

ДИСБАЛАНС ВАЗОАКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ ПРИ ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Тенчурина Т.Г.

Центр эстетической и пластической хирургии «Пластика»

При формировании гипертрофического рубца после маммопластики наблюдалась модификация эндотелиальных факторов: СЭФР, эндотелина –1, NO и активности NO – синтазы. Результатом высокой активности NOS является значительная продукция NO – ингибитора ИЛ-1В, что обуславливает снижение активности коллагеназы и замедление деградации коллагена. Биохимический эффект нарушенного баланса вазоактивных компонентов заключается в модуляции ангиогенеза и продукции ИЛ-1В, лежащей в основе развития гипертрофических рубцов.

Заживление раны является сложнейшим феноменом, в котором участвуют не только клеточные элементы соединительной ткани, но и факторы, продуцируемые различными клетками сосудистого эндотелия (В.П.Котельников, 1991; М.В.Пальцев, А.А.Иванов, 1995). Значение последнего в процессах регенерации заключается в формировании грануляционной ткани, одного из периодов, предшествующих рубцеванию. Для нормального функционирования её клеточных элементов необходим рост сосудов. Развитие новых кровеносных сосудов из имеющихся (ангиогенез) редко происходит у взрослых людей, и встречается, как правило, во время заживления ран.

Ангиогенез, ассоциированный с заживлением ран, играет существенную роль в развитии сети капилляров из эндотелиальных клеток, и является необходимым условием дальнейшего роста грануляционной ткани. Межклеточные взаимодействия в этот период репарации обеспечиваются сосудисто-эндотелиальным фактором роста (СЭФР), модулирующим пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки (L.Orie, 1992; Н.Е.Кушлинский, Е.Г.Герштейн, 2002), а также различными растворимыми медиаторами, оказывающие при росте грануляционной ткани локальное действие, среди которых выделяют эндотелин и фактор, вызывающий релаксацию эндотелия – оксид азота (NO₂). Степень продукции данного биологически активного метаболита из L-аргинина определяется активностью нитрооксидсинтазы (NOS) (R.Sarkar et al., 1996).

К одному из осложнений при заживлении ран относят гипертрофические рубцы. В

основе формирования последних лежат чрезмерные процессы грануляции, морфологическая особенность которых заключается в сохранении повышенной плотности микрососудов (А.Б. Шехтер, В.В.Серов, 1991; D. Ladin, 1995).

Несмотря на несомненные успехи в разработке способов лечения ран, по-прежнему наблюдается значительное число патологически протекающего процесса заживления. Высокая частота последствий объясняется отсутствием достаточных знаний о патогенезе осложненной репарации, отсутствием ранних диагностических и прогностических критериев. Многие вопросы биохимии и особенно молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования гипертрофических рубцов, ещё весьма далеки от решения.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось изучение роли вазоактивных компонентов в развитии гипертрофических рубцов при заживлении послеоперационных ран у женщин после маммопластики.

Под наблюдением находилось 137 женщин, из которых 91 оперированы по поводу постлактационной инволюции молочных желёз, форма которых была коррегирована с помощью мастопексии, и 46 осуществлена редукционная маммопластика в связи с гипертрофией молочных желёз и мастоптоза II – III степени. Возраст женщин варьировал в пределах 29 – 43 лет. В анамнезе у них отмечено от 1 до 3 родов. Все больные оперированы под общей анестезией. Пластические операции, связанные с коррекцией молочной железы, у 91 (66,4%) пациентки завершились эстетически приемлемым результатом (I

группа), у 46 (33.6%) имела место гипертрофия послеоперационных рубцов (II группа).

При контрольном осмотре на 10 сутки послеоперационного периода у всех женщин определяли в крови концентрацию СЭФР и эндотелина – 1 (ЭТ-1) иммуноферментном методом (наборами фирмы «R&D systems, USA»).

Эндогенный уровень оксида азота в форме нитрит-аниона (NO₂) определяли с помощью реактива Грисса (Green L.C. et al., 1982). Активность нитрооксидсинтазы (NOS) измеряли по увеличению продукции оксида азота из L-аргинина в присутствии NADPH (И.Цапин и соавт., 1994). Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного пакета программы Statistica (версия 5,1; фирмы Statsoft, Inc.). Однород-

ность 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 $p < 0,05$. (Е.Гублер 1978).

Полученные результаты (таблица 1) свидетельствуют о том, что в сыворотке крови женщин, у которых на 10 сутки после пластики молочных желез заживление послеоперационных ран завершилось формированием гипертрофических рубцов (II группа), обнаружено увеличение содержания СЭФР в 2,75 раза ($p < 0,01$) относительно данных, характерных для пациенток с косметически удовлетворяющим эффектом (I группа).

Таблица 1. Содержание СЭФР, эндотелина-1, оксида азота и активность нитрооксидсинтазы в сыворотке крови пациенток после пластической коррекции молочных желез

Показатели	I группа	II группа
СЭФР (нг/мл)	2,52±0,80	6,94±1,1*
ЭТ-1 (пкг/мл)	0,37±0,08	0,64±0,09*
NO (нмоль/мл)	1,55±0,19	2,54±0,27*
Активность NOS (пмоль/мл/ч)	0,32±0,04	0,49±0,06*

*Примечания.** Достоверные отличия между группами

Такое значительное повышение продукции СЭФР обусловлено, очевидно, развитием в течение операции гипоксии. Признаками последней были гемостатические показатели: снижение напряжения кислорода (pO₂) и наличие метаболического ацидоза [наблюдался дефицит оснований (BE)] при сохранении уровня CO₂ в пределах нормы в отличие от аналогичных данных I группы. Гипоксия является фактором, активирующим экспрессию гена СЭФР, как и ТФР-β (трансформирующий фактор роста) (Ю.А.Панков 1998). Трехкратное увеличение в сыворотке крови концентрации ТФР-β мы наблюдали у женщин с гипертрофическими рубцами после маммопластики (Т.Г.Тенчурина, 2004). Значительная активация синтеза СЭФР будет модулировать ускоренный ангиогенез. При этом у женщин данной группы в сыворотке крови обнаружено увеличение уровня эндотелина в 1,72 раза ($p < 0,01$ по сравнению с таковым у пациенток I группы).

