и без грыж. Так, в группе ПОВГ наблюдалась большая активность процессов денатурации и ресинтеза данного белка [26]. В исследовании L. Lorentzen и соавт. (2018) также показана большая метаболическая активность в отношении коллагена V типа у пациентов с ПОВГ [27].

Процессы физиологического ремоделирования ВКМ регулируются активностью матричных металлопротеиназ (ММП). Семейство ММП включает в себя 23 белка с большим разнообразием биологических субстратов и выполняемых функций. Главенствующую роль для всех белков данного семейства приобретает участие в гомеостазе ВКМ при заживлении ран. В ряде исследований продемонстрирована их активация за счет многочисленных провоспалительных цитокинов, гормональных веществ и факторов роста, наибольшее значение среди которых имеют IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) [28–31]. ТИМП представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, способные разрушать все типы белков ВКМ. Существуют 4 типа данных ферментов: ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4 [32]. В физиологических условиях соотношение между ММП и ТИМП составляет 1:1, благодаря чему обеспечивается постоянство белкового состава тканей и ВКМ. Изменение соотношения между ММП и ТИМП может влиять на метаболизм коллагена, что обнаружено у пациентов с ПОВГ. В работе J. Guillen-Marti и соавт. (2009) продемонстрирована связь между ММП и ТИМП в тканях у пациентов с ПОВГ. Авторы отметили снижение транскриптов РНК ТИМП-3 в апоневрозе и ТИМП-4 в скелетных мышцах, а также ТИМП-3 тканей грыжевого дефекта у пациентов с ПОВГ [33].

Коллаген III типа под действием ферментов ММП денатурирует, фибробласты получают сигнал для синтеза коллагена I типа и происходит постепенное замещение данных белков в ткани [34]. Представленный процесс происходит в динамическом равновесии, за счет чего достигается баланс между синтезом коллагена и его деструкцией, а ВКМ и формирующийся рубец приобретают необходимую механическую прочность. Интересен тот факт, что регуляция гомеостаза ВКМ имеет значительную вариабельность и зависит не только от синтеза форм коллагена, но и от его деградации, что напрямую может влиять на формирование ПОВГ. Ряд исследований продемонстрировал корреляцию между дезорганизацией ВКМ и повышенной активностью ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ММП-13, а также взаимосвязь с образованием грыж передней брюшной стенки [35, 36]. Доказанная роль изменений в соотношении коллагена I типа / коллагена III типа, а также метаболизма коллагена IV и V типов в регуляции гомеостаза ВКМ позволила детально изучить молекулярный механизм формирования

ПОВГ. Однако регуляция процессов деградации коллагена может иметь не меньшее значение, чем его синтеза. В работе R. Rosch и соавт. (2006) изучалось влияние ММП на формирование ПОВГ. Авторами продемонстрирована повышенная экспрессия ММП-2 в рубцовой соединительной ткани у пациентов с ПОВГ [37]. В то же время в исследовании J. Salameh и соавт. (2007) также получена высокая экспрессия ММП-2 при ПОВГ, однако анализ проводился в тканях, отдаленных от грыжевого дефекта [38]. Данное явление указывает на системную патологию метаболизма соединительной ткани с участием ММП, а не на местные нарушения регуляции.

Продукты деградации коллагена при ремоделировании ВКМ или при его аномальном синтезе поступают в системный кровоток и могут быть обнаружены в виде сывороточных биомаркеров. Уровень циркулирующих в сосудистом русле маркеров деградации коллагена характеризует его гомеостаз на организменном уровне, поскольку данный белок и его формы встречаются в различных органах и системах [39]. Был проведен ряд исследований, демонстрирующих корреляцию между показателями метаболизма коллагена и наличием ПОВГ [40]. В работе H. Kayashima и соавт. (2015) изучались сывороточные показатели фрагментов коллагена IV типа у пациентов с ПОВГ. Авторы обнаружили, что уровень сывороточного N-концевого пропептида домена коллагена IV типа 7S (P4NP-7S) повышен у пациентов с ПОВГ и связан с развитием вентральных грыж [41]. Не исключено, что существуют и другие сывороточные маркеры деградации коллагена, способные влиять на его метаболизм и функцию фибробластов. Данные циркулирующие олигопептиды могут служить ценным инструментом прогнозирования ПОВГ.

