

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(16)

2016 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.16.
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 200 экз.
Усл. печ. л. 17,25. Уч.-изд. л. 8,7.
Зак. 1408.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н.), В.В. Евсеенко (к.пс.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надзыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклаев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Ф.И. Тодуа (д.м.н., академик НАН Грузии, Тбилиси), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2016

№ 2(16)

2016

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- О.А. Сердюкова, М.Г. Шитикова, О.В. Пархоменко, Е.В. Бредихина**
Современные аспекты патогенеза и клиники атопического дерматита 5
- Е.Н. Сницаренко, С.М. Яковец**
Клинические аспекты гипергомоцистеинемии 12
- Ю.И. Ярец**
Острый и хронический раневой процесс: патогенетические особенности 21

Медико-биологические проблемы

- Л.И. Ляско, Е.В. Воронцова, Ю.З. Артамонова**
Методы коррекции симптомов психической дезадаптации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период 35
- В.Н. Мартинков, Э.А. Надыров, А.Е. Силин**
Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у пациенток с герминальными мутациями BRCA1, BRCA2 и CHEK2 40
- А.С. Портянко, К.Г. Рукша, П.А. Перевощиков, С.Н. Русак М.Ю. Малько, Ю.В. Горгун**
Экспрессия различных посттрансляционных модификаций С-концевой последовательности α -тубулина при хронических воспалительных заболеваниях кишечника 48
- А.Е. Силин, Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко, А.В. Воропаева**
Распространенность соматических мутаций генов JAK2 и CALR в группе пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями 56
- А.А. Чешик, И.В. Вейалкин, А.В. Рожко**
Заболеваемость лейкозами в Республике Беларусь 62

Клиническая медицина

- Л.С. Ковальчук, Л.П. Ковальчук**
Медицинский озон в восстановительном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца 70

Reviews and problem articles

- O.A. Serdyukova, M.G. Shitikova, O.V. Parkhomenko, E.V. Bredikhina**
Modern aspects of the pathogenesis and clinics of atopic dermatitis
- E.N. Snitsarenko, S.M. Yakovets**
The clinical aspects of hyperhomocysteinemia
- Y. Yarets**
Acute and chronic wound healing: the peculiarities of pathogenesis

Medical-biological problems

- L. Lyasko, E. Vorontsova, Y. Artamonova**
Correction methods of mental dysadaptation symptoms within liquidators of Chernobyl accident in a long-term period
- V.N. Martinkov, E.A. Nadyrov, A.E. Silin**
Clinico-morphological features of breast cancer in patients with germline BRCA1, BRCA2 and CHEK2 mutations
- A. Portyanko, K. Ruksha, P. Peravoshchykay, S. Rusak, M. Malko, J. Gorgun**
Expression of different posttranslational modifications of the C-terminal sequence of α -tubulin in patients with inflammatory bowel diseases
- A. Silin, D. Novik, V. Martinkov, I. Tropashko, A. Silina, S. Martynenko, A. Voropaeva**
The prevalence of JAK2 and CALR somatic gene mutations within the group of patients with chronic myeloproliferative diseases
- A.A. Cheshik, I.V. Veyalkin, A.V. Razhko**
Leukemia incidence rates in the Republic of Belarus

Clinical medicine

- L.S. Kovalchuk, L.P. Kovalchuk**
Medical ozone in the rehabilitative treatment of patients with coronary heart disease

- О.В. Мурашко, О.К. Доронина, Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко**
Анализ показателей цитокинов при лечении кистозных доброкачественных опухолей яичников 78
- Н.А. Некрасова, Е.Л. Товажнянская, Г.В. Галиновская, А.Н. Цуканов**
Некоторые аспекты эндотелиальной дисфункции у пациентов молодого возраста со спондилогенной вертебрально-базилярной недостаточностью 85
- Г.Д. Панасюк, М.Л. Лушик**
Узловая патология у детей Гомельской области по данным скрининга 91
- Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, М.В. Синицын**
Трехлетний анализ клинико-функциональных результатов имплантаций интрастромальных колец MyoRing с применением фемтосекундного лазера у пациентов с кератоконусом 96
- И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, В.Д. Селькина, М.Г. Русаленко**
Неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы как дополнительные ранние маркеры развития метаболического синдрома 101
- А.В. Селицкий, О.П. Кезля, Д.И. Карпович, Н.Л. Курьян**
Современные возможности и перспективы диагностики сосудистых нарушений при сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломах большеберцовой кости 109

Обмен опытом

- О.В. Готько, Л.А. Державец**
Новые возможности лабораторной оценки риска прогрессирования опухолевого процесса при раке яичников 116
- Л.А. Квиткевич, М.А. Назарова, А.Н. Стожаров, А.Р. Аветисов**
Итоги работы и перспективы развития кафедры радиационной медицины и экологии. К 30-летию катастрофы на Чернобыльской АЭС 124

O.V. Murashko, O.K. Doronina, Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko
The analysis of cytokine indices in the treatment of benign cystic ovarian tumors

N. Nekrasova, E. Tovazhnyanskaya, G. Galinovskaya, A. Tsukanov
Some aspects of endothelial dysfunction within the patients of young age with spondylogenic vertebrobasilar insufficiency

G.D. Panasyuk, M.L. Luschik
Nodular goiter in children Gomel region according to screening

N.P. Pashtayev, N.A. Pozdeyeva, M.V. Sinitsyn
The three-year analysis of clinical and functional results of intrastromal MyoRing implantation using femtosecond laser in patients with keratoconus

I.G. Savasteeva, Y.I. Yarets, V.D. Selkina, M.G. Rusalenko
Nonalcoholic fatty liver and pancreas disease as additional early markers of the development of the metabolic syndrome

A.V. Sialitski, O.P. Kezlja, D.I. Karpovich, N.L. Kuryan
Modern opportunities and prospects of diagnosis of vascular disorders of complex segmentary and irregular fractures of tibial bone

Experience exchange

O.V. Gotko, L.A. Derzhavets
New features of laboratory assessment of the risk of tumor progression in ovarian cancer

L.A. Kvitkevich, M.A. Nazarova, A.N. Stozharov, A.R. Avetisov
Work results and development prospects of the department of radiation medicine and ecology. On the 30th anniversary of the Chernobyl disaster

ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

В обзоре литературы изложены современные представления о течении нормального раневого процесса, соответствующего заживлению острой раны. Даны сведения об особенностях взаимодействий клеточных и гуморальных механизмов в различные фазы раневого заживления. Представлены патогенетические различия в течение заживления хронической раны, характеризующейся дефектом в цепи одной из фаз раневого процесса. Уделено внимание описанию патологического воспаления, представляющего собой разбалансированные реакции иммунной системы в ответ на длительную персистенцию бактерий-продуцентов биопленки и являющегося отличительной чертой хронических ран.

Ключевые слова: *раневого процесс, острая рана, хроническая рана, биопленка*

В настоящее время раневой процесс рассматривается как сложный комплекс системных и местных реакций организма в ответ на повреждение, обеспечивающий заживление. Общие закономерности заживления ран не зависят от этиологии, локализации раны, эти особенности накладывают только некоторый отпечаток на течение раневого процесса.

