

УДК. 618.19:617-089+613.99+612.621.31

ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ РАНЫ ГИПЕРТРОФИЧЕ- СКИМ РУБЦОМ ПОСЛЕ МАММОПЛАСТИКИ

Филяева Ю.А., Генчурина Т.Г.

*Центр эстетической и пластической хирургии «Пластика»,
г. Ростов-на-Дону*

Гипертрофические рубцы, образующиеся в результате патологического заживления ран после хирургических вмешательств, являются одной из важнейших проблем эстетической медицины [1]. При реконструктивно-пластических операциях на молочной железе с применением различных методов пластики осложнения, в виде формирования гипертрофического рубца имеют место в 17,4 – 50% случаев [5].

Регенерация раны является сложнейшим феноменом, в котором участвуют не только клеточные элементы соединительной ткани, но и факторы, продуцируемые сосудистым эндотелием [6]. Известно, что большинство химических соединений, синтезируемых в эндотелии, обладают или вазоконстрикторным [эндотелин-1 (ЭТ-1)], или вазодилататорным [оксид азота (NO)] действием [3].

Гемостаз во время репаративной регенерации осуществляется как центральными органами, так и периферическими структурами, к которым относятся эндотелий и другие слои сосудистой стенки. В связи с чем А.Е.Белоусов [2] подчёркивает существенную роль в заживлении раны и образовании рубца тех процессов, которые протекают под влиянием, как местных, так и системных факторов. Эти реакции требуют строгой регуляции клеточной подвижности, осуществляемой с помощью различных механизмов, одним из которых является взаимодействие ростовых факторов с их рецепторами, экспонированными на поверхности клеточных мембран.

Для репаративной регенерации раны, обусловленной нормальным функционированием клеточных структур, необходим рост сосудов. Участие сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в развитии кровеносных сосудов в период заживления раны осуществляется при взаимодействии его со специфическим рецептором (РСЭФР). Подтверждением реализации этого процесса служит наличие рецепторов с высокой степенью аффинности к СЭФР только у эндотелиоцитов, в отличие от других ангиогенных эле-

ментов [14]. Известное участие СЭФР в формировании кровеносных сосудов, а также значение адекватной продукции эндотелием вазоактивных веществ при регенерации тканевых повреждений, изучение гомеостаза данных соединений при патологическом заживлении послеоперационных ран расширит наши представления о роли их в механизме регуляции репаративных процессов при формировании гипертрофических рубцов.

Целью настоящей работы явилось изучение продукции NO, эндотелина-1, СЭФР и экспрессии РСЭФР при заживлении раны гипертрофическим рубцом после маммопластики.

Под наблюдением находилось 59 женщин, из них 37 оперированы по поводу постлактационной инволюции молочной желёз, форма которых была коррегирована с помощью мастопексии, и 22 осуществлена редукционная маммопластика в связи с гипертрофией молочных желёз II – III степени и мастоптоза. Возраст женщин варьировал в пределах 29 – 40 лет. В анамнезе у них отмечено от 2-х до 3-х родов. Пациентки оперированы под общей анестезией при реконструкции молочных желёз, завершившейся у 41 (69,5%) эстетически

приемлемым результатом и у 18 (30,5%) имело место гипертрофия послеоперационного рубца. Контрольную группу составили 43 женщины, обратившиеся в клинику по поводу незначительных дефектов кожи – бородавок, удалённых с помощью электрокоагуляции.

При плановом предоперационном обследовании и при контрольном осмотре на 10 сутки послеоперационного периода в сыворотке крови пациенток определяли содержание СЭФР, РСЭФР методом твердофазного анализа с использованием наборов фирмы «Bender Med Systems» (Austria), эндотелина - наборами фирмы «R@D Systems (USA) по стандартным протоколам. О количестве оксида азота судили на основании определения его стабильных метаболитов, обозначаемых в литературе NOx, выявляемых при помощи реактива Грисса [12].

Статистическая обработка цифровых данных проводилась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5,1, фирмы Statsoft, Inc.). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Как видно из полученных данных, (таблица) наблюдаются существенные изменения в содержании СЭФР в сыворотке крови у пациенток до проведения маммопластики, завершившейся формированием гипертрофического рубца, как относительно контрольных данных ($p < 0,01$), так и по сравнению с величинами, полученными в дооперационный период у женщин с эстетическим эффектом после реконструктивной операции ($p < 0,01$).

Таблица.1. Содержание СЭФР, РСЭФР, ЭТ-1 и NOx (нмоль/мл) в сыворотке крови пациенток контрольной группы и женщин до и после маммопластики.