Анализ коллаген-зависимых молекулярных реакций в процессе репарации раны имеет центральное значение для понимания патогенеза ПОВГ. Увеличение синтеза коллагена I типа на тканевом уровне может устранить формирование ПОВГ после любых видов лапаротомий, поскольку данный белок является основным компонентом ВКМ, определяющим прочность рубца и его целостность. С другой стороны, угнетение деградации коллагена I типа также положительно повлияет на его метаболизм и функциональную активность. За последние несколько лет произошел значительный прорыв в определении точек воздействия на регуляцию обмена коллагена с целью профилактики и планирования лечения ПОВГ.

## ■ ПОПУЛЯЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ФОРМИРОВАНИИ ПОВГ

Выполнение лапаротомии ассоциировано с возникновением фибропролиферативного взрыва в ответ на секрецию эндогенных медиаторов воспаления. Фибробласты являются основными участниками регенераторных процессов в ране, которые синтезируют коллаген и формируют структуру ВКМ. В физиологических условиях репарации фибробласты мигрируют в травмированный очаг со вторых суток и участвуют в создании грануляционной ткани на протяжении четырех дней. Межклеточные взаимодействия в ответ на медиаторы воспаления стимулируют фибробласты к синтезу коллагена, который является главным «строительным» белком [42]. Накопление коллагена

обеспечивает прочность ВКМ, за счет чего происходит его нормальное функционирование и поддерживается гомеостаз [43]. Нарушения метаболизма коллагена при образовании ВКМ являются известным фактором развития ПОВГ. Преобладание коллагена III типа над I типом снижает механическую прочность ВКМ и изменяет его архитектуру [44]. При этом особый интерес представляют причины аномального синтеза коллагенов при репарации тканей, которые связаны с функциональной активностью и фенотипом фибробластов, формирующих основной регенераторный пул клеток ВКМ [45].

Миграция, пролиферация и активация синтеза коллагена фибробластами регулируются цитокинами, тромбоцитарными (PDGF) и сосудистыми факторами роста (VEGF) [46]. Молекулярные механизмы репарации ткани напрямую зависят от синтетической активности фибробластов. Ключевой особенностью фибробластов как участников патогенеза ПОВГ являются изменение их функциональной активности и синтез коллагена III типа вместо I типа. Так, при других процессах репарации биологических тканей наблюдается снижение либо прекращение синтетической активности фибробластов, например, при заживлении трофических и язвенных дефектов различных тканей [47]. Анализ морфологических характеристик сухожильно-фасциальных элементов передней брюшной стенки при ПОВГ продемонстрировал существенные особенности их клеточного состава и структуры. При гистологическом анализе срезов тканей ПОВГ были обнаружены недостаточность ВКМ, снижение количества фибробластов и иммунных клеток. Цитологический анализ фибробластов из тканей ПОВГ показал их существенную дефективность, что проявляется наличием веретенообразной морфологии, вакуоляризированной цитоплазмы, набухания митохондрий и повышенной экспрессии виментина. Другой важной характеристикой фибробластов из ПОВГ являются их повышенная апоптотическая активность и предрасположенность к аутофагии [48]. Дифференцировка фибробластов имеет важное значение в процессах репарации тканей после лапаротомий. Селекция клеточных популяций происходит вследствие неблагоприятных условий заживления раны (гнойное воспаление, эвентрация, гематома), что способствует деградации ВКМ, синтезу коллагена III типа и опосредует образование ПОВГ.