Заживление ран – это динамический, многоуровневый, упорядоченный процесс, который вовлекает в себя сложные взаимодействия молекул внеклеточного матрикса, медиаторов, различных резидентных клеток и мигрировавших подтипов лейкоцитов. В основе раневого заживления лежат типовые патофизиологические процессы, такие как воспаление, нарушения микроциркуляции, периферического кровообращения и тканевого роста, направленные на восстановление кожного покрова и обретения прочности [1, 2].

Течение нормального раневого процесса = заживление острой раны

Классический острый раневой процесс, включающий основные фазы гемостаза, воспаления, пролиферации, ремоделирования протекает в следующие временные сроки (рисунок 1).

Фаза гемостаза в процессе раневого заживления

Тканевое повреждение сопровождается травмой микрососудов и активацией коагуляционного каскада, направленного на остановку кровотечения. Клеточные мембраны образуют потенциальные вазоконстрикторы – тромбоксан А₂ и простагландин 2-α. Коллаген раневой поверхности вызывает активацию тромбоцитов и их адгезию, агрегацию и формирование тромбоцитарного сгустка. Компоненты тромбоцитарного сгустка (фибрин, фибронектин, витронектин, фактор фон Виллебранда, тромбоспондин) составляют основу для клеточной миграции в очаг повреждения. Содержащиеся в тромбоцитах микроактивные амины (серотин) вызывают эксудацию жидкости в окружающие рану ткани и местный отек. Тромбоциты являются важным участником раневого заживления, в α-гранулах этих клеток содержатся факторы роста: продуцируемый тромбоцитами ростовой фактор (PDGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), эпидермальный фактор роста (EGF), β-трансформирующий фактор роста (TGF-β) [2, 3, 4]. В целом, эти протеины являются митогенами, стимулирующими пролиферацию фибробластов, эндо-

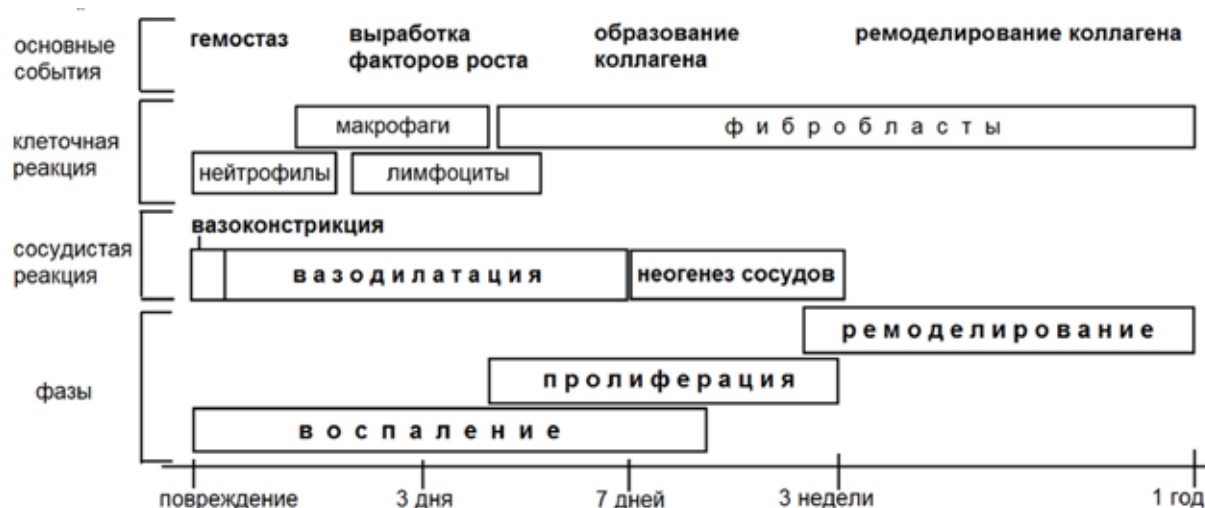


Рисунок 1 – Основные временные проявления раневого процесса

телиальных клеток и макрофагов, что необходимо для инициации раневого заживления. Многие факторы роста также способны напрямую стимулировать миграцию клеток (хемотаксис), регулировать их дифференцировку и экспрессию протеинов внеклеточного матрикса. Основные факторы роста приведены в таблице 1.

Фаза воспаления в процессе раневого заживления (от момента повреждения до 4-6 дня)

Раневое воспаление подчиняется всем закономерностям воспаления как такового. Воспалительный ответ – это первый из множества накладывающихся друг на друга процессов, которые составляют заживление раны. Физиологически воспалительная фаза длится 4-6 дней и начинается немедленно после ранения [2]. Основными событиями данной фазы являются вазодилатация, повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, активация комплемента, а также миграция полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и макрофагов в зону повреждения. Воспаление регулируется цитокинами – медиаторами воспаления, которые оказывают как стимулирующий, так и ингибиторный эффект на воспалительные клетки, осуществляя нарастание, развертывание и стихание воспалительных явлений. Цитокины влияют на хемотаксис, пролиферацию и дифференци-

ровку клеток воспаления, а также обуславливают вторичную альтерацию – лизис некротического детрита, микроорганизмов и одновременное повреждение собственной ткани. В таблице 1 приведены цитокины, являющиеся наиболее важными в процессе заживления.

Ранняя стадия воспаления начинается с активации комплемента и инфильтрации раны ПЯЛ. Лейкоцитарный инфильтрат является основным клеточным компонентом воспалительного ответа. Нейтрофильные гранулоциты – клетки неспецифического врожденного иммунитета, являются первым звеном противомикробной защиты раны. Основная функция ПЯЛ – деконтаминация раны от микробных патогенов, защита от развития инфекционных осложнений. Нейтрофилы осуществляют распознавание, фагоцитоз и последующий киллинг возбудителя, процессируют и презентуют его антигены, что в итоге обеспечивает развитие полноценного иммунного ответа [6]. Начальным шагом в эрадикации патогенов является адгезия ПЯЛ к эндотелию и хемотаксис в очаг инфекции, что первоначально обеспечивается клетками эндотелия. Продуцируемые в очаге воспаления – IL-17, IL-1 β , TNF- α приводят к повышению экспрессии эндотелиоцитами P- и E-селектинов, межклеточной адгезионной молекулы ICAM-1,2, необходимых для лейкоцитарной адгезии и диапедеза. Дан-

Таблица 1 – Основные цитокины и факторы роста воспалительной фазы раневого процесса [3, 5]

