

Роуз Л. Хэмм

РАНЫ

Диагностика и лечение

Атлас-справочник

*Перевод с английского
под редакцией
В.А. Митиша, Ю.С. Пасхаловой*



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	8
Предисловие к изданию на английском языке	9
От автора	10
Редакторы	11
Благодарности	13
Список сокращений и условных обозначений	14

ЧАСТЬ I. Основы покровной системы

Глава 1. Анатомия и физиология покровной системы	19
1.1. Кожа	19
1.2. Анатомия кожи	19
1.3. Физиология кожи	24
1.4. Функции кожи	25
1.5. Классификация кожных ран	28
1.6. Заключение	29
Тестовые задания для самоконтроля знаний	29
Список литературы	29

Глава 2. Течение раневого процесса при острых и хронических ранах	31
2.1. Введение	31
2.2. Заживление	39
2.3. Фазы заживления острых ран	57
2.4. Клеточные трансформации в процессе заживления	70
2.5. Хронические раны	74
2.6. Заключение	79
Тестовые задания для самоконтроля знаний	80
Список литературы	80

Глава 3. Клиническое обследование пациентов с ранами	85
3.1. Введение	85
3.2. Анамнез заболевания	85
3.3. Оценка раны	85
3.4. Обзор органов и систем	109
3.5. Неврологический статус	112
3.6. Заключение	112
Тестовые задания для самоконтроля знаний	112
Список литературы	113

ЧАСТЬ II. Диагностика ран

Глава 4. Раны, возникающие вследствие нарушения кровообращения	117
4.1. Введение	117
4.2. Раны, возникающие вследствие нарушения артериального кровотока	119
4.3. Раны, возникающие вследствие нарушения венозного кровотока	139

4.4. Заключение	160
Тестовые задания для самоконтроля знаний	160
Список литературы	160

Глава 5. Лимфедема	163
5.1. Введение	163
5.2. Анатомия лимфатической системы	163
5.3. Физиология лимфатической системы	169
5.4. Патопфизиология лимфедемы	171
5.5. Лечение лимфедемы	178
5.6. Заключение	184
Тестовые задания для самоконтроля знаний	185
Список литературы	185

Глава 6. Пролежни	186
6.1. Введение	186
6.2. Патопфизиология	186
6.3. Профилактика	189
6.4. Способы регулирования нагрузки на ткани	191
6.5. Уменьшение продолжительности воздействия на ткани	202
6.6. Ведение медицинской документации	206
6.7. Лечение пролежней	211
6.8. Осложнения пролежней	214
6.9. Заключение	214
Тестовые задания для самоконтроля знаний	214
Список литературы	215

Глава 7. Сахарный диабет и диабетическая стопа	217
7.1. Введение	217
7.2. Сахарный диабет	217
7.3. Синдром диабетической стопы	228
7.4. Заключение	250
Тестовые задания для самоконтроля знаний	251
Список литературы	252

Глава 8. Атипичные раны	255
8.1. Введение	255
8.2. Характеристики атипичных ран	255
8.3. Морфология кожных заболеваний	255
8.4. Группы атипичных ран	255
8.5. Заключение	281
Тестовые задания для самоконтроля знаний	282
Список литературы	282

Глава 9. Лоскуты и кожные трансплантаты	285
9.1. Введение	285
9.2. Лоскуты	285
9.3. Кожные трансплантаты	299
9.4. Заключение	309

18.11. Противопоказания для гипербарической оксигенотерапии	506	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	519
18.12. Меры безопасности	507	Список литературы	520
18.13. Заключение	508	Глава 20. Низкоинтенсивное лазерное	
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	510	излучение	521
Список литературы	511	20.1. Введение	521
Глава 19. Ультрафиолетовое излучение	513	20.2. Теоретические основы	521
19.1. Введение	513	20.3. Эффекты на клеточном и тканевом уровнях	523
19.2. Теоретические основы	513	20.4. Показания, меры предосторожности, противопоказания и побочные эффекты	523
19.3. Влияние на клетки и ткани	514	20.5. Параметры и методы применения	523
19.4. Показания, меры предосторожности, противопоказания и возможные побочные эффекты	515	20.6. Заключение	524
19.5. Методика и техника проведения процедуры.	515	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	524
19.6. Заключение	517	Список литературы	525
		Предметный указатель	526

Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	311	14.8. Заключение	436
Список литературы	312	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	437
Глава 10. Лечение ожоговых ран	313	Список литературы	437
10.1. Введение	313	Глава 15. Лечение ран отрицательным	
10.2. Классификация ожоговых ран	313	давлением.	440
10.3. Механизм ожогового повреждения	317	15.1. Введение	440
10.4. Первичный осмотр ожоговой раны		15.2. Теоретические основы	442
и лечение	320	15.3. Эффекты вакуум-терапии на клеточном	
10.5. Лечение	323	и тканевом уровнях.	443
10.6. Осложнения	325	15.4. Показания	444
10.7. Реабилитация	326	15.5. Меры предосторожности	
Вопросы и задания для самоконтроля	327	и противопоказания	449
Список литературы	327	15.6. Параметры и методики применения	450
Глава 11. Факторы, препятствующие		15.7. Применение	455
заживлению ран	329	15.8. Заключение	459
11.1. Введение	329	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	459
11.2. Инфекции	332	Список литературы	460
11.3. Лекарственные средства	335	Глава 16. Ультразвуковые технологии	463
11.4. Сопутствующие заболевания	338	16.1. Введение	463
11.5. Злокачественные новообразования/		16.2. Теоретические основы	464
облучение	344	16.3. Влияние на клеточном и тканевом	
11.6. Аутоиммунные заболевания	346	уровнях	465
11.7. Стресс	346	16.4. Показания, меры предосторожности и	
11.8. Психосоциальные факторы	346	противопоказания	469
11.9. Заключение	347	16.5. Параметры и методики применения	471
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	348	16.6. Рекомендации по санитарно-	
Список литературы	348	противоэпидемическим мероприятиям	473
ЧАСТЬ III. Подготовка раневого ложа		16.7. Заключение	476
Глава 12. Санация раны (обработка раны)	353	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	476
12.1. Введение	353	Список литературы	476
12.2. Принятие решения о проведении		Глава 17. Ирригационно-аспирационная	
санации	354	обработка ран	478
12.3. Виды обработок ран	360	17.1. Введение	478
12.4. Заключение	373	17.2. Теоретические основы	478
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	373	17.3. Эффекты на клеточном и тканевом	
Список литературы	374	уровнях	481
Глава 13. Раневые повязки (местное лечение		17.4. Показания	481
ран)	376	17.5. Предосторожности	482
13.1. Раневые повязки: исторический аспект . . .	376	17.6. Параметры и способы применения	483
13.2. Целеориентированное лечение ран	378	17.7. Применение	484
13.3. Характеристики идеальной раневой		17.8. Заключение	487
повязки	381	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	488
13.4. Виды раневых повязок	382	Список литературы	488
13.5. Противомикробные повязки	400	Глава 18. Гипербарическая оксигенотерапия	490
13.6. Заключение	417	18.1. Введение	490
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	417	18.2. Лечение сжатым воздухом	490
Список литературы	419	18.3. Гипербарическая оксигенотерапия —	
ЧАСТЬ IV. Биофизические технологии		развитие метода	491
Глава 14. Электростимуляция	425	18.4. Общие принципы гипербарической	
14.1. Введение	425	оксигенотерапии	492
14.2. Теоретические основы	428	18.5. Оборудование	493
14.3. Влияние на клеточном и тканевом		18.6. Физические основы применения	
уровнях	428	повышенного давления	495
14.4. Показания	430	18.7. Физиологические эффекты	
14.5. Меры предосторожности		гипербарической оксигенации	496
и противопоказания	430	18.8. Гипербарическая оксигенотерапия в	
14.6. Параметры и методика применения	431	клинической практике	498
14.7. Рекомендации по санитарно-		18.9. Гипербарическая оксигенотерапия при	
противоэпидемическим мероприятиям	436	отдельных типах ран	500
		18.10. Побочные эффекты гипербарической	
		оксигенотерапии	504

Течение раневого процесса при острых и хронических ранах

Тэмми Латрел

ЗАДАЧИ ГЛАВЫ

После прочтения данной главы читатель будет знать:

- как в норме протекает заживление острых ран;
- клетки, непосредственно участвующие в процессах заживления;
- химические медиаторы процессов заживления (в том числе клетки-продуценты, клетки-мишени и механизмы действия);
- основные ферменты, синтезируемые во время заживления ран (в том числе их клетки-продуценты и механизмы действия);
- различия между процессами заживления острых и хронических ран;
- влияние часто применяемых лекарственных средств (ЛС) на различные стадии заживления ран.

2.1. ВВЕДЕНИЕ

Основной недостаток учения о заживлении ран заключается в тенденции к чрезмерному упрощению анатомических и физиологических аспектов поистине изящных процессов репарации, обеспечивающих закрытие ран и восстановление утраченных функций.

В данной главе наглядно показано взаимодействие клеточных и молекулярных сигнальных систем, а также сосудистых реакций, которые происходят во время заживления ран. На иллюстрациях изображены клетки, участвующие в процессах репарации, а также их реакция на местные и системные стимулы. Такими стимулами могут быть цитокины, хемокины, рН среды и электрические токи [1, 2]. При наличии в ране патогенов (например, бактерий, грибов, вирусов или некротических масс) клетки, отвечающие за врожденный иммунитет, такие как макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры (НК-клетки) и гамма-дельта-Т-лимфоциты, мигрируют в очаг повреждения и пролиферируют [3]. Если организм уже встречался с данным патогеном, включаются механизмы приобретенного иммунитета (клональная экспансия В-лимфоцитов) [3–5]. В то же время продукты распада ткани удаляются из раны, а ее полость очищается и расширяется за счет действия протеаз и разрушения ВКМ, что позволяет:

- удалить остатки погибших клеток и патогенов из раны;
- освободить пространство для миграции и пролиферации клеток и дальнейшего заживления раны [2].

Работа сигнальных механизмов, которые участвуют в заживлении ран, а также обновлении и регенерации тканей, зависит от множества факторов, таких как концентрация и своевременность выделения химических медиаторов, доступность необходимых рецепторов на клетках-мишенях, скорость распада медиаторов и активность образующихся фрагментов, рН среды, наличие в ней ферментов (например, протеаз), а также ее гидрофобных или гидрофильных свойств. Своевременность и активность сигнальных каскадов в процессах заживления ран зависят от способа образования белкового матрикса (скаффолда) сигнальной системы (за счет активации гепарином или других механизмов), типа участвующих в его сборке волокон (фибрин или коллаген), формы клеток, молекул адгезии (интегрины) и накопления факторов роста. Все перечисленные выше условия способствуют повышению биодоступности факторов роста, цитокинов и хемокинов, следовательно, и заживлению ран.

Сосудистые изменения обусловлены активацией и миграцией эндотелиальных клеток, а также расширением капилляров в ответ на гипоксию ткани и повышение концентрации лактата [6–8]. Указанные реакции и ответственные за них клетки, функции клеток и межклеточные взаимодействия, а также сигнальные механизмы описаны в табл. 2.1. Фенотипические изменения определенных клеток играют важную роль в организации процессов заживления на всех этапах (см. далее). Среди таких клеток следует выделить тромбоциты, макрофаги и фибробласты. Наибольшие функциональные изменения претерпевают макрофаги, которые играют роль «дирижеров» данных процессов.