Группы	СЭФР		РСЭФР		ЭТ-1		NOx	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Пациентки контрольной группы	1,21 ± 0,31	2,50 ± 0,77	3,61 ± 0,46	4,02 ± 0,58	0,40 ± 0,07	0,39 ± 0,08	1,76 ± 0,22	1,69 ± 0,40
Пациентки с нормотрофическим швом	1,39 ± 0,85	2,52 ± 0,80	3,98 ± 0,40	2,97 ± 0,88	0,39 ± 0,09	0,37 ± 0,08	1,77 ± 0,18	1,69 ± 0,19
Пациентки с гипертрофическим рубцом	2,41 ± 0,90 ^{*/1}	6,94 ± 1,10 ^{*/**}	7,31 ± 0,60	6,10 ± 0,29 ^{*/**}	0,36 ± 0,07	0,64 ± 0,09 ^{*/**}	1,49 ± 0,33	2,54 ± 0,27 ^{*/1}

* - достоверные отличия относительно контрольных данных.

** - достоверные отличия данных до маммопластики.

1 - достоверные отличия относительно данных пациенток с нормотрофическим рубцом до маммопластики.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что у этих пациенток до операции обнаружены изменения в экспрессии РСЭФР, характеризующиеся её

увеличением в 1,86 раза ($p < 0,001$) при сопоставлении с контролем и более чем двукратным - относительно показателей, полученных у женщин заживление раны у

которых завершилось формированием нормотрофического рубца ($p < 0,001$). Можно полагать, что причина роста продукции СЭФР и экспрессии его рецепторов у данных женщин обусловлена наблюдаемым в этот период высоким содержанием эстрадиола, обнаруженным Т.Г.Тенчуриной [8]. Известно, что под воздействием этого полового стероида усиливается как экспрессия гена СЭФР, так и продукция его рецептора, синтез de novo которого контролируется также эстрадиолом [11].

При заживлении раны гипертрофическим рубцом после маммопластики в сыворотке крови этих женщин уровень СЭФР был в 2,78 и 2,75 раз ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) выше показателей, имевших место в данных условиях у пациенток контрольной группы и женщин с эстетическим эффектом после операции. Сопоставление степени экспрессии РСЭФР выявило особенно значительный рост его концентрации в сыворотке крови у пациенток в послеоперационном периоде. Это увеличение превышало контрольные показатели в 1,51 раза ($p < 0,01$), а параметры после реконструктивно-пластических операций с эстетическим эффектом – в 2,05 раза ($p < 0,001$). Максимально высокие показатели СЭФР и его специфического рецептора способствуют ускорению процесса образования комплекса СЭФР – РСЭФР, усиливающего стимуляцию пролиферации эндотелиальных клеток, обуславливая чрезмерный ангиогенез. Последнее обстоятельство приводит к активации целого каскада внутриклеточных процессов, передающих импульс к ядру клетки, что может служить причиной, изменяющей местно-клеточный гомеостаз, реализующийся в гипертрофический рубец. Кроме того в развитии последнего особую важность имеют, по видимому, выявленные нарушения продукции эндотелина-1 и оксида азота у данных женщин. Обращает на себя внимание тот факт, что увеличение в сыворотке крови концентрации NO (вазодилатора) сочеталось с повышенным содержанием ЭТ-1 (вазоконстриктора) относительно как контрольных величин, так и показателей у женщин с эстетическим эффектом. Рост

ЭТ-1 в сыворотке крови пациенток с гипертрофическим рубцом достигал $0,64 \pm 0,09$ пкг/мл, что было в 1,72 раза выше содержания его у женщин с косметическим послеоперационным эффектом ($p < 0,01$) и в 1,64 раза – относительно контрольных данных ($p < 0,05$).

В условиях осложненного заживления раны высокий уровень СЭФР будет способствовать активации эндотелинпревращающего фермента, так как данный фактор роста участвует в регуляции этого процесса [15], что обуславливает особенно значительное образование ЭТ-1. Известно, что при возрастающей продукции последнего взаимодействие данного вазоконстриктора (ЭТ-1) происходит со специфическим рецептором ЭТ-1А, экспрессированным на гладкомышечных клетках сосудов, следствием чего является вазоспазм [16], и только в случае низкой концентрации ЭТ-1 возникает субстрат-рецепторный комплекс ЭТ-1 – ЭТ-1 В1 (рецептор ЭТ-1 В1 обнаружен в эндотелиальных клетках), в результате чего развивается эндотелий-зависимая вазодилатация в связи с синтезом NO [13]. Можно полагать, что при заживлении раны гипертрофическим рубцом преобладают процессы, характеризующиеся вазоконстрикцией, (уровень ЭТ-1 почти в 2 раза выше контрольных значений). Что касается высокого уровня NOx у данных пациенток, то очевидно, в условиях оксидантного стресса (травмирующая пластическая операция), NO взаимодействует с супероксиданионом (O_2^-) с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$) - мощного окислителя, который выступает модификатором свойств гемоглобина, путём изменения его сродства к кислороду [4]. Выявленная нами особенно высокая концентрация NOx в сыворотке крови пациенток с гипертрофическим рубцом после маммопластики, несомненно, приводит к снижению кислород связывающих свойств крови, а, следовательно, к гипоксемии.