Наименование цитокина	Продуцирующая клетка	Функция
Провоспалительные цитокины		
TNF- α Фактор некроза опухоли	Макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты	Активатор цитотоксических свойств ПЯЛ, стимулятор макрофагов, митоген для фибробластов, стимулирует ангиогенез
IL-1 Интерлейкин-1	Макрофаги Кератиноциты	Индуктирует лихорадку и высвобождение адренокортикотропных гормонов, повышает TNF- α и INF- γ , активирует гранулоциты и эндотелиальные клетки, стимулирует гемопоэз. Активирует хемотаксис фибробластов и кератиноцитов, а также синтез коллагена.
IL-2 Интерлейкин-2	Т-лимфоциты	Активирует макрофаги, Т-клетки, натуральные киллеры, киллеры, активированные лимфокинами; стимулирует дифференциацию активированных В- и Т-клеток, индуцирует лихорадку. Повышает инфильтрацию фибробластами и активирует их метаболизм.
IL-6 Интерлейкин-6	Макрофаги, ПЯЛ, фибробласты	Индуктирует лихорадку и повышает синтез реактантов острой фазы воспаления печени. Активирует пролиферацию фибробластов.
IL-8 Интерлейкин-8	Макрофаги, фибробласты	Активация хемотаксиса макрофагов и ПЯЛ, миграции кератиноцитов. Повышает адгезию ПЯЛ и высвобождение содержимого их гранул.
INFs (α, β, γ) Интерферон	Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты	Активация макрофагов и ПЯЛ, активация синтеза коллагена, стимуляция активности коллагеназы.
Противовоспалительные цитокины		
IL-4 Интерлейкин-4	Т-лимфоциты, базофилы, тучные клетки	Ингибирование продукции TNF, IL-1, IL-6, активация пролиферации фибробластов, синтеза коллагена.
IL-10 Интерлейкин-10	Т-лимфоциты, макрофаги, кератиноциты	Ингибирование продукции TNF, IL-1, IL-6, угнетение активации макрофагов и ПЯЛ.
Основные факторы роста		
FGF Фактор роста фибробластов	Макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты, эндотелиоциты	Митоген и хемоаттрактант для фибробластов и кератиноцитов, стимулирует ангиогенез, активирует эндотелиальные клетки.
KGF Фактор роста кератиноцитов	Фибробласты	Стимулирует миграцию кератиноцитов, их дифференцировку и пролиферацию.
PDGF, TGF- β , VEGF Продуцируемый тромбоцитами ростовой фактор	Тромбоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты, фибробласты	Активация иммунных клеток и фибробластов, способствует повышению синтеза коллагена и TIMP, снижает синтез MMP, стимулирует ангиогенез и раневую контракцию.
TGF- α Трансформирующий фактор роста α	Макрофаги, Т-лимфоциты, кератиноциты	Митоген для кератиноцитов и фибробластов, стимулирует миграцию кератиноцитов.
TGF- β Трансформирующий фактор роста β	Тромбоциты, Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты	Активатор хемотаксиса фибробластов и их созревания, способствует накоплению внеклеточного матрикса, повышению синтеза коллагена и TIMP, снижает синтез MMP.
EGF Эпидермальный ростовой фактор	Тромбоциты, макрофаги	Митоген для кератиноцитов и фибробластов, стимулирует миграцию кератиноцитов.
IGF Инсулиноподобный фактор роста	Фибробласты, макрофаги, ПЯЛ, печень, скелетные мышцы	Пролиферация кератиноцитов и фибробластов, активация эндотелия, ангиогенез, синтез коллагена, активация клеточного метаболизма.

Примечания: TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ, MMP – матриксные металлопротеиназы, ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты.

ные молекулы, связываясь с L-селектином, интегринами (CD11/CD18) и CD44 на мембранах ПЯЛ, замедляют их роллинг и вызывают прочное прикрепление. Хемотаксис ПЯЛ активируется IL-1,8, TNF- α , трансформирующим ростовым фактором β (TGF β), 4 тромбоцитарным фактором (PF4), субкомпонентом комплемента C5a, а также бактериальными продуктами. Последующая трансмиграция ПЯЛ и продвижение в ткани обеспечивается матриксными металлопротеиназами (ММП), эластазой, желатиназой, содержащимися в специфических и азурофильных гранулах этих клеток. В свою очередь, ПЯЛ, привлеченные в очаг повреждения, начинают сами продуцировать цитокины (например, IL-8), что в итоге обеспечивает дополнительное привлечение других иммунокомпетентных клеток и формирование воспалительного лейкоцитарного инфильтрата [7]. Привлеченные ПЯЛ начинают очистку омертвевшей ткани и фагоцитоз инфекционных агентов. Для этого нейтрофилы выпускают множество высокоактивных антимикробных веществ (активные формы кислорода (АФК), катионоактивные пептиды, эйкозаноиды) и протеазы (эластаза, катепсин, активатор плазминогена).

Подробное изучение ПЯЛ, синтеза и высвобождения ими медиаторов, механизмов их привлечения, а также их роли в защите организма, показало двойственность этих клеток – они могут быть как полезны, так и вредны для процесса заживления. Как известно, ПЯЛ в процессе осуществления своих функций в очаге воспаления продуцируют различные ростовые факторы, цитокины, способствующие ревазуляризации и репарации поврежденной ткани, такие как IL-8 и VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) [7]. Однако исследователи также указывают и на отрицательную роль ПЯЛ на процесс заживления за счет способности продуцировать биологически активные субстанции, повреждающие другие клетки [8]. ПЯЛ секретируют протеазы, конвертирующие активные формы цитокинов в функционально неактивные. Эласта-

за ПЯЛ разрушает эластин и белки внеклеточного матрикса, включая фибронектин, ламинин, фитронектин и коллаген IV типа, необходимые для образования соединительной ткани. Внеклеточный матрикс является важнейшим поддерживающим компонентом, обеспечивающим миграцию и пролиферацию кератиноцитов, поэтому модификация матрикса ПЯЛ оказывает существенное влияние на процесс заживления [7, 8]. Указывается также, что в случаях неинфицированных и неосложненных ран ПЯЛ играют минимальную роль в процессе заживления [7]. Однако другие исследователи показали, что закрытие резаных ран у CD18-истощенных мышей было значительно отсрочено по причине ухудшения дифференцировки миофибробластов и уменьшения контракции раны [9]. Авторы считали, что в CD18-дефицитных ранах, лишенных ПЯЛ, несостоятельность апоптоза нейтрофилов в очаге лишает макрофаги их основного стимула, чтобы секретировать TGF- β 1, ключевой медиатор, ответственный за дифференцировку миофибробластов. Нарушение заживления ран наблюдается также при врожденных нарушениях функций ПЯЛ в виде генетического дефекта их адгезии.

По мере выполнения нейтрофилами своих основных функций явления экссудации и эмиграции стихают. Инфильтрация раны ПЯЛ через несколько дней прекращается, а отслужившие ПЯЛ гибнут путем апоптоза или поглощаются макрофагами, которые появляются в очаге повреждения в течение 2-х дней после повреждения [3, 10].