Основные фазы заживления ран и участвующие в них клетки представлены в табл. 2.2. В ней приведены фазы заживления в хронологическом порядке, а также ключевые клетки и сигнальные механизмы для каждой из фаз. Такой способ описания процессов позволяет увидеть общую картину пересекающихся и слаженно взаимодействующих механизмов, а не смесь из отдельно взятых и предельно упрощенных

Таблица 2.1. Клетки, играющие важную роль в процессах заживления ран

Эндотелиальные клетки. Описание		Комментарии
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Восстановление ВКМ	Пролиферация фибробластов	Кислотный фактор роста фибробластов (aFGF ¹)
Стимуляция ангиогенеза	<ul style="list-style-type: none"> Участие в восстановлении сосудистой основы, в том числе в реабсорбции лишних капилляров. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF²) — мощный стимулятор ангиогенеза 	<ul style="list-style-type: none"> Основной фактор роста фибробластов (bFGF³). Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — активация в присутствии оксида азота
Ангиогенез	Ангиогенез в дальнейшем стимулирует секреция тромбоцитарного фактора роста (PDGF ⁴) и активация соответствующих рецепторов (PDGFR) на клетках-мишенях. Такие рецепторы расположены на циркулирующих клетках-предшественниках — эндотелиальных и перicyтах [9]	Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) — семейство факторов роста, содержащее пять элементов [10]
Привлечение тромбоцитов	Хемоаттракция тромбоцитов к месту повреждения	PDGF
Повышение проницаемости сосудов	↑ проницаемости сосудов в ответ на повреждение позволяет другим важным клеткам (нейтрофилам, макрофагам) достигнуть интерстициального пространства	VEGF
Повышение подвижности и пролиферативной активности других клеток	Стимуляция пролиферации и подвижности множества клеток. Регенерация эпидермиса и других мезенхимальных клеток	Трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α^5)
Стимуляция ангиогенеза	Участие в восстановлении сосудистой основы, в том числе в реабсорбции лишних капилляров	<ul style="list-style-type: none"> bFGF. VEGF. Фактор некроза опухоли (TNF-α^6)
Образование грануляционной ткани во время пролиферации	Увеличение количества грануляционной ткани в полости раны	Инсулиноподобный фактор роста (IGF ⁷)
Окончательная эпителизация	Восстановление эпителиального барьера	IGF
Фибробласты. Описание		Комментарии
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Провоспалительное	Стимуляция развития нейтрофилов	Интерлейкин-1 (IL-1) — усиливает воспалительный ответ, стимулируя синтез себя самого (IL-1) и интерлейкина-6 (IL-6)
Направленная миграция	Ответ на aFGF и bFGF	
Одновременно сборщики и компоненты грануляционной ткани	<ul style="list-style-type: none"> Синтез эластина и гликозаминогликанов. Находящиеся на поверхности клетки адгезивные гликопротеины прикрепляют фибробласты к другим клеткам и белкам ВКМ 	Фактор роста соединительной ткани (CTGF) [11, 12]
Фенотипические изменения	Во время поздней стадии пролиферации фибробласты превращаются в миофибробласты для облегчения сближения краев раны [13–15]	Дифференцировку инициирует трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)
Синтез коллагена	Образование коллагенового матрикса	Синтез фибрина и фибронектина
Привлечение других ключевых клеток	<ul style="list-style-type: none"> Эндотелиальные клетки. Кератиноциты [16] 	<i>In vitro</i> активированные макрофаги индуцируют фактор роста кератиноцитов (KGF ⁸)
Эпителизация	Регуляция эпителизации и обеспечение миграции клеток	Фактор роста кератиноцитов 2 (KGF-2)
Дифференцировка в миофибробласты	Подвижность и пролиферативная активность клеток эпидермиса для восстановления полноценной кожи	KGF
Стягивание рубца	Миофибробласты стягивают новообразованные грануляции/рубцовую ткань	Актин
Образование грануляционной ткани и ремоделирование	<ul style="list-style-type: none"> Ремоделирование ВКМ. Ингибирование матриксных металлопротеиназ в ткани 	<ul style="list-style-type: none"> Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1). TGF-β

¹ aFGF — acidic Fibroblast Growth Factor. — Примеч. ред.² VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor. — Примеч. ред.³ bFGF — basic Fibroblast Growth Factor. — Примеч. ред.⁴ PDGF — Platelet-Derived Growth Factor. — Примеч. ред.⁵ TGF — Transforming Growth Factor. — Примеч. ред.⁶ TNF — Tumor Necrosis Factor. — Примеч. ред.⁷ IGF — Insulin-like Growth Factor. — Примеч. ред.⁸ KGF — Keratinocyte Growth Factor. — Примеч. ред.