В структуре клеток ВКМ существует популяция фибробластов, входящая в состав соединительной ткани до получения операционной травмы. Данный клеточный пул получил название резидентных фибробластов, которые без эндогенной стимуляции остаются в состоянии покоя. Резидентные фибробласты по сравнению с дермальными фибробластами обладают большим пластическим потенциалом в отношении коллагена. Наибольшее количество резидентных фибробластов обнаружено в фасциальных структурах передней брюшной стенки. Лапаротомия стимулирует пролиферацию и миграцию фасциальных фибробластов, что способствует правильной организации ВКМ. Согласно последним данным, функциональная активность фасциальных фибробластов и дермальных фибробластов различна [49]. Особенностью резидентных фибробластов является синтез различных компонентов матрисомы, среди которых протеогликаны, фибронектин и гиалуроновая кислота [50]. В

то же время резидентные фибробласты являются не только источниками коллагена, но и ферментов, ответственных за его деградацию. Так, данные клетки синтезируют ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-19, а также ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 [51]. Данный факт позволяет совершенно по-новому рассматривать фибробласты в процессах репарации тканей после лапаротомий, в том числе и при формировании ПОВГ. Регуляция синтетической активности фибробластов позволяет изменять прочность соединительнотканного рубца на различных уровнях его организации. При этом закономерно предположить, что данная регуляция обусловлена как экзогенными стимулами, так и эндогенными, в том числе генетически детерминированными.

Другой важной функцией фибробластов является их дифференцировка в миофибробласты – сократительный фенотип, синтезирующий белок альфа-актин гладких мышц ( $\alpha$ -SMA). Миофибробласты являются уникальными клетками соединительной ткани, обладающими способностью механотрансдукции. Вследствие контракции актиновых белков происходит сокращение ВКМ и сопоставление краев раневой полости [52]. Напряжение в межклеточном взаимодействии фибробластов ВКМ запускает каскад специфических реакций, приводящих к активации механочувствительных генов матрисомы. Механотрансдукция ВКМ также инициирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты. Миофибробласты в процессе репарации раны выступают в качестве дополнительных маркеров рубцевания и фиброза [53, 54]. Миофибробласты также участвуют в ремоделировании ВКМ на более поздних стадиях репарации и обеспечивают контракцию раны за счет стрессовых волокон и образования  $\alpha$ -SMA. По мере завершения регенераторных процессов происходит уменьшение количества миофибробластов вследствие их апоптоза [55]. Основным источником миофибробластов находится в соединительной ткани и представлен резидентным пулом фибробластов [56]. Однако при повреждении тканей передней брюшной стенки вследствие выполнения лапаротомии происходит пополнение резервов миофибробластов из популяций дермальных и фасциальных фибробластов [57]. Другим важным источником миофибробластов выступают фиброциты. Данные клетки циркулируют в сосудистом русле и могут мигрировать в любые ткани организма, выполняя различные функции. Особое значение фиброциты получают при репарации тканей после лапаротомий и могут влиять на формирование ПОВГ, участвуя в регуляции ремоделирования ВКМ и контракции раны. Фиброциты способны синтезировать различные подтипы коллагена, виментин и фибронектин, которые являются субстратом ВКМ и влияют на активность фибробластов [58]. В то же время вследствие воспалительной эндогенной стимуляции фиброциты способны к дифференцировке в миофибробласты, за счет чего увеличивается контракция ВКМ и его прочность. Также фиброциты активируют воспалительные реакции в операционной ране и увеличивают синтез структурных компонентов ВКМ с участием сигнального пути трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- $\beta$ 1) [59]. Миофибробласты являются уникальными участниками репаративного процесса, принимающими большое участие в устранении дефекта передней брюшной стенки вследствие операционной травмы. Регуляция дифференцировки