Эмиграция моноцитов начинается одновременно с выходом ПЯЛ. Моноциты привлекаются в рану различными хемоаттрактантами, включая белки системы комплемента, компоненты тромба, фрагменты иммуноглобулина G, разрушенные продукты эластина и коллагена, 4-й тромбоцитарный фактор, PDGF, TGF- β [3, 4]. Главными источниками этих хемоаттрактантов в ране являются тромбоциты, которые находятся в сгустке фибрина на раневой поверхности, гиперпролиферативные кератиноциты краев раны, фибробласты и субпопуляции

лейкоцитов. Как уже ранее указывалось, инфильтрация ПЯЛ из крови, прежде всего, регулируется комплексами CD11/CD18 и ICAM-1, диапедез моноцитов из крови в рану регулируется взаимодействием интегрина $\alpha 4\beta 1$ и молекулы эндотелиальной сосудистой клеточной адгезии-1. С проникновением в раневую дефект моноциты крови подвергаются фенотипическим изменениям и становятся тканевыми макрофагами, которые играют важную роль в стихании воспаления [4, 11]. Макрофагам отводится ключевая роль в регуляции клеточной регенерации на поздней стадии воспалительного процесса (2-4 сутки) [4]. Они высвобождают цитокины и факторы роста в ране: трансформирующий фактор роста (TGF- α), эпидермальный фактор роста (EGF), основной фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF); активируют новые фибробласты, кератиноциты и эндотелиальные клетки для восстановления поврежденных сосудов.

Макрофаги в ране продолжают раневое очищение за счет секреции медиаторов, фагоцитоза бактерий или других инородных тел. Одновременно макрофаги вырабатывают TNF- α , IL-1 β , IL-6, которые обеспечивают регуляцию пролиферации фибробластов, отложения коллагена, ангиогенез [12]. Особенно активно макрофаги секретируют факторы роста и цитокины на 3-е и 4-е сутки после нанесения раны. Эти вещества привлекают в очаг клетки, необходимые для пролиферации. Гипоксия в раневом очаге стимулирует выработку макрофагами факторов роста, IL-8, необходимых для ангиогенеза, реэпителизации раневой поверхности, роста грануляций. Обязательное участие макрофагов в репарации было установлено более 30 лет назад. Экспериментальными исследованиями было доказано, что циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов антисывороткой сопровождается тяжелыми последствиями для раневой регенерации: замедлением очищения раны, снижением

скорости пролиферации фибробластов, недостаточным ангиогенезом и истощением внеклеточного матрикса [5].

Успешная репарация после повреждения требует обязательного стихания воспалительной реакции, происходящего в условиях угнетения экспрессии хемокинов противовоспалительными цитокинами IL-10, TGF-1 β , повышения выработки противовоспалительных молекул, а также апоптоза [10].

Несмотря на достаточный объем информации о механизмах и молекулах, стимулирующих и поддерживающих воспалительную реакцию, показатели, объективно отражающие ограничение и угнетение воспалительной фазы раневого заживления и переход в фазу пролиферации, в литературе представлены недостаточно.

Пролиферативная фаза раневого заживления

Пролиферативная фаза в неосложненных случаях начинается примерно с 2-4 дня, в разгар воспалительной фазы, с появления фибробластов в очаге и длится в течение двух недель после повреждения. Основные события этой фазы – эпителизация, ангиогенез, перестройка фибрин/фибронектинового матрикса с формированием новой грануляционной ткани, накопление коллагена [11, 13]. Грануляционная ткань формируется в основном пролиферирующими фибробластами, капиллярами и тканевыми макрофагами [2, 4, 5].

Фибробласты – главные эффекторы репаративной фазы. Миграция фибробластов и их последующая пролиферация запускается факторами роста (TGF- β , PDGF, EGF), фиброгенными цитокинами (IL-1, TNF- α). Источниками этих факторов являются тромбоциты, эндотелий и макрофаги. Фибробласты раны синтезируют коллаген, а также превращаются в миофибробласты для раневой контракции (индуцируется секретлируемым макрофагами TGF- $\beta 1$) и уже обладают меньшей пролиферирующей активностью по сравнению с фибробластами, приходящими с периферии раны. Фибробласты и миофибробласты в ране ак-

тивно синтезируют факторы роста (IGF-1, FGF, TGF- β , PDGF), а также субстраты временного внеклеточного матрикса – фибронектин, гиалуроновую кислоту, протеогликаны и коллаген I и III. Пролиферация фибробластов и начало синтеза нового матрикса необходимы для восстановительных процессов и поддержания дальнейшего роста клеток [3, 4, 5, 14].

Одновременно с привлечением в зону повреждения ПЯЛ и макрофагов факторы роста (TGF- β , PDGF) и ангиогенные молекулы (TNF- α , FGF), секретируемые тромбоцитами еще в фазу гемостаза, запускают процесс ангиогенеза – новообразования сосудов. Миграция эндотелиоцитов (CD34), необходимых для образования капилляров, стимулируется VEGF. Эндотелиальные клетки, в свою очередь, продуцируют факторы роста (FGF, PDGF, VEGF), что поддерживает процесс клеточной миграции, пролиферации, формирования капилляров и синтеза внеклеточного матрикса. При повышении поступления кислорода в рану макрофаги прекращают продуцировать ангиогенные факторы роста. Те сосуды, потребность в которых иссякла, гибнут путем апоптоза [4, 10, 15].

Финалом пролиферативной фазы является формирование фибробластами грануляционной ткани. Ангиогенные капиллярные ростки вторгаются в фибрин/фибронектиновый матрикс и преобразуются в микрососудистую сеть, которая в течение нескольких дней заполняет грануляционную ткань. В итоге грануляционная ткань состоит из новых кровеносных сосудов, фибробластов, воспалительных клеток, эндотелиоцитов, миофибробластов и компонентов временного внеклеточного матрикса. Временный внеклеточный матрикс отличается от нормального внеклеточного матрикса содержанием фибронектина, коллагена, гликозаминогликанов и протеогликанов, необходимых для обеспечения хорошей миграции клеток. Дальнейшее накопление коллагена способствует образованию рубцовой ткани, в результате чего количество сосудов уменьшается [3, 4, 5].

В течение нескольких часов после образования раны начинается краевая миграция отдельного слоя эпидермальных клеток, направленная на формирование новой тонкой эпителиальной поверхности взамен утраченной. Краевой эпителий дополнительно обеспечивает протективный барьер против избыточной потери жидкости и последующей инвазии бактерий. На ранних этапах эпителизация стимулируется провоспалительными цитокинами. Так, IL-1 и TNF- α являются положительными регуляторами экспрессии в фибробластах гена фактора роста кератиноцитов (KGF). В свою очередь, фибробласты синтезируют и секретируют факторы роста кератиноцитов (KGF-1, KGF-2), IL-6, которые стимулируют близлежащие кератиноциты к миграции в область раны, а также к пролиферации и дифференциации в эпидермис. Другими стимуляторами эпителиальной пролиферации и краевой миграции является EGF и TGF- α , продуцируемый активированными тромбоцитами и макрофагами еще в воспалительную фазу [3, 4, 12, 13].

Фаза ремоделирования в раневом заживлении (8 день – до года)

Синтез волокон коллагена продолжается с конца 4–5 недели после ранения. Повышенный уровень синтеза коллагена во время раневого заживления происходит не столько по причине повышения числа фибробластов, сколько из-за повышения степени продукции коллагена фибробластами.