Продолжение табл. 2.1

Кератиноциты		Комментарии
Описание: базальные клетки = базальные кератиноциты		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Продолжительность жизни		
Появление в месте повреждения спустя несколько часов	Миграция через раневую поверхность в пространство между дермой дна раны и фибриновым сгустком	Облегчается за счет специфических протеаз (например, коллагеназы эпидермальных клеток, разрушающей ВКМ) [17–19]
Повышение привлечения кератиноцитов	Стимуляция кератиноцитов и их пролиферации в очаге поражения	IL-6
Синтез витамина D ₃	Ключевое звено в синтезе противомикробных пептидов	Единственный вид клеток в организме, которые способны производить обе реакции гидроксирования, необходимые для активации D ₃
Образование волосяных фолликулов <i>de novo</i>	Могут участвовать в образовании волосяных фолликулов	Продолжающаяся пролиферация кератиноцитов в участках скопления стволовых клеток эпидермиса
Привлечение макрофагов	Миграция к макрофагам и взаимодействие с ними	Цитокины, хемокины, интерлейкины, факторы роста [20, 21]
Миграция и пролиферация	Взаимодействие с макрофагами	Активация рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) на кератиноцитах Продуцируемый макрофагами эпидермальный фактор роста (EGF ⁹)
Неоангиогенез		Синтез фактора роста эндотелия сосудов: ↑ VEGF опосредованно вызывает выделение макрофагами TNF-α и TGF-β [22]
Макрофаги		Комментарии
Описание: • мононуклеарные фагоциты; • непрерывно созревают из моноцитов [5, 23]		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Ранний иммунный ответ	Активируется при репликации бактерий Связывание бактериальных компонентов мембранными белками, например толл-подобным рецептором 4 (TLR4, CD284), и высвобождение провоспалительных цитокинов [24]	Высвобождение IL-1β, IL-6, TNF-α [17]
Фагоцитоз	<ul style="list-style-type: none"> Связывание бактериальных компонентов. Связывание иммуноглобулинов [24] 	Наличие патогенов, апоптозирующих клеток (в том числе нейтрофилов) [4]
Очищение полости раны	<ul style="list-style-type: none"> Удаление поврежденных сосудов, умерших клеток и ВКМ. Провоспалительный эффект 	<ul style="list-style-type: none"> Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Выделяемые макрофагами ферменты, в том числе коллагеназа и эластаза
Привлечение других клеток	Необходимо для появления ангиобластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов в ране	Цитокины, хемокины, фибронектин, IL-1, интерферон-γ (INF-γ), TNF-α и факторы роста, в том числе PDGF, TGF-β, EGF и IGF [16]
Воспаление	<ul style="list-style-type: none"> Основную роль играют активированные макрофаги. Стимуляция транскрипции матриксных металлопротеиназ и синтеза оксида азота (NO). TNF-α индуцирует транскрипцию матриксных металлопротеиназ и стимулирует синтез NO. В норме воспаление способствует закрытию раны, но также фиброзу и формированию рубца [5] 	<ul style="list-style-type: none"> IL-1β. IL-6. TNF-α [17]
Пластичность клеток	Смена субпопуляций с различными функциями в зависимости от поступающих стимулов [25]	Бактерии, чувство кворума, среда в ране [25]

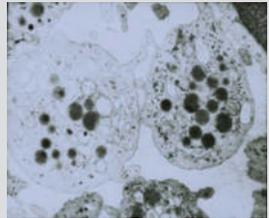
⁹ EGF — Epidermal Growth Factor. — Примеч. ред.

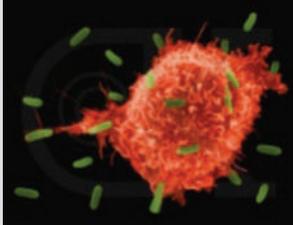
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Координация неангиогенеза	Образование новых сосудов в полости раны и прилежащих тканях	Стимуляция синтеза VEGF кератиноцитами [22]
Стимуляция образования и упорядочивания матрикса	Первоначально в ране откладывается коллаген III типа; однако макрофаги становятся ключевым звеном во всех следующих событиях. <ul style="list-style-type: none"> Выделение ферментов коллагеназы и эластазы, расщепляющих ВКМ. Выделение провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-1 и INF-γ. Синтез факторов роста TGF-β, EGF, PDGF. Продукция простагландина E2 (PGE2) 	<ul style="list-style-type: none"> Факторы роста. TGF-β1 и TGF-β2 обладают провоспалительным действием, а TGF-β3 способствует заживлению ран без рубцов [26]
Ремоделирование	<ul style="list-style-type: none"> Эпителизация начинается с первого дня! Активированные макрофаги стимулируют миграцию ключевых клеток (кератиноцитов, эндотелиоцитов и эпителиоцитов) за счет выделения протеаз, избирательно расщепляющих ВКМ [27] 	<ul style="list-style-type: none"> Секреция коллагеназ. Секреция литических ферментов TGF-β
Тромбоциты		Комментарии
Описание: <ul style="list-style-type: none"> безъядерные фрагменты клеток; синтез контролируют IL-3, 6 и 11, а также тромбопоэтин; циркулируют в неактивной форме; после стимуляции претерпевают значительные изменения формы, а на их поверхности появляются рецепторы факторов свертывания, что позволяет тромбоцитам связываться друг с другом и с субэндотелием 		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Немедленное поступление в очаг поражения	Выделение протромбина и тромбина для связывания циркулирующего свободного фибрина (образующегося в печени)	<ul style="list-style-type: none"> Изменение формы тромбоцитов. Изменения клеточных рецепторов — на поверхности тромбоцитов появляются рецепторы к фибрину и факторам свертывания, в частности к фактору фон Виллебранда (фактор VIII)
Поступление в очаг поражения через несколько часов	Миграция через раневую поверхность в пространство между дермой и фибриновым сгустком	Стимулируется выделением специфических протеаз (например, коллагеназы, которая выделяется эпидермальными клетками и разрушает ВКМ) [17–19]
Стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, макрофагов и фибробластов	Привлечение макрофагов в очаг повреждения для сдерживания и удаления патогенов	PDGF Трансформирующие факторы роста (TGF- β 1 и TGF- β 2, выделяемые тромбоцитами)
Задержка формирования сосудов до момента стабилизации тромба и очищения полости раны	Ингибирование ангиогенеза	Эндостатин [28]
Пролиферация	Синтез и ремоделирование ВКМ	Трансформирующие факторы роста (TGF- β 1 и TGF- β 2, выделяемые тромбоцитами)
Повышение подвижности эпидермальных клеток	Важно в фазы неангиогенеза и пролиферации для восстановления эпидермального барьера	Трансформирующие факторы роста (TGF- β 1 и TGF- β 2, выделяемые тромбоцитами)
Значимый источник факторов роста	<ul style="list-style-type: none"> PDGF. TGF-β1 и TGF-β2. KGF. EGF. IGF 	
Полиморфно-ядерные нейтрофилы		Комментарии
Описание: <ul style="list-style-type: none"> нейтрофилы — специализирующиеся на фагоцитозе клетки, роль которых недооценена [4] 		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Короткая продолжительность жизни	Живут менее 24 ч [4, 31]	Мигрируют в интерстициальное пространство из капилляров под действием хемокинов [29]

Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Направленная миграция	<ul style="list-style-type: none"> • Ответ на инфицирование. • ↑ адгезивных свойств. • ↑ подвижности. • ↑ хемотаксиса 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ проницаемости капилляров. • Местное выделение простагландинов. • Наличие хемоаттрактантов (комплемент, IL-1, TNF-α, TGF-β, тромбоциты) [30–34]
Привлечение первых иммунокомпетентных клеток в фибриновый сгусток	Миграция в свежую рану и апоптоз через небольшой промежуток времени	Выделение цитокинов [35, 36]
Фагоцитоз	<ul style="list-style-type: none"> • Образование свободных радикалов. • Удаление некротических масс, бактерий, инородных тел 	<ul style="list-style-type: none"> • Выделение радикалов кислорода, в том числе H_2O_2, O_2^-, OH^-. • Супероксидаза, никотинамидадениндинуклеотид (NADH) [29, 37–43]. • NO
Захват	<ul style="list-style-type: none"> • Захват бактерий для фагоцитирования макрофагами. • Нейтрофильные внеклеточные ловушки из ДНК содержат деконденсированный хроматин, связанные гистоны, белки азурофильных гранул и цитозоля [44, 45] 	ДНК-содержащие нейтрофильные внеклеточные ловушки [45]
Лизис патогенов	Главный источник протеаз	Выделение протеаз
<ul style="list-style-type: none"> • Привлечение других ключевых фагоцитов. • Разрешение воспаления 	<ul style="list-style-type: none"> • Привлечение и активная стимуляция макрофагов [46]. • Фактически последняя стадия дифференцировки нейтрофилов — индуцированный апоптоз, распознаваемый фагоцитами/макрофагами, что облегчает удаление патогенов, а также стимулирует активацию эндотелия, прогрессирование воспаления и в итоге его разрешение [47–50] 	<ul style="list-style-type: none"> • Апоптоз (запрограммированная гибель клетки) нейтрофилов [49–51]. • TNF-α (кахектин)

Краткое описание основных клеток, принимающих участие в каскадах клеточных и неклеточных процессов заживления ран, их функций, механизмов действия и сигнальных систем.

Таблица 2.2. Фазы заживления ран

Клиническая картина	Норма	Основной тип клеток/ткани
Гемостаз (<1 ч) 	<ul style="list-style-type: none"> • Клеточная активность. • Тромбообразование: <ul style="list-style-type: none"> ◇ остановка кровотечения; ◇ ограничение патогенов; ◇ начало привлечения фагоцитов 	Тромбоцит 
Сосудистые события	<ul style="list-style-type: none"> • Транзиторное сужение артериол. • Транспорт фибрина из печени. • ↑ проницаемости сосудов после остановки кровотечения для обеспечения проникновения других ключевых клеток (в том числе нейтрофилов и макрофагов) в интерстициальное пространство 	
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> • Приток нейтрофилов. • Агрегация тромбоцитов с коллагеном. • Выделение тромбоцитарных α-гранул и плотных телец 	
Клеточные сигналы	<ul style="list-style-type: none"> • Каскад свертывания крови: адгезивный фактор фон Виллебранда (гликопротеин) связывает фактор VIII, который инициирует формирование тромба за счет конверсии протромбина в тромбин. • Выделение из тромбоцитов TGF-β1 и TGF-β2, которые стимулируют хемотаксис фибробластов и макрофагов. • ↑ выделения IL-1 антигенпредставляющими клетками, необходимыми для идентификации патогена. Повышенное выделение IL-1 антигенпредставляющими клетками (дендритными, макрофагами) и моноцитами стимулирует выделение IL-8 теми же клетками (аутокринно). Химический медиатор IL-8 привлекает нейтрофилы, а также способствует увеличению числа факторов адгезии на эндотелии 	

Клиническая картина	Норма	Основной тип клеток/ткани
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Образование тромба. • Остановка кровотечения. • Формирование фибринозной корочки. • Воспалительная реакция и отек вокруг раны 	
Воспаление (от 1 ч до 4 дней) 	<ul style="list-style-type: none"> • Реактивный хемотаксис/поглощение: <ul style="list-style-type: none"> ✦ остановка повреждения; ✦ вовлечение в процесс иммунной системы; ✦ ↑ кровотока в очаге поражения; ✦ инициирование процессов заживления 	Макрофаг (активированный) 
Сосудистые события	<ul style="list-style-type: none"> • Вазодилатация. • ↑ проницаемости. • Стаз 	
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> • Миграция и накопление лейкоцитов, полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов. • ↑ проницаемости ткани. • ↑ числа нейтрофилов. • ↑ числа макрофагов 	
Клеточные сигналы	<ul style="list-style-type: none"> • Высвобождение α-гранул тромбоцитов, содержащих PDGF, TGF-β, IGF-1, фибронектин, фибриноген, тромбоспондин, фактор фон Виллебранда. • Высвобождение плотных телец тромбоцитов, содержащих вазоактивные амины, серотонин. • IL-1 (продуцируют макрофаги). • Активация В-лимфоцитов (приобретенный иммунитет/клетки памяти): <ul style="list-style-type: none"> ✦ ↑ клональной экспансии, свойственной В-лимфоцитам; ✦ ↑ перемещения клеток из кровотока в ткани; ✦ ↑ экспрессии молекул адгезии на эндотелии, что позволяет нейтрофилам прикрепляться к нему около места повреждения; ✦ ↑ температуры тела за счет действия на гипоталамус — «эндогенный пироген». • Стимуляция продукции INF-γ (вырабатывают Т-хелперы 1/нейтрофилы врожденной иммунной системы): <ul style="list-style-type: none"> ✦ ↑ «агрессивности» макрофагов с усилением фагоцитоза; ✦ ↑ идентификации/презентации антигенов антигенпредставляющими клетками; ✦ ↑ фагоцитарной активности макрофагов; ✦ ингибирование фибробластов и синтеза ВКМ 	Макрофаг (активированный)
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Покраснение, эритема (<i>rubor</i>). • Припухлость, отек (<i>tumor</i>). • Повышение местной температуры и температуры тела (<i>calor</i>). • Боль (<i>dolor</i>) 	
Пролиферация (4–12 дней). Внеклеточный матрикс 	Завершено восстановление на 80% ламинина. <ul style="list-style-type: none"> • Анатомический покров. • Внеклеточный матрикс. • Эндотелий. • Создание нового эпителиального барьера. • Основной белок базальной пластинки (один из слоев базальной мембраны). • Семейство гликопротеинов, неотъемлемая часть белкового матрикса — скаффолда. • Образует бесформенные сети с коллагеном IV типа, энтактином, фибронектином, перлеканом. • Связывается с клеточными мембранами, способствует дифференцировке и прикреплению клеток. • Специфическая пептидная последовательность стимулирует адгезию эндотелиальных клеток [52] 	<ul style="list-style-type: none"> • Внеклеточный матрикс. • Превращение фибробластов в миофибробласты. • Эпителиальные клетки. • Макрофаги с противовоспалительными свойствами (M2)
Сосудистые события	<ul style="list-style-type: none"> • Пролиферация новых мелких кровеносных сосудов. • Пролиферация новообразованного ВКМ и клеток эпидермиса 	

