

УДК. 618.19:617-089+613.99+612·621·31

## ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ РАНЫ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИМ РУБЦОМ ПОСЛЕ МАММОПЛАСТИКИ

Филяева Ю.А., Тенчурина Т.Г.

*Центр эстетической и пластической хирургии «Пластика»,*

*Ростов-на-Дону*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**При заживлении послеоперационной раны гипертрофическим рубцом после эстетической пластики молочных желёз обнаружена высокая продукция СЭФР, РСЭФР, эндотелина-1 и стабильных метаболитов оксида азота (NOx). Выявлена между изученными соединениями метаболическая взаимосвязь, обусловливающая формирование гипертрофического рубца, в результате нарушения микроциркуляции крови.**

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 относится 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, осуществляющей 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 элементов [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 корректирована 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 электроагуляции.

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 протоко-

лам. О количестве оксида азота судили на основании определения его стабильных метаболитов, обозначаемых в литературе NO<sub>x</sub>, 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 NO<sub>x</sub> (нмоль/мл) в сыворотке крови пациенток контрольной группы и женщин до и после маммопластики.

Группы	СЭФР		РСЭФР		ЭТ-1		NO <sub>x</sub>	
	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* <sup>/1</sup>	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* <sup>/1</sup>

\* - достоверные отличия относительно контрольных данных

\*\* - достоверные отличия данных до маммопластики

<sup>1</sup> - 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-пластиических 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 чрезмерныйangiогенез. 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 про-

дукции эндотелина-1 и оксида азота у данных женщин. Обращает на себя внимание тот факт, что увеличение в сыворотке крови концентрации NO (вазодилататора) 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-1A, 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 B1 (рецептор ЭТ-1 B1 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 супероксиданином ( $O_2^-$ ) 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 связы-

вающих свойств крови, а, следовательно, к гипоксемии.

Полученные результаты позволяют проследить метаболические взаимосвязь и взаимозависимость между СЭФР, РСЭФР, эндотелином-1 и оксидом азота при заживлении раны после эстетической маммопластики. По нашему мнению, оксидантный стресс, который, несомненно, развивается при оперативных вмешательствах, сопровождается накоплением свободных радикалов, ( $O_2^-$ , 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 эстрadiола [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 значи-

тельный 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 супероксидоном с образованием пероксинитрита, изменяющего сродство гемоглобина к кислороду.

Регулируя уровень NO, можно достигать равновесия между ним и супероксидоном 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., Yamochi 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.

*Center of Aesthetic and Plastic Surgery "Plastics", Rostov-on-Don*

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.