и апоптоза миофибробластов осуществляется посредством механотрансдукции ВКМ и сигнального пути TGF- $\beta$ 1 [60]. TGF- $\beta$ 1 – это регуляторный цитокиновый пептид, участвующий во множестве физиологических клеточных процессов. Синтез и активация сигнального пути данного пептида обеспечивает прежде всего дифференцировку, пролиферацию, миграцию, адгезию и апоптоз различных клеток в организме. Во ВКМ TGF- $\beta$ 1 находится в связанном состоянии со своим продоменом – пептидом, связанным с латентностью (Latency-Associated Peptide – LAP). Комплекс TGF- $\beta$ 1-LAP распадается в процессе репарации тканей, в том числе под действием миофибробластов и синтезируемых ими интегринов  $\alpha$ V [61]. Таким образом, наблюдается положительная обратная связь между процессами пролиферации, дифференцировки миофибробластов и контракции, репарации раны после лапаротомии.

Фибробласты являются важными участниками репаративных процессов после лапаротомий, имея центральное значение для формирования прочного послеоперационного рубца. Данные клетки регулируют синтез коллагена, его деградацию, обеспечивают гомеостаз ВКМ, активируют миофибробласты и дифференцируются в них, способствуя контракции раны. Детальное изучение популяций фибробластов, их генетической и эпигенетической характеристики, а также способов регуляции их синтетической функции позволит управлять и программировать регенерацию соединительной ткани на месте операционной раны. В то же время функциональные и морфологические особенности отдельных популяций фибробластов влияют на формирование ПОВГ через метаболизм коллагена и деградацию ВКМ. Изучение особенностей фибробластов передней брюшной стенки у пациентов с ПОВГ позволит модифицировать процессы заживления раны после герниопластик, выбирать метод установки синтетического эндопротеза, а также прогнозировать рецидивы.

## РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ГИПОКСИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВГ

Операционная травма передней брюшной стенки, вызванная лапаротомией, представляет собой альтерацию тканей и составляет первую фазу регенераторного процесса. Особенностью хирургической травмы является ее полная стерильность, в связи с чем воспалительные реакции протекают в асептических условиях. Асептический воспалительный процесс отличается от инфекционного прежде всего отсутствием экзогенных медиаторов воспаления (инфекционных агентов). Активация асептического воспаления происходит в результате действия молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждением (Damage-associated molecular pattern – DAMP). DAMP представляет собой различные белковые молекулы, находящиеся в клеточном ядре и внутриклеточной жидкости тканей организма, запускающие иммунные процессы вследствие стерильной альтерации и воспалительной реакции [31]. Одним из основных компонентов DAMP является белок из группы ядерных негистоновых белков (high-mobility group protein B1 – HMGB-1). Данная молекула наиболее рано реагирует на повреждение и стимулирует иммунную систему к запуску воспалительного каскада [62]. HMGB-1 обеспечивает миграцию клеток в асептический воспалительный очаг,

хемотаксис, а также активирует иммуноопосредованные клеточные реакции и выработку цитокинов [63]. После лапаротомии HMGB-1 участвует в сверхэкспрессии ММП посредством активации TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-8, IL-18 и IFN I типа, что приводит к деградации коллагена I типа и его замене на III тип [31].

Другой стороной операционной травмы выступает гипоксический стресс тканей в области повреждения. Дефицит кислорода ингибирует процессы ангиогенеза и репарации в области лапаротомии [21]. Также гипоксия препятствует дифференцировке фибробластов в миофибробласты, снижает экспрессию коллагена I типа и  $\alpha$ -SMA [64]. Одним из основных молекулярных ответов на гипоксию выступает увеличение экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ). Активация данного белка запускает процессы неангиогенеза в области операционной травмы, за счет чего происходит ревазуляризация тканей и их более быстрая репарация. Улучшение трофики напрямую влияет на активность фибробластов и их синтетическую способность, при этом увеличивается синтез коллагена I типа и повышается прочность ВКМ [65].