Полученные результаты позволяют проследить метаболические взаимосвязи и взаимозависимость между СЭФР, РСЭФР, эндотелином-1 и оксидом азота при заживлении раны после эстетической маммопластики. По нашему мнению, окси-

дантный стресс, который, несомненно, развивается при оперативных вмешательствах, сопровождается накоплением свободных радикалов, (O²·, NO·). Высокий уровень NOx предопределяет образование большого количества пероксинитрита, нарушающего связывающую функцию гемоглобина, в результате чего возникает гипоксия. Последняя является мощным фактором индукции гена СЭФР [7], что обуславливает не только чрезмерный рост сосудов в период формирования грануляционной ткани, но и, что особенно существенно - значимую сосудистую проницаемость, отёчность на фоне замедленного кровотока [10].

Отёчная фаза является основным показателем степени нарушения гемостаза и системных факторов рубцевания, демонстрирующих и, в свою очередь, тенденцию к усилению воспаления [9]. Подтверждением влияния изменений общих факторов рубцевания, исходя из гомеостатических особенностей, изучаемых соединений, обнаруженных у пациенток до проведения эстетической маммопластики, можно отнести исходно высокую продукцию СЭФР, РСЭФР и эстрадиола [8]. На фоне до операционных метаболических отклонений в организме женщины развиваются нарушения процессов, обеспечивающих нормальную репаративную регенерацию.

Ретроспективный анализ клинических результатов показал, что течение процесса заживления раны гипертрофическим рубцом заключалось в возникновении его роста сразу после заживления и характеризовалось образованием, «плюс ткани» по площади, равной раневой поверхности. Изменение цвета рубца от розового до белёсого происходило в те же сроки, что и у пациенток с нормотрофическим рубцом.

Резюмируя данные настоящего исследования можно заключить, что значительный вклад в изменение клеточной пролиферации при патологическом заживлении раневой поверхности после эстетической маммопластики вносит нарушение микроциркуляции, обусловленной модификацией как местных, так и системных факторов, обеспечивающих состояние кровеносных сосудов. В условиях сдвига

прооксидантно-антиоксидантного баланса при эстетической коррекции молочных желёз чрезмерное образование NOx реализует свой прооксидантный эффект в результате взаимодействия с супероксиданионом с образованием пероксинитрита, изменяющего сродство гемоглобина к кислороду.

Регулируя уровень NO, можно достигать равновесия между ним и супероксиданионом в сосудистой сети, обеспечивая необходимую микроциркуляцию в процессе репаративной регенерации ран при эстетической маммопластике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Белоусов А.Е. // *Анналы пласт. реконстр. и эстетич. хирургии*. 2004. №4. С.41.
2. Белоусов А.Е. // *Эстет. медицина*. 2005. Том. IV. №2. С.145.
3. Гомазков О.А. // *Нейропептиды и ростовые факторы мозга*. Информ-справочное издание. 2002. М. Б. 239с.
4. Зинчук В.В., Степура Т.Л., Зинчук Н.В. // *Международный симпозиум. Активные формы кислорода, азота и хлора в регуляции клеточных функций в норме и при патологии*. 28-29 сентября 2006. Гродно. Беларусь. Материалы международного симпозиума в 2-х частях. Часть 2-я. С.89.
5. Милованов Н.О., Старцева О.И., Ли А.Г., Чаушева С.И. // *Анналы пласт. реконстр. и эстетич. хирургии*. 2004. №4. С.112.
6. Пальцев М.В., Иванов А.А. // *Межклеточные взаимодействия*. 1995. М. «Медицина». 224с.
7. Панков Ю.А. // *Биохимия*. 1998. Т.63. вып.12. С. 1600.
8. Тенчурина Т.Г. // *Научная мысль Кавказа*. 2003. № 12 (53). С.151.
9. Кірпа І.Г. // *Сучасні діагностика і лікування*. 2002. № 3. С.60.
10. Barillari G. Albonici L., Franzese O. et al. // *Am.J.Pathol.* 1998. Vol.152. № 5. P. 1161.
11. Charnock-Jones. D., Sharkey A., Rajput-Williams J. et al // *Biol.Reprod.* 1993. № 48. P.1120.
12. Green L.C., Wagner D.A. // *Anal. Biochem.* 1982. Vol.126. № 3. P.131.

13. Ikeda U. Yamamoto K., Maeda Y.
et al. //Hypertension. 1997. № 29. P. 65.

14. Jakeman L.B., Winer J., Bennett
G.L. //J.Clin.Invest. 1992. Vol.89. P.249.

15. Matsura A., Kawashima S., Yamo-
chi W. //Biochem. Biophys. Res. Commun.
1997. № 235(3). P.713.

16. Schiffrin E.L. //Hypertension. 1995.
№ 25. P.1135.

Homeostatic features of the angiogenic factors at a wound repair by the hypertrophic cicatrix after mammoplasty

Filyaeva J.A., Tenchurina T.G.

At an adhesion of a postoperative wound by the hypertrophic cicatrix after an aesthetic mammoplasty finds out high production VEGF, RVEGF, endothelin-1 and stable metabolites oxide nitrogen (NOx). The metabolic interrelation causing formation of the hypertrophic cicatrix is revealed between the investigated bonds, as a result of infringement of a blood circulation.