Ремоделирование (или реорганизация) грануляционной ткани и перестройка рубца представляет собой сложный процесс, в основе которого лежит постоянно меняющийся баланс между синтезом коллагена и его разрушением. В первые 6 недель заживления раны доминирует продукция нового коллагена, который случайным образом накапливается в грануляционной ткани. Но по мере созревания коллаген ремоделируется в более организованную структуру с высокой прочностью натяжения. Процесс разрушения коллагена осуществляется посредством MMP, которые синтезируются многими

клетками раны, включая фибробласты, гранулоциты и макрофаги. В ходе ремоделирования активность MMP снижается, а тканевые ингибиторы MMP (TIMP) увеличивают свою активность. Посредником в этом процессе выступает TGF- β [13, 14].

Раневое ремоделирование происходит, когда подлежащая соединительная ткань уменьшается в размерах, сближая края раны [5]. Соединение осуществляется посредством взаимодействия фибробластов и экстрацеллюлярного матрикса, регулируемого TGF- β , PDGF, и FGF [5, 13]. Со временем численность макрофагов и фибробластов снижается за счет апоптоза [10]. Дальнейший ремоделирующий процесс останавливает рост капилляров, что приводит к уменьшению потока крови в этой области и снижению метаболической активности [14]. Бесклеточный, бессосудистый рубец является финальным результатом регенерации острого раневого процесса. Прочность натяжения нового рубца достигает 80 % нормальной кожи примерно через 1 год после повреждения [5, 15].

Хроническая рана = заживление с дефектом в цепи одной из фаз раневого процесса

Классическая стадийность является характерной для заживления острой раны (ОР), а также хирургической раны [16]. Восстановление анатомической целостности ткани происходит за непродолжительный период времени (до 4-6 недель) [4, 13, 14]. В отличие от ОР, хронический раневой процесс характеризуется наличием дефекта в цепи одной из фаз раневого процесса при сохранении последовательности [13, 16, 17, 18]. Хронические раны далеко не всегда в точности проходят эти фазы: наиболее часто раневой процесс может «застывать» на воспалительной стадии. Реже репарация тормозится на пролиферативной стадии, но за счет развития повторного повреждения тканей вследствие инфекции и воспаления, раневой процесс возвращается к предыдущей воспалительной фазе [13, 16, 17]. Пролонгированное патологическое

воспаление, представляющее собой разбалансированные реакции иммунной системы в ответ на длительную персистенцию бактерий, является отличительной чертой хронических ран (ХР) [6, 15, 19, 20, 21, 22].

К настоящему времени доказано, что микроорганизмы играют первостепенную роль в задержке раневого заживления и формирования ХР, а также развития различных осложнений репаративного процесса [16, 21, 22]. Бактерии, постоянно присутствующие в ХР, для обеспечения своей выживаемости формируют биопленку – сообщество микробных клеток, заключенных в слизистый слой, состоящий главным образом из полисахаридов, липополисахаридов, гликопротеинов, нуклеиновых кислот [6, 16, 17, 19, 23]. Этот экзополисахаридный матрикс (внеклеточное полимерное вещество – extracellular polymeric substance), синтезируется самими бактериями биопленки после их адгезии к поверхности и является барьером, который защищает микроорганизмы от внешних воздействий, в частности от факторов иммунологической резистентности [15]. На современном этапе определена патогенетическая роль биопленки в индукции патологического воспаления в ране и обеспечении хронизации раневого процесса, а ХР считается типичной патологией, ассоциированной с биопленкой [6, 16, 17, 20, 23, 24]. В свою очередь, в реализацию воспалительного ответа при ХР со стороны макроорганизма вовлечены как клеточные, так и гуморальные иммунные механизмы [15, 16, 18, 19].

Множество исследований посвящено оценке механизмов иммунологической резистентности в ответ на внедрение микроорганизма. Однако в большинстве работ в качестве инфекционного агента анализировалась планктонная форма бактерий. Значительно меньшее количество публикаций раскрывают особенности иммунного ответа на инфекцию, ассоциированную с биопленкой, что, возможно, связано с относительно небольшим временным периодом, в течение которого изучалась иммунореактивность на продуцента биопленки.

Клеточные механизмы иммунореактивности в условиях хронического раневого процесса

Клеточный состав длительно незаживающих ран имеет ряд особенностей. В ОР активизированные полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) находятся в течение первых 72 часов, тогда как в ХР ПЯЛ в значительном количестве присутствуют в течение всего процесса заживления [16]. Нейтрофилы продуцируют избыточное количество цитотоксических ферментов, АФК, провоспалительных медиаторов (таблица 1), которые опосредуют дополнительное повреждение тканей [5, 6, 16, 23]. Одной из причин постоянного наличия в ХР нейтрофилов считают нахождение в ране бактерий-продуцентов биопленки, которые вызывают инфлюкс большого количества ПЯЛ и их активацию альгинатом – компонентом внеклеточного матрикса биопленки [25]. Аккумуляция ПЯЛ в очаге инфекции, вызванной биопленкой, с активацией генерации АФК была продемонстрирована на биоптатах из ХР [16, 24, 25].

В ране бактериальная биопленка окружается ПЯЛ, но пенетрировать в биопленку и осуществить полноценный фагоцитоз ПЯЛ не могут, в результате биопленка является основным фактором вызывающим персистенцию воспаления [16]. Чрезмерная выработка нейтрофилами АФК приводит к повреждению клеток макроорганизма, а также обеспечивает поддержку вирулентности бактерий за счет изменений в генетическом материале. В результате бактерии повышают свою способность к формированию биопленки, что также коррелирует с глубиной повреждения тканей и плохим прогнозом. В условиях повышенного содержания АФК также происходит задержка апоптоза ПЯЛ, которые являются крайне чувствительными клетками к локальному уровню кислорода. Это создает дополнительные условия аккумуляции ПЯЛ в очаге, задержке воспалительной фазы раневого процесса [15, 26, 27]. Необходимо отметить, что биопленка оказывает прямое повреждающее действие на ПЯЛ. Так, исследованиями *in vitro* пока-

зано, что биопленка *P. aeruginosa* вызывает паралич и лизис ПЯЛ за счет продукции рамнолипидов, которые являются мощными детергентами [24, 28]. С другой стороны, компоненты биопленки действуют как скавенджер для АФК, препятствуя эффективному фагоцитозу [23].

В результате дегрануляции активизированных ПЯЛ в очаг выпускаются ферменты, происходит деградация ткани, которая приводит к привлечению новых ПЯЛ и продолжению воспаления. Это приводит к угнетению способности фибробластов к продукции внеклеточного матрикса, и деградация коллагена протекает быстрее, чем синтез. Бесконтрольная воспалительная реакция тормозит заживление раны.