Изучение экспрессии DAMP и HIF-1 $\alpha$  может позволить прогнозировать возникновение ПОВГ после первичных лапаротомий. Также изучение активности данных соединений поможет оптимизировать хирургическую тактику при оперативном лечении ПОВГ и рецидивных грыж за счет

профилактирования воздействия воспаления и гипоксии в интра- и послеоперационном периодах.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регенераторные процессы тканей активно изучаются на протяжении нескольких последних десятилетий. Данное направление приобрело особое значение при изучении механизмов формирования ПОВГ. Анализ молекулярных и клеточных процессов заживления операционной раны может позволить более детально понять причины образования вторичных грыж живота. Механизмы репарации соединительной ткани после лапаротомий существенно отличаются от других видов травм и повреждений передней брюшной стенки. Особенности образования и структуры ВКМ, коллагена, фибробластов, миофибробластов, а также ответа тканей на асептическое воспаление и гипоксию позволяют совершенно по-новому рассматривать процесс формирования ПОВГ. Биохимические реакции и межклеточные взаимодействия имеют не меньшее значение в заживлении тканей, чем правильная техника зашивания лапаротомной раны. В настоящий момент становится очевидно, что понимание критических нарушений в физиологических процессах репарации открывает возможности для улучшения ранней диагностики, совершенствования хирургической коррекции и создания способов профилактики рецидивов. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
<b>Источник финансирования.</b> Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	<b>Study funding.</b> The study was the authors' initiative without external funding.
<b>Конфликт интересов.</b> Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	<b>Conflict of interest.</b> The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
<b>Участие авторов.</b> Галимов О.В. – вклад в анализ данных литературы, внесение в рукопись существенно важной правки с целью повышения научной ценности статьи. Ханов В.О. – вклад в получение, анализ данных литературы, редактирование текста статьи. Бакеев М.Р. – разработка концепции статьи, анализ данных, написание текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	<b>Contribution of individual authors.</b> Galimov O.V.: contribution to analyzing literature data and making significant important edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article. Khanov V.O.: contribution to obtaining, analyzing literature data, editing of the text of the article. Bakeev M.R.: development of the article concept, data analysis, writing of the text of the article. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
<b>Оригинальность.</b> При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).	<b>Statement of originality.</b> No previously published material (text, images, or data) was used in this work.
<b>Доступ к данным.</b> Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.	<b>Data availability statement.</b> The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work.
<b>Генеративный искусственный интеллект.</b> При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.	<b>Generative AI.</b> No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.
<b>Рассмотрение и рецензирование.</b> Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали 3 внешних рецензента.	<b>Provenance and peer review.</b> This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved 3 external reviewers.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kislakov VA, Artemyev AA. A modern approach to the treatment of late complications after hernioplasty. *Moscow Surgical Journal*. 2022;(3):81-85. [Кисляков В.А., Артемьев А.А. Современный подход к лечению поздних осложнений после герниопластики. *Московский хирургический журнал*. 2022;(3):81-85]. DOI: <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-3-81-85>
- Belokonev VI, Zakharov VP, Grachev DB, et al. Optimization of surgical treatment of abdominal hernias in patients with obesity. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(1):73-80. [Белоконев В.И., Захаров В.П., Грачев Д.Б., и др. Оптимизация хирургического лечения абдоминальных грыж у пациентов с ожирением.

*Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2021;180(1):73-80]. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-1-73-80>

- Fedoseev AV, Inyutin AS, Kharlamova TM, et al. Comparative characteristics of separation plastics of the anterior abdominal wall in the prevention of compartment syndrome in herniology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(7):75-81. [Федосеев А.В., Инютин А.С., Харламова Т.М., и др. Сравнительная характеристика сепарационных пластик передней брюшной стенки в профилактике компартмент синдрома в герниологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(7):75-81]. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-227-7-75-81>