Клиническая картина	Норма	Основной тип клеток/ткани
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ митотической активности клеток (деление клеток) в базальном слое эпителия. • Проплиферация фибробластов и эндотелия сосудов. • Синтез протеогликанов, коллагена и в итоге ВКМ (фибронектин и ламинин) 	
Клеточные сигналы	<ul style="list-style-type: none"> • VEGF стимулирует ангиогенез (в основном через рецепторы VEGFR-2). • Проплиферация и подвижность эндотелиальных клеток. • Кислотный и основной факторы роста фибробластов (aFGF/bFGF) стимулируют пролиферацию фибробластов, а также васкуляризацию раны и ангиогенез. • Клетки-предшественницы эндотелиоцитов. • Факторы TGF-β1 и TGF-β2 (из тромбоцитов) необходимы для синтеза и ремоделирования ВКМ, а также играют важную роль в неоангиогенезе и повышении подвижности клеток эпидермиса, что способствует восстановлению эпидермального барьера IL-10 (продуцируют макрофаги и кератиноциты): • ↓ синтеза IL-6 (провоспалительный цитокин); • ↓ миграции нейтрофилов/лейкоцитов; • ↓ продукции цитокинов макрофагами; • подавление нейтрофилов (Т-хелперы 1, клетки врожденного иммунитета); • подавление структур главного комплекса гистосовместимости (МНС II) на антигенпредставляющих клетках (патоген уже удален, поэтому необходимость стимуляции клеток врожденного и приобретенного иммунитета отсутствует). • TNF-α (из нейтрофилов) 	
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Формирование грануляционной ткани. • Прозрачная серебристая поверхность раны (новый эпителий) 	<ul style="list-style-type: none"> • Фибробласты — миофибробласты. • Макрофаги с противовоспалительными свойствами
Созревание и ремоделирование	<ul style="list-style-type: none"> • Стягивание. • Фибробласты дифференцируются в миофибробласты. • Миграция меланоцитов и функциональное ремоделирование/образование рубца: <ul style="list-style-type: none"> ◇ функции ткани; ◇ терморегуляция; ◇ объем движений; ◇ предотвращение рецидива 	
		
Сосудистые события	<ul style="list-style-type: none"> • Удаление/реабсорбция лишних капилляров 	
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> • Макрофаги секретируют коллагеназу и литические ферменты. • Фибробласты секретируют тканевые ингибиторы металлопротеиназ для подавления активности матричных металлопротеиназ — ферментов, разрушающих ВКМ. • ↑ предела прочности на растяжение/фиброз. • Коллаген III типа замещается коллагеном I типа, обеспечивающим большую прочность 	
Клеточные сигналы	<ul style="list-style-type: none"> • Тканевые ингибиторы металлопротеиназ подавляют активность матричных металлопротеиназ, что облегчает ремоделирование. • TGF-β1 и TGF-β2 (выделяемые тромбоцитами): <ul style="list-style-type: none"> ◇ ↑ синтеза фибробластов; ◇ синтез и ремоделирование ВКМ 	
Клинические проявления	Побледнение раны	

Выделяют следующие фазы заживления ран:

- гемостаз;
- воспаление;
- пролиферация;
- созревание;
- ремоделирование.

Для каждой фазы приведены основные клетки, участвующие в межклеточных взаимодействиях, деятельности сигнальных систем или образовании ткани. Для каждой фазы описаны сосудистые и клеточные события, клеточные сигналы и клинические проявления.

¹ МНС — Major Histocompatibility Complex. — Примеч. ред.

описаний клеточных функций. Процессы заживления ран чрезвычайно сложны и при этом изящны, так как они запускаются множеством различных способов, а за счет паракринной, аутокринной и юкстакринной регуляции восстанавливают поврежденные ткани наиболее целесообразным путем, используя находящиеся в их распоряжении средства.

Уровень активности клеток зависит от различных факторов. Четыре общепризнанных уровня активности и связанное с ними воздействие клеток на окружающую среду приведены на рис. 2.1.