Высокая генерация этого ангиогенного фактора, синтезируемого в эндотелии, может быть результатом чрезмерного роста сосудов в период формирования грануляций. Обращает на себя внимание тот факт, что увеличение в крови женщин II группы вазоконстриктора (эндотелина) сочеталось с повышением содержания вазодилатора (NO) относительно данных у пациенток I группы. Значительная продукция оксида азота обусловлена, очевидно, высокой активностью NO-синтазы, которая была в 1,53 раза, больше величины ($p < 0,05$), обнаруженной у женщин I группы. Хотя эндотелиальные клетки способны продуцировать как релаксанты, так и констрикторы, в зоне заживления раны преобладает вазодилаторный эффект, активируемый действием ИЛ-1 (А. Kowal – Wern et al., 1997), что приводит к замедлению кровотока и повышению сосудистой проницаемости. Динамика репаративного процесса включает пролифератив-

ную фазу заживления, которая сменяется разряжением сосудистой сети с последующим возрастанием синтеза соединительнотканного матрикса. Адекватность подавления избыточного разрастания соединительной ткани регулируется ИЛ-1 β , контролирующего активность коллагеназы, ответственной за деградацию данного белка (X-S., Lin, Z-C. Vang et al., 1994). Биохимическая взаимосвязь между оксидом азота и интерлейкином – 1 β заключается во взаимном влиянии на продукцию каждого из метаболитов. Причем высокий уровень NO обуславливает снижение генерации ИЛ-1 β (D.R. Meldrum et al., 1998). Данное положение позволяет считать оксид азота одним из компонентов в патогенезе развития осложнений при заживлении послеоперационных ран.

Наше исследование показало, что в случае развития гипертрофического рубца при репарации после пластических операций наблюдается модификация продукции эндотелиальных факторов: СЭФР, эндотелина, NO и повышение активности NO-синтазы. Очевидно, при заживлении раны в период формирования грануляционной ткани сопутст-

вующая гипоксия модулирует СЭФР, приводя к значительному росту кровеносных сосудов способствуя развитию гипергрануляции – с одной стороны. С другой – вызывает поражение эндотелия сосудов с высвобождением эндотелина, обуславливающего их спазм. При этом высокая активность NOS способствует усиленной генерации оксида азота, который выступает ингибитором синтеза ИЛ-1 β . Биохимический эффект недостаточного уровня последнего в данной ситуации заключается в снижении активности коллагеназы, приводящем к замедлению процесса деградации коллагена. Таким образом, приведенные данные позволяют заключить, что нарушение продукции СЭФР и оксида азота при заживлении раны, очевидно, влияют на процессы развития гипертрофических рубцов, прежде всего, модулируя ангиогенез и регуляцию синтеза интерлейкина-1 β .

Понимание патогенетических особенностей формирования гипертрофических рубцов позволяет научно обоснованно влиять на определенные звенья этого процесса с целью предупреждения их развития.

Список литературы:

1. Гумблер Е. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М., 1978.
2. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы. Бюлл. эспер. биологии и медицины. 2002. т. 133, №2. с. 604-612.
3. Пальцев М.В., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М. «Медицина» 1995.
4. Панков Ю.А. Гормоны-регуляторы жизни в современной молекулярной эндокринологии. Биохимия, 1998. т. 63, вып.12, с.1600-1615.
5. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная реакция и регенерация (анализ межклеточных взаимодействий). Арх. пат.1991; 7; с.7 – 14.
6. Цапин А.И., Степанов М.Ю., Либе М.Л., Гуляева Н.В. Бюлл. эспер. биологии. 1994. т.117, №1, с.39-41.
7. Kowal-Vern A. Walenga J.M., Sharp-Pucci M. et al. Post-burn oedema and related changes in interleukin – 2, leukocytes platelet activation endothelin –1, and c1 esterase inhibitor. J.Burn care rehab., 18: 99 – 113, 1997.
8. Ladin D. The art and science of wound care (letters). Plast. Reconstr. Surg. 1995 Sep., № 96 (3): с.748.
9. Meldrum D.R., Shames B.D., Meng X.Z., et al. Nitric oxide down regulates lung macrophage inflammatory production. Annals of thoracic surgery. -1998. - vol.66, № 2. -p. 313-317.
10. Yuevara Y., Ivanjko J., Dembrinska-Kiec A. et al. Clin. Chim. Acta., 1998. vol. 274, № 2. p.177-178.
11. Lin X-S., Yang Z-C., Luo Z-H., Li A. H. Clinical significance of the change of blood monocyte interleukin –1 production in vitro in severely burned patients. Burns. 20: n. 4, 302-306, 1994.

**Disbalance of vasoactive components and its role in formation
of hypertrophic scarring in plastic operations**

Tenchurina T.G.

By formation of a hypertrophic cicatrix after mammoplasty updating endothelial factors was observed: VEGF, endothelin-1, NO and activity NO-synthase. The result of high activity NOS is considerable production NO – an inhibitor IL-1 β that causes decreasing of activity of a collagenase and retardation of a degradation of a collagen. The biochemical effect of the broken balance of vasoactive components consists in modulation of angiogenesis and production of IL-1 β , which are the base of development of hypertrophic cicatrixes.