4. Podolskiy MYu, Navid MN, Kuliev SA, et al. Botulinum toxin type A prevents abdominal compartment syndrome after giant ventral hernia repair (case series). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2022;11(1):45-53. [Подольский М.Ю., Навид М.Н., Кулиев С.А., и др. Использование ботулинического токсина типа А для профилактики компартмент-синдрома при хирургическом лечении гигантских послеоперационных вентральных грыж (серия клинических случаев). *Доказательная гастроэнтерология*. 2022;11(1):45-53]. DOI: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20221101145>
5. Gogia BSh, Chertova AD, Aljautdinov RR, et al. Modern classification of anterior abdominal wall incisional hernias: evolution and clinical importance. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2023;12(2):66-74. [Гогия Б.Ш., Чертова А.Д., Аляутдинов Р.Р., и др. Развитие и клиническое значение современной классификации послеоперационных грыж передней брюшной стенки. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(2):66-74]. DOI: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231202166>
6. Sevinç B, Oku ş A, Ay S, et al. Randomized prospective comparison of long-term results of onlay and sublay mesh repair techniques for incisional hernia. *Turk J Surg*. 2018;34(1):17-20. DOI: [10.5152/turkjsurg.2017.3712](https://doi.org/10.5152/turkjsurg.2017.3712)
7. Pascual G, Sotomayor S, Rodríguez M, et al. Tissue integration and inflammatory reaction in full-thickness abdominal wall repair using an innovative composite mesh. *Hernia*. 2016;20(4):607-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-015-1383-4>
8. Fikatas P, Schoening W, Lee JE, et al. Incidence, risk factors and management of incisional hernia in a high volume liver transplant center. *Ann Transplant*. 2013;18:223-30. DOI: <https://doi.org/10.12659/AOT.883914>
9. Levy AS, Bernstein JL, Celie KB, et al. Quantifying fascial tension in ventral hernia repair and component separation. *Hernia*. 2021;25(1):107-114. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02268-6>
10. Katsumi A, Naoe T, Matsushita T, et al. Integrin activation and matrix binding mediate cellular responses to mechanical stretch. *J Biol Chem*. 2005;280(17):16546-9. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.C400455200>
11. Thankam FG, Larsen NK, Varghese A, et al. Biomarkers and heterogeneous fibroblast phenotype associated with incisional hernia. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(9):3353-3363. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04166-6>
12. Xing L, Culbertson EJ, Wen Y, et al. Early laparotomy wound failure as the mechanism for incisional hernia formation. *J Surg Res*. 2013;182(1):e35-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.09.009>
13. Dubay DA, Wang X, Kuhn MA, et al. The prevention of incisional hernia formation using a delayed-release polymer of basic fibroblast growth factor. *Ann Surg*. 2004;240(1):179-186. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000131576.12153.ab>
14. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*. 2001;38(2):A1-140. DOI: <https://doi.org/10.1067/msg.2001.111167>
15. Willenborg S, Eming SA. Macrophages - sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(3):214-21, 214-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.12290>
16. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):514-25. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>
17. Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J Clin Microbiol*. 2014;52(8):2753-6. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00522-14>
18. Lindsay S, Oates A, Bourdillon K. The detrimental impact of extracellular bacterial proteases on wound healing. *Int Wound J*. 2017;14(6):1237-1247. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.12790>
19. Langevin HM, Cornbrooks CJ, Taatjes DJ. Fibroblasts form a body-wide cellular network. *Histochem Cell Biol*. 2004;122(1):7-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00418-004-0667-z>
20. Skutek M, van Griensven M, Zeichen J, et al. Cyclic mechanical stretching modulates secretion pattern of growth factors in human tendon fibroblasts. *Eur J Appl Physiol*. 2001;86(1):48-52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004210100502>
21. Thankam FG, Palanikumar G, Fitzgibbons RJ, et al. Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets in Incisional Hernia. *J Surg Res*. 2019;236:134-143. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.11.037>