Стареющие клетки (т.е. устойчивые к апоптозу, или запрограммированной гибели) нарушают нормальную дифференцировку тканей, истощают метаболические ресурсы и выделяют продукты обмена, отрицательно влияющие на среду в ране. Клетки в исходном, или спокойном, состоянии проявляют нормальную митотическую и метаболическую активность, активно реагируют на изменения в окружающей тканях и не оказывают на них негативного воздействия. Активированные клетки проявляют повышенную метаболическую активность, а в ответ

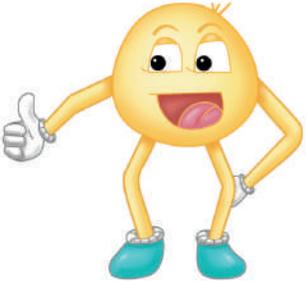
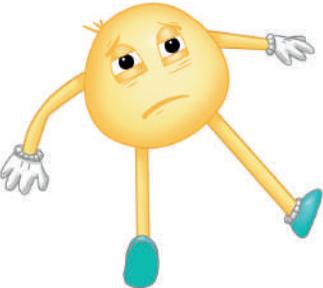
Рисунок	Числовой код	Уровень клеточной активности	Ключевые события или состояния
	2	Неконтролируемая	<p>Состояние</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не ингибируются • Не координированы с работой других клеток в ране <p>Результат</p> <ul style="list-style-type: none"> • Образование чрезмерного количества продуктов обмена • Замедленное выполнение последовательных этапов репарации • Увеличение количества некротических масс <ul style="list-style-type: none"> ✦ Образующиеся некротические массы должны удаляться макрофагами и нейтрофилами. В сравнении с апоптозом, или запрограммированной гибели клеток, при котором некротические массы не образуются ✦ Некротические массы служат источником питания для бактерий
	1	Активированная	<p>Состояние</p> <ul style="list-style-type: none"> • Должный ответ, скоординированный с работой других клеток • В ответ на повреждение или патогены (бактерии, грибки, вирусы, микроорганизмы) <p>Результат</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение обмена веществ в клетке • Запуск каскада репаративных процессов • Снижение количества некротических масс
		Исходное состояние	<p>Состояние</p> <ul style="list-style-type: none"> • Осуществляет надзор. Расположение и состояние позволяют среагировать на повреждение или патоген <p>Результат</p> <ul style="list-style-type: none"> • Активное наблюдение за окружающей средой и состоянием соседних клеток • Митотическая активность в норме
	-1	Стареющая	<p>Состояние</p> <ul style="list-style-type: none"> • Маловосприимчива • Не отвечает на раздражение адекватным ответом • Появляются в долго не заживающих или хронических ранах <p>Результат</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повреждение рецепторов на поверхности клетки, секреторной функции и экспрессии генов • Истощение метаболических ресурсов: стареющие клетки потребляют энергию, но не приносят пользы • Устойчива к апоптозу

Рис. 2.1. Уровни клеточной активности. На рисунке изображены различные уровни клеточной активности и соответствующие им особенности жизнедеятельности клетки. Схематичные изображения различных состояний клеток используют далее в главе для того, чтобы обозначить, соответствует ли уровень клеточной активности ситуации, а также указать возможные варианты развития событий

на появление патогена или повреждение тканей действуют целенаправленно и согласованно с другими клетками. Клетки в неконтролируемом, гиперактивированном состоянии выделяют чрезмерное количество продуктов обмена и не реагируют на торможение обратной связью, а их действия не координированы с работой других клеток. Схематичное изображение клеток при различных уровнях активности позволяет лучше различать их в нормальных и нарушенных процессах репарации. Для успешного заживления раны важен не только тип участвующих клеток, но и соответствующий уровень активности.

На рисунке 2.2 изображены процессы миграции и пролиферации клеток, а также сигнальные механизмы и сосудистые реакции, которые являются звеньями сложной и одновременно изящной цепочки событий, что в итоге приводит к заживлению ран.

2.2. ЗАЖИВЛЕНИЕ

Заживление раны протекает по одному из четырех механизмов:

- постоянное обновление клеток;
- пролиферация клеток;
- регенерация;
- фибропролиферативная реакция.

В нормальной здоровой коже происходит **постоянное обновление клеток**, т.е. ткань находится в состоянии равновесия за счет сочетания пролиферации и запрограммированного апоптоза. В кератиноцитах базального слоя постоянно происходит митоз (деление клеток), за которым следует миграция к поверхности кожи, а затем слущивание.

Пролиферацией клеток называют замещение поврежденной или утраченной ткани за счет деления оставшихся здоровых клеток. Утерянная структура не воссоздается в первоначальном виде, однако ее функции восстанавливаются практически полностью.

При полной потере структуры происходит **регенерация**. При регенерации остро возникших поврежденных происходит полное восстановление структуры и функции утраченной ткани. К регенерации способны печень, органы кроветворения, эпителий желудочно-кишечного тракта и эпидермис.

Фибропролиферативная реакция, как правило, происходит при заживлении повреждений дермы. Утраченная ткань не восстанавливается, а ее место занимает «заплатка», сохраняющая целостность кожного покрова и его функции. В тех случаях, когда воспаление препятствует заживлению, начинается образование фиброзной ткани.

В данной главе рассмотрены фазы заживления ран, клетки, принимающие в нем участие, а также механизмы, лежащие в основе процессов заживления острых и хронических ран. Схематично различные варианты заживления представлены на рис. 2.3.

Виды заживления ран

Раны можно подразделить по глубине или по типу заживления; при этом обе классификации позволяют врачам точно описать состояние и определить тактику ведения пациента. Выделяют четыре типа

заживления ран: категории 1–3 относят к ранам с поражением всей толщи кожи, а категорию 4 — к ранам с частичным поражением кожи [53, 54].