Другими многочисленными клетками ХР, постоянно привлекаемые персистирующими бактериями, являются макрофаги [19]. Функционально макрофаги подразделяются на провоспалительные М1 и репаративные М2 макрофаги в зависимости от микроокружения в котором они находятся [20]. Провоспалительные макрофаги фагоцитируют ПЯЛ, дебрис и бактерии, а также реализуют целый спектр провоспалительных медиаторов (таблица 1). Активность репаративных макрофагов, необходимая для активации цитокинов и факторов роста, влияющая на миграцию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток, значительно снижается при ХР. Основные исследования ответа макрофагов на биопленку проводились при инфекциях, связанные с медицинскими устройствами (катетерами, контактными линзами), где макрофаги признаются ключевыми клетками. Так, в экспериментальном исследовании на мышах при катетерассоциированной инфекции, сопровождаемой формированием биопленки, показано, что биопленка *S.aureus* повышает аккумуляцию макрофагов, вызывая при этом угнетение их микробицидной активности, повреждает экспрессию генов, отвечающих за М2-репаративный фенотип, нарушает миграцию и способствуют клеточной смерти макрофага [29].

Клетки адаптивного иммунитета (лимфоциты), также как и клетки неспецифической резистентности (ПЯЛ, макрофаги), оказывают влияние на раневое заживление. Так, Т-клетки появляются в очаге ОР в воспалительной фазе заживления раны, спустя 4 дня после повреждения. Главным хемоаттрактантом для Т-лимфоцитов является INF- γ , регулируя их инфильтрацию в очаг раны. Основным источником этого цитокина являются макрофаги. После подавления инфекции и закрытия раны, Т-лимфоциты составляют самую большую субпопуляцию лейкоцитов раны [30]. Субпопуляции Т-лимфоцитов – Th-1 и Th-2 клетки регулируют микросреду раны, секретируя различные профили цитокинов. Th1-клетки экспрессируют INF- γ , IL-2, и TNF- α , тогда как Th2-клетки – IL-4, -5, и -10. Экспрессия этих наборов цитокинов связана с разнообразными процессами ремоделирования ткани. Т-лимфоциты также могут влиять на заживление прямыми межклеточными взаимодействиями с резидентными и не резидентными клетками в очаге раны.

Согласно публикациям, особенности специфического иммунного ответа на инфекцию, ассоциированную с биопленкой аналогичны таковым при инфекции бактериями, не продуцирующими биопленку [29,30]. Однако инфекция, вызванная биопленкой, персистирует на фоне резистентности к антителам, активированным и опсонизированным фагоцитам (ПЯЛ), привлеченных хемоаттрактантами в очаг воспаления. В результате ткани оказываются подвержены повреждающему эффекту АФК и ферментов, реализуемых макроорганизмом. Происходит деградация важнейших поверхностных молекул иммунных клеток, что усугубляет негативное влияние персистирующей инфекции, обусловленной биопленкой. Как оказывается, сама иммунная система при хроническом раневом процессе обеспечивает даже большее повреждение тканей, чем сама биопленка [30].

При инфекции, ассоциированной с биопленкой, выявляется дисбаланс клеточных механизмов резистентности, об-

условленных Th-клетками (соотношение Th1/Th2). Так, иммунный ответ на молодую, формирующуюся биопленку (на примере *S. aureus*), характеризуется доминированием Th1, активированных IL-13 и IFN- γ . Однако, по мнению исследователей, на ранних стадиях развития инфекции, ассоциированной с биопленкой, более предпочтительным будет Th2 ответ, сопровождаемый активацией В-клеток и выработкой антител. Хотя Th2-опосредованный ответ и развивается на более поздних стадиях инфекции с биопленкой, он уже является неэффективным по удалению биопленки. Это связано с развитием у зрелой биопленки резистентности к антителам и системе комплемента (уклонение от связывания с мембрано-атакующим комплексом, ингибирование альгинатом процесса опсонизации, выработка протеаз – прямых инактиваторов комплемента). Кроме того, активация биопленкой (на примере *Pseudomonas*) Т-клеток для продукции γ -интерферона дополнительно обуславливает Th-2-опосредованное повреждение тканей и поддержку воспаления [30].

Наряду с преобладанием воспалительного профиля характерным изменением для ХР является нарушение функции фибробластов. При ХР фибробласты преждевременно стареют, что нарушает их нормальное функционирование. У таких фибробластов нарушается способность к миграции и снижается способность реагировать на факторы роста. Кроме того, на основе экспериментов, проведенных *in vivo* и *in vitro* с использованием кожи человека от доноров различного возраста, установлено, что важную роль играет соотношение между фибробластами и фиброцитами, и оптимальным является – 2:1. Этот сбалансированный уровень необходим для нормального функционирования ткани. Фибробласты ХР в литературе описаны как большие широкие полигональные клетки в отличие от компактных и веретенообразных фибробластов острых ран. Фибробласты, взятые у пациентов с трофическими язвами и пролежнями, отличаются

ся низкой пролиферативной способностью в сравнении с клетками, выделенными из образцов нормальной кожи [31].

Одним из основных признаков длительно-незаживающей раны является снижение интенсивности реэпителизации, которое связано со снижением скорости миграции и пролиферации кератиноцитов. Интенсивность миграции кератиноцитов регулируется многими факторами, основными из которых являются состав матрикса и активность цитокинов, выделяемых фибробластами и макрофагами в раневую среду. При острых ранах мигрирующие кератиноциты экспрессируют $\alpha 5\beta 1$ -интегрин [13]. В длительно незаживающих ранах его уровень снижен, определяются немигрирующие фенотипы кератиноцитов. Индукция образования TNF- α *in vitro* способствует экспрессии кератиноцитами ХР $\alpha 5\beta 1$ -интегрина, стимулируя образование миграционного фенотипа клеток. В длительно-незаживающих ранах показано общее снижение митотической активности по сравнению с острыми ранами [13]. Это связано с устойчивостью фибробластов к воздействию факторов роста, таких как PDGF, TGF. В эксперименте показано, что фибробласты, выделенные из трофической язвы, отмечались низкой подвижностью и миграционной активностью по сравнению с фибробластами здоровой ткани [32].

Дисбаланс экстрацеллюлярных компонентов в хронической ране

Одной из отличительных черт длительно-незаживающих ран является разбалансированная протеолитическая активность MMP, которая нарушает местные тканевые защитные механизмы [14, 33]. Металлопротеиназы принадлежат к семейству цинк-зависимых эндопротеаз, играют основную роль в протеолитической деградации компонентов внеклеточного матрикса. Продуцируются различными типами клеток, в частности, фибробластами, макрофагами, эозинофилами и, особенно, ПЯЛ. Продукция MMP стимулируется цитокинами, ростовыми факторами, формиро-

ванием межклеточных контактов. В норме MMP играют положительную роль в заживлении и ремоделировании. Так, MMP необходимы для ангиогенеза, контракции раневого матрикса, облегчают продвижение кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток, способствуют эпителизации [13, 14]. Однако их избыточное количество приводит к отсроченной реэпителизации, задерживая процесс раневого заживления [34]. В протеолитически активной среде медиаторы, необходимые для репарации, становятся мишенями для протеаз. Компоненты временного раневого матрикса фибронектин и витронектин инактивируются в очаге ХР; факторы роста, необходимые для репарации, PDGF, VEGF также являются мишенями для MMP раны и разрушаются ими [33]. В ОР и при неосложненном течении процесса заживления MMP ингибируются TIMP. Одновременно происходит снижение уровня провоспалительных цитокинов, которые являются стимуляторами для MMP. В раневом экссудате ХР отмечается значительное повышение активности MMP, а также сериновых протеаз, протеаз ПЯЛ, которые не сбалансированы равным TIMP. В незаживающих ранах обнаруживаются высокие уровни MMP-2 и MMP-9, ассоциированные со сниженным значением TIMP [34]. В результате повышенного содержания MMP, особенно в условиях создавшейся гипоксии, развивается деградация раны – разрушаются экстрацеллюлярный матрикс, коллаген, а также снижается уровень ростовых факторов, необходимых для прогресса нормального заживления в пролиферативную фазу [33]. Исследованиями *in vitro* на культуре клеток и *in vivo* на моделях ХР показано, что существование биопленки в ХР стимулирует кератиноциты к повышенной экспрессии генов продукции MMP-1, MMP-3, MMP-10 [6].