22. Iida H, Tani M, Hirokawa F, et al. Risk factors for incisional hernia according to different wound sites after open hepatectomy using combinations of vertical and horizontal incisions: A multicenter cohort study. *Ann Gastroenterol Surg*. 2021;5(5):701-710. DOI: <https://doi.org/10.1002/ags3.12467>
23. Omar I, Zaimis T, Townsend A, et al. Incisional Hernia: A Surgical Complication or Medical Disease? *Cureus*. 2023;15(12):e50568. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.50568>
24. Gonzalez AC, Costa TF, Andrade ZA, et al. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):614-620. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>
25. Medrado A, Costa T, Prado T, et al. Phenotype characterization of pericytes during tissue repair following low-level laser therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(4):192-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2010.00521.x>
26. Henriksen NA, Mortensen JH, Sorensen LT, et al. The collagen turnover profile is altered in patients with inguinal and incisional hernia. *Surgery*. 2015;157(2):312-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.006>
27. Lorentzen L, Henriksen NA, Juhl P, et al. Type V Collagen is Persistently Altered After Inguinal Hernia Repair. *Scand J Surg*. 2018;107(3):212-217. DOI: <https://doi.org/10.1177/1457496918766694>
28. Antoniou SA, Antoniou GA, Granderath FA, et al. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of abdominal wall hernias. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(11):953-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02199.x>
29. Elkington PT, Green JA, Friedland JS. Analysis of matrix metalloproteinase secretion by macrophages. *Methods Mol Biol*. 2009;531:253-65. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-396-7\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-396-7_16)
30. Kanangat S, Postlethwaite A, Hastly K, et al. Induction of multiple matrix metalloproteinases in human dermal and synovial fibroblasts by *Staphylococcus aureus*: implications in the pathogenesis of septic arthritis and other soft tissue infections. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R176. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2086>
31. Larsen NK, Reilly MJ, Thankam FG, et al. Novel understanding of high mobility group box-1 in the immunopathogenesis of incisional hernias. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):791-800. DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1608822>
32. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):55-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.01.003>
33. Guillen-Marti J, Diaz R, Quiles MT, et al. MMPs/TIMPs and inflammatory signalling de-regulation in human incisional hernia tissues. *J Cell Mol Med*. 2009;13(11-12):4432-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00637.x>
34. Trapani V, Bagni G, Piccoli M, et al. Analysis of resorbable mesh implants in short-term human muscular fascia cultures: a pilot study. *Hernia*. 2020;24(6):1283-1291. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02271-x>
35. Jansen PL, Mertens Pr Pr, Klinge U, et al. The biology of hernia formation. *Surgery*. 2004;136(1):1-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.01.004>
36. Bellón JM, Bajo A, Ga-Honduvilla N, et al. Fibroblasts from the transversalis fascia of young patients with direct inguinal hernias show constitutive MMP-2 overexpression. *Ann Surg*. 2001;233(2):287-91. DOI: <https://doi.org/10.1097/0000658-200102000-00020>
37. Rosch R, Lynen-Jansen P, Junge K, et al. Biomaterial-dependent MMP-2 expression in fibroblasts from patients with recurrent incisional hernias. *Hernia*. 2006;10(2):125-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-005-0060-4>
38. Salameh JR, Talbott LM, May W, et al. Role of biomarkers in incisional hernias. *Am Surg*. 2007;73(6):561-7; discussion 567-8.
39. Henriksen NA, Mortensen JH, Lorentzen L, et al. Abdominal wall hernias-A local manifestation of systemically impaired quality of the extracellular matrix. *Surgery*. 2016;160(1):220-227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.02.011>
40. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, et al. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011;98(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7339>