- **Категория 1.** Заживление ран категории 1, или заживление первичным натяжением, наступает при рассечении кожи во время проведения чистых хирургических вмешательств. При этом в рану не попадают бактерии, грибки или инородные тела, а потеря ткани незначительна, что позволяет безопасно свести края раны и скрепить их швом, скрепками или хирургическим клеем. Каскад свертывания крови на поверхности раны по большей части не запускается, а клеток в центре раны гибнет очень мало, поэтому фиброзная корочка не образуется. Не запускаются также сигнальные каскады, обычно активируемые при острых проникающих ранениях. Такие раны заживают упорядоченно в течение приблизительно 2 нед (рис. 2.4) [55].

- **Категория 2.** Заживление ран категории 2, или заживление отсроченным первичным натяжением, происходит в тех случаях, когда края раны свести не удается вследствие возможного инфицирования раны, наличия в ее полости продуктов распада, образования абсцесса, а также при потере значительного объема ткани (рис. 2.5).

✧ Заживление отсроченным первичным натяжением инициирует выделение множества провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Инородные вещества в ране окружают макрофаги, которые могут превращаться в эпителиоидные клетки, а вокруг них, в свою очередь, скапливаются мононуклеарные лейкоциты. Слои мононуклеаров можно сравнить с гладкими слоями перламутра, которыми моллюск покрывает песчинку, превращая ее в жемчужину. Данный процесс приводит к образованию гранулемы, в центре которой находится патоген или инородное тело, а его окружают ткани организма-хозяина. В ранах данной категории воспалительный ответ сильнее и сопровождается усиленным образованием грануляционной ткани [55].

✧ Часто такие раны подлежат отсроченному хирургическому закрытию после удаления гранулемы, абсцесса или некротических масс. Первичное закрытие таких ран хирургическим путем возможно после курса вакуум-терапии (воздействие на рану отрицательным давлением). После того как рана будет готова к закрытию и сведению краев, производят хирургическое лечение, например наложение шва, пересадку кожи или пластику кожным лоскутом. При недостаточном **аутолизе** (очищении раны силами самого организма) может развиваться хроническое воспаление, и при отсутствии необходимого хирургического вмешательства на месте раны образуется выраженный рубец.

- **Категория 3.** Заживление ран категории 3, или заживление вторичным натяжением, полностью за счет последовательных процессов воспаления, образования грануляций и эпителизации. При закрытии раны без хирургического вмешательства важную роль играют стягивающие ее края миофибробласты. Миофибробласты обладают свойствами

	НЕПОВРЕЖДЕННАЯ КОЖА	ПОВРЕЖДЕНИЕ, ОСТРАЯ ФАЗА	ГЕМОСТАЗ	ВОСПАЛЕНИЕ	
				Уничтожение/сдерживание патогенов	
КЛЮЧЕВЫЕ КЛЕТКИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	Эпителий/Эпидермис				
	Тромбоцит	<ul style="list-style-type: none"> ТSLP Интерлейкин-1 PDGF VEGF (↑сосудистой проницаемости) 	PDGF		
	Нейтрофил	<ul style="list-style-type: none"> ТGF-β (из Т-хелперов 1/NK-клеток) 	<ul style="list-style-type: none"> PDGF Протромбин Δ Активированный тромбоцит Мукополисахарид Дегрануляция Адгезия к волокнам коллагена АДФ, серотонин, тромбоксан 2 		
	Макрофаг	<ul style="list-style-type: none"> Первые два дня преобладают полиморфно-ядерные нейтрофилы Апоптоз 	<ul style="list-style-type: none"> Свободные радикалы H₂O₂ OH⁻ O₂⁻ 	<ul style="list-style-type: none"> Кровь, образование моноцитов (в селезенке) 	
	Кератиноциты	Поврежденные кератиноциты привлекают макрофаги M0	<ul style="list-style-type: none"> M0 Интерлейкин-1 Интерлейкин-6 ФНО-α 		<ul style="list-style-type: none"> Преобладают; стимулируются гипоксией, усиливают ангиогенез M0 (M1) Активируются: <ul style="list-style-type: none"> Интерфероном TLR4 (компоненты бактерий) ↑NO, ↑H₂O ⇒Интерлейкины 6, 1β ↑↑↑ФНО-α [13]
	Фибробласты/Фиброциты	<ul style="list-style-type: none"> ↑ митозов Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) важен для: <ul style="list-style-type: none"> миграции Т-клеток активации антигенпредставляющих клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Фибрин Коллаген III типа Фибронектин 		<ul style="list-style-type: none"> Образование грануляционной ткани (2–5-й день) Недоразвитая ткань Временный внеклеточный матрикс <ul style="list-style-type: none"> Фибронектин Эластин Коллаген Гликопротеины Гликозаминогликаны Протеогликаны Гиалуроновая кислота ⇒ миграция клеток в гидратированный матрикс
	Эндотелий	Разрыв клеточных мембран	<ul style="list-style-type: none"> Секреция фактора фон Виллебранда Вазоконстрикция/спазм при прямом повреждении и боли 		<ul style="list-style-type: none"> Вазодилатация ↑ проницаемости
	Здоровый внеклеточный матрикс	Дегградация	Дегградация	Дегградация	Дегградация
			<ul style="list-style-type: none"> Протеазы/коллагеназы (из эпидермальных клеток) 	<ul style="list-style-type: none"> ФНО-α из M0 ↑ подвижности ключевых клеток ↑ выживаемости ↑ деление [25] Протеазы (из полиморфно-ядерных нейтрофилов) 	<ul style="list-style-type: none"> Выделение/активация матриксных металлопротеиназ из внеклеточного матрикса ↑ активации матриксных металлопротеиназ
	Время	0	1–10 мин	6–12 ч	1–7 дней

Рис. 2.2. Клеточная миграция, пролиферация и сигнальные механизмы в процессах заживления ран. На схеме представлены клеточные и неклеточные участники процессов заживления ран. По горизонтальной оси расположены фазы заживления, а по вертикальной —