Однако на современном этапе первостепенная роль повышенной активности MMP в задержке заживления начинает опровергаться. В недавних исследованиях было проведено сравнение отделяемого из ОР и ХР [15]. Согласно существующим

представлениям об избыточной протеиназной активности в ХР, приводящей к деградациии внеклеточных молекул (фибронектина и ростовых факторов), авторы ожидали получить повышенный уровень ММР в ХР по сравнению с ОР. Однако было выявлено, что по протеолитической активности и по уровню факторов роста ОР и ХР не различались. Гистологическими исследованиями была обнаружена инфильтрация мононуклеарными клетками по краям ХР.

Дисбаланс продукции цитокинов при хроническом раневом процессе

Особенностью ХР является изменение цитокинового профиля, вследствие наличия чрезмерного количества воспалительных клеток. В норме цитокины являются важными медиаторами раневого заживления, регулируя в норме рост, дифференцировку, миграцию клеток и синтез внеклеточного матрикса. Индуцируемое биопленкой пролонгированное воспаление приводит к дисрегуляции выработки цитокинов и редукции ростовых факторов. Исследованиями *in vitro* было показано, что биопленка ингибирует продукцию IL-12 и TNF- α лимфоцитами, дендритическими клетками, индуцирует апоптоз нейтрофилов и макрофагов, снижает способность Т-клеток к пролиферации [30, 33]. При хронизации раневого процесса в ране также снижается концентрация факторов, которые вызывают пролиферацию (PDGF) клеток и матричное депонирование (TGF- β) [30, 31, 32]. Разбалансировка продукции цитокинов коррелирует с нарушением эпителиальной миграции и созревания грануляционной ткани [31]. Известно, что цитокины ингибируют рост и способствуют морфологическим изменениям нормальных фибробластов кожи [2, 12]. Содержание провоспалительных цитокинов снижается, как только в ХР начинает формироваться здоровая грануляционная ткань [12, 13]. В связи с этим можно утверждать, что между незаживающими ранами и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов существует прямая связь.

Свободнорадикальное окисление и хронический раневый процесс

Хроническая рана – микросреда высокой прооксидантной активности [1]. Лейкоциты, особенно ПЯЛ, являются богатым источником различных АФК – супероксид анион, гидроксил радикал, синглетный кислород, перекись водорода, которые выделяются клеткой в процессе фагоцитоза и уничтожения микробного агента [23]. Механизм такой активации ПЯЛ называется «респираторным взрывом» [7]. Возникновение такого взрыва обусловлено активацией цитоплазматической НАДФН-оксидазы, которая катализирует восстановление молекулы кислорода до супероксидного радикального аниона. В ПЯЛ совместно с этой системой действует еще одна мощная бактерицидная система – система миелопероксидазы. Этот фермент катализирует реакцию между ионом галогена (обычно хлора) и перекисью водорода, что приводит к образованию гипохлоритного иона, который сам по себе оказывает бактерицидное действие. В процессе фагоцитоза ПЯЛ погибает.

Отмечено, что ПЯЛ, выделенные у пациентов с трофическими язвами, продуцируют более реактогенные АФК, чем у здоровых доноров. Это обусловлено прямой активацией процесса респираторного взрыва в ПЯЛ альгинатом биопленки, а также стимуляцией моноцитов к продукции цитокинов [30]. Активированные ПЯЛ повреждают не только микробы, но и митохондрии эндотелиоцитов, препятствуя ангиогенезу и созреванию грануляционной ткани. Эндотелиоциты и фибробласты, особенно стареющие, также являются потенциальными источниками для АФК [1]. Значительная роль АФК в патогенезе длительно незаживающих ран показана в различных исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Основным субстратом свободнорадикальных процессов являются фосфолипиды мембран клеток и клеточных органелл. Непосредственное взаимодействие АФК с этими соединениями вызывает увеличение концентрации гидропероксидей жир-

ных кислот и белков, встроенных в клеточные мембраны. Это приводит к нарушению структурной организации биомембран, изменению физико-химических свойств полимерных молекул, нарушению активного и пассивного транспорта ионов, а также к затруднению переноса протонов по дыхательной цепи митохондрий и, как следствие, к развитию гипоксических изменений в тканях. Широкий спектр повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – радикалов и перекисей – в мембранах проявляется в снижении их стабильности вплоть до полного разрушения, что, например, при повреждении лизосом приводит к выходу лизосомальных ферментов в цитоплазму, где чрезмерное накопление перекисных продуктов снимает детоксикационные возможности микросомальных мембран [1]. Все это приводит к деструкции клеток, снижению репарационных возможностей.

Кроме того, АФК способны нарушать сигнальные пути передачи информации, повреждая клеточные мембраны и структурные белки экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к активации факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1, -6, и TNF- α), хемокинов и протеолитических ферментов, включая ММР и сывороточные протеазы [34].

Инактивацию АФК и продуктов ПОЛ осуществляет специализированная антиоксидантная система. К ней относятся ферменты – супероксиддисмутаза, ограничивающая образование АФК, каталаза, разлагающая перекись водорода, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, участвующие в утилизации гидроперекисей липидов.

Таким образом, основными патогенетическими факторами развития и поддержания хронического воспалительного процесса при раневом заживлении, способствующими формированию ХР, являются микроорганизмы-продуценты биопленки, с одной стороны, и состояние иммунной реактивности, с другой. Трансформация планктонной формы бактерий в био-

пленку представляет собой защитный механизм бактерий в ответ на действие факторов иммунологической резистентности. В свою очередь, иммунная система сталкивается с бактерией, имеющей совершенно иную манеру поведения, фенотип и механизмы защиты. Нарушения механизмов врожденного и адаптивного иммунитета выражаются прежде всего в дисбалансе клеточных и экстрацеллюлярных компонентов, продукции факторов роста, цитокинов, протеаз, дисбалансе в работе прооксиданто-антиоксидантной систем. Важнейшая роль факторов врожденного и адаптивного иммунитета в формировании и прогрессировании ХР обуславливает необходимость оценки состояния иммунной системы при данной патологии, дополненной микробиологическими методами исследования биопленки.