41. Kayashima H, Maeda T, Harada N, et al. Risk factors for incisional hernia after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Surgery*. 2015;158(6):1669-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.06.001>
42. Culbertson EJ, Xing L, Wen Y, et al. Reversibility of abdominal wall atrophy and fibrosis after primary or mesh herniorrhaphy. *Ann Surg*. 2013;257(1):142-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31825ffd02>
43. Junge K, Klinge U, Klosterhalfen B, et al. Review of wound healing with reference to an unrepairable abdominal hernia. *Eur J Surg*. 2002;168(2):67-73. DOI: <https://doi.org/10.1080/11024150252884269>
44. Junge K, Klinge U, Rosch R, et al. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389(1):17-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-003-0429-8>
45. Koruth S, Narayanaswamy Chetty YV. Hernias - Is it a primary defect or a systemic disorder? Role of collagen III in all hernias - A case control study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;19:37-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.05.012>
46. Rodero MP, Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(7):643-53. PMID: [PMC2933384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2933384/)
47. Wilkinson HN, Hardman MJ. Cellular Senescence in Acute and Chronic Wound Repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2022;14(11):a041221. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041221>
48. Diaz R, Quiles MT, Guillem-Marti J, et al. Apoptosis-like cell death induction and aberrant fibroblast properties in human incisional hernia fascia. *Am J Pathol*. 2011;178(6):2641-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.044>
49. DuBay DA, Wang X, Adamson B, et al. Progressive fascial wound failure impairs subsequent abdominal wall repairs: a new animal model of incisional hernia formation. *Surgery*. 2005;137(4):463-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.12.016>
50. Clark RA, Ghosh K, Tonnesen MG. Tissue engineering for cutaneous wounds. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):1018-29. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700715>
51. Toriseva M, Kähäri VM. Proteinases in cutaneous wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(2):203-24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8388-4>
52. Rolin GL, Binda D, Tissot M, et al. *In vitro* study of the impact of mechanical tension on the dermal fibroblast phenotype in the context of skin wound healing. *J Biomech*. 2014;47(14):3555-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.07.015>
53. Desmoulière A, Darby IA, Gabbiani G. Normal and pathologic soft tissue remodeling: role of the myofibroblast, with special emphasis on liver and kidney fibrosis. *Lab Invest*. 2003;83(12):1689-707. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000101911.53973.90>
54. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol*. 2007;170(6):1807-16. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070112>
55. Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G, Hinz B. The myofibroblast in wound healing and fibrosis: answered and unanswered questions. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-752. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.8190.1>
56. Higashiyama R, Nakao S, Shibusawa Y, et al. Differential contribution of dermal resident and bone marrow-derived cells to collagen production during wound healing and fibrogenesis in mice. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):529-36. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.314>
57. Mine S, Fortunel NO, Pigeon H, et al. Aging alters functionally human dermal papillary fibroblasts but not reticular fibroblasts: a new view of skin morphogenesis and aging. *PLoS One*. 2008;3(12):e4066. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004066>
58. Blakaj A, Bucala R. Fibrocytes in health and disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(Suppl 1):S6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-S1-S6>
59. Kamel RA, Ong JF, Eriksson E, et al. Tissue engineering of skin. *J Am Coll Surg*. 2013;217(3):533-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.027>
60. Goffin JM, Pittet P, Csucs G, et al. Focal adhesion size controls tension-dependent recruitment of alpha-smooth muscle actin to stress fibers. *J Cell Biol*. 2006;172(2):259-268. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.200506179>
61. Buscemi L, Ramonet D, Klingberg F, et al. The single-molecule mechanics of the latent TGF- $\beta$ 1 complex. *Curr Biol CB*. 2011;21(24):2046-2054. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.037>
62. Magna M, Pisetsky DS. The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. *Mol Med*. 2014;20(1):138-46. DOI: <https://doi.org/10.2119/molmed.2013.00164>
63. Thankam FG, Dilisio MF, Dietz NE, et al. TREM-1, HMGB1 and RAGE in the Shoulder Tendon: Dual Mechanisms for Inflammation Based on the Coincidence of Glenohumeral Arthritis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165492. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165492>
64. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, et al. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:301-11. DOI: <https://doi.org/10.2147/CCID.S50046>
65. Lisiecki J, Rinkinen J, Eboda O, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells from ventral hernia repair patients demonstrate decreased vasculogenesis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:983715. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/983715>