Библиографический список

1. Oxygen in acute and chronic wound healing / S. Schreml [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2010. – 12 p.
2. Gurtner, G.C. Wound repair and regeneration. / G.C. Gurtner // *Nature*. – 2008. – Vol. 453. – P. 314-321.
3. Broughton, G. Wound Healing: an Overview / G. Broughton, J.E. Janis, C.E. Attinger // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2006. – №7S, Vol. 117. – P. 1S-32S.
4. Torre, J. I. Wound healing, chronic wounds / J. I. Torre, J. A. Chambers [Electronic resource]. – 2008. – Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/1298452> . – Date of access: 10.02.2016.
5. Wound bed preparation: a systemic approach to wound management / G.S. Schultz [et al.] // *Wound Repair Regen*. – 2013. – №11, Suppl. 1. – P. S1-28.
6. Biofilms and inflammation in chronic wounds / Zhao G. [et al.] // *Advances in wound care*. – 2013. – №7, Vol. 2. – P. 389-399.
7. Borregaard, N. Neutrophils, from marrow to microbes / N. Borregaard // *Immunity*. – 2010. – Vol. 33. – P. 318-324.
8. Secretory leukocyte protease inhibitor mediates non-redundant functions neces-

- sary for normal wound healing / G.S. Ashcroft [et al.] // *Nat Med.* – 2000. – №6. – P. 1147-1153.
9. Wound healing defect of CD18^{-/-} mice due to a decrease in TGF- β 1 and myofibroblast differentiation / T. Peters [et al.] // *EMBO J.* – 2005. – Vol.24. – P.3400-3410.
10. Greenhalgh, D.G. The role of apoptosis in wound healing / D.G. Greenhalgh // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* – 1998. – №9, Vol. 30. – P. 1019-1030.
11. Harding, K.G. Healing chronic wounds / K.G. Harding, H.L. Morris, G.K. Patel // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P.160-163.
12. Werner, S. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines / S. Werner, R. Grose // *Physiol. Rev.* – 2003. – V.83. – P. 835-870.
13. Enoch, S. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged / S. Enoch, P. Price // *World Wide Wounds* [Electronic resource]. – 2004. – Mode of access: <http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/>. – Date of access: 10.02.2016.
14. Gibson, D.J. Chronic wound diagnostic for matrix metalloproteinase / D.J. Gibson, G. Schultz // *Wound healing Southern Africa.* – 2009. – № 2, Vol. 2. – P. 68-70.
15. What is new in the understanding of non-healing wounds epidemiology, pathophysiology, and therapies / H. Trøstrup [et al.] // *Ulcers*, Hindawi Publishing Corporation. – 2013. Article ID 625934: 8 ps.
16. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis / T. Bjarnsholt [et al.] // *Wound Repair and Regeneration.* – 2008. – Vol. 16. – P. 2-10.
17. Chronic wounds and the biofilm paradigm / R.D. Wolcott [et al.] // *J Wound Care.* – 2010. – № 2, Vol. 2. – P. 45-53.
18. Wolcott, R.D. Healing and healing rates of chronic wounds in the age of molecular pathogen diagnostics / R.D. Wolcott, S.B. Cox, S.E. Dowd // *J Wound Care.* – 2010. – №7, Vol. 19. – P. 272-281.
19. Grice, E.A. Interaction of the microbiome with the innate immune response in chronic wounds / E.A. Grice, J.A. Segre // *Adv Exp Med Biol.* – 2012. – Vol. 946. – P. 55.
20. Percival, S.L. Biofilms and wounds: an overview of the evidence / S.L. Percival, S.M. McCarty, B. Lipsky // *Advances in Wound Care.* – 2015. – №4, Vol. 7. – P. 373-381.
21. Misisic, A.M. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing advances in wound care / A.M. Misisic, S.E. Gardner, E.A. Grice // *Advances in wound care.* – 2014. – №7, Vol.3. – P. 502-510.
22. Mihai, M.M. Identification and phenotypic characterization of the most frequent bacterial etiologies in chronic skin ulcers / M.M. Mihai // *Rom J Morphol Embryol.* – 2014. – №4, Vol. 55. – P. 1401-1408.
23. Biofilms: a diagnostic challenge in persistent infections / S. Mengi [et al.] // *International Journal of Research In Medical and Health Sciences.* – 2013. – №3, Vol.2. – P. 1-9.
24. Alhede, M. The biofilm challenge / M. Alhede, M. Alhede // *EWMA Journal.* – 2014. – №1, Vol. 14. – P. 54–58.
25. Quantitative analysis of the cellular inflammatory response against biofilm bacteria in chronic wounds / M. Fazli [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2011. – Vol. 19. – P. 387.
26. Novel models for bacterial colonization and infection of full-thickness wounds in rats / Asada M. [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2012. – Vol. 20. – P. 601.
27. Seth, A.K. Understanding the host inflammatory response to wound infection: an in vivo study of *Klebsiella pneumoniae* in a rabbit ear wound model / A.K. Seth // *Wound Repair Regen.* – 2012. – Vol. 20. – P. 214.
28. Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa* / P.Ø. Jensen [et al.] // *Microbiology.* – 2007. – Vol. 153. – P. 1329-1338.
29. Dasu, M.R. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective / M.R. Dasu, S. Ramirez, R.R. Isseroff // *Clin Sci (London).* – 2012. – Vol. 122. – P. 203.

30. Moser C. Chapter 12: Adaptive Immune Responses and Biofilm Infections / C. Moser, P.Ø. Jensen // In: T. Bjarnsholt et al. (eds.), *Biofilm Infections*. – 2011. Springer Science+Business Media. – P. 201-214.
31. Proliferative capacity of venous ulcer wound fibroblasts in the presence of platelet-derived growth factor / R. Vasquez [et al.] // *Vasc. Endovascular Surg.* – 2004. – №4, Vol. 38. – P. 355-360.
32. Raffetto, J.D. Dermal pathology, cellular biology and inflammation in chronic venous disease / J.D. Raffetto // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 123, Suppl. 4. – P. 66-71.
33. Moor, A.N., Proteolytic activity in wound fluids and tissues derived from chronic venous leg ulcers / A.N. Moor, D.J. Vachon, L.J. Gould // *Wound Repair and Regeneration*. – 2009. – №4, Vol. 17. – P. 832-839.
34. Induction of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs correlates with outcome of acute experimental pseudomonal keratitis / K. Ikema [et al.] // *Exp Eye Res.* – 2006. – Vol. 83. – P. 1396-1404.

Y.Yarets

ACUTE AND CHRONIC WOUND HEALING: THE PECULIARITIES OF PATHOGENESIS

It is presented the modern aspects of normal wound healing as a characteristic of acute wound process in the review. The information about the interaction features of cellular and humoral defenses mechanisms in the different phases of wound healing is given. It is presented the differences in the pathogenesis of chronic wound healing characterized in the defects of the healing process stages. It is paid the attention of the prolonged pathological inflammation as unbalanced immune reactions in the response to the biofilm producers' bacteria persistence which is the distinguishing feature of chronic wound.

Key words: *wound healing, acute wound, chronic wound, biofilm*

Поступила: 17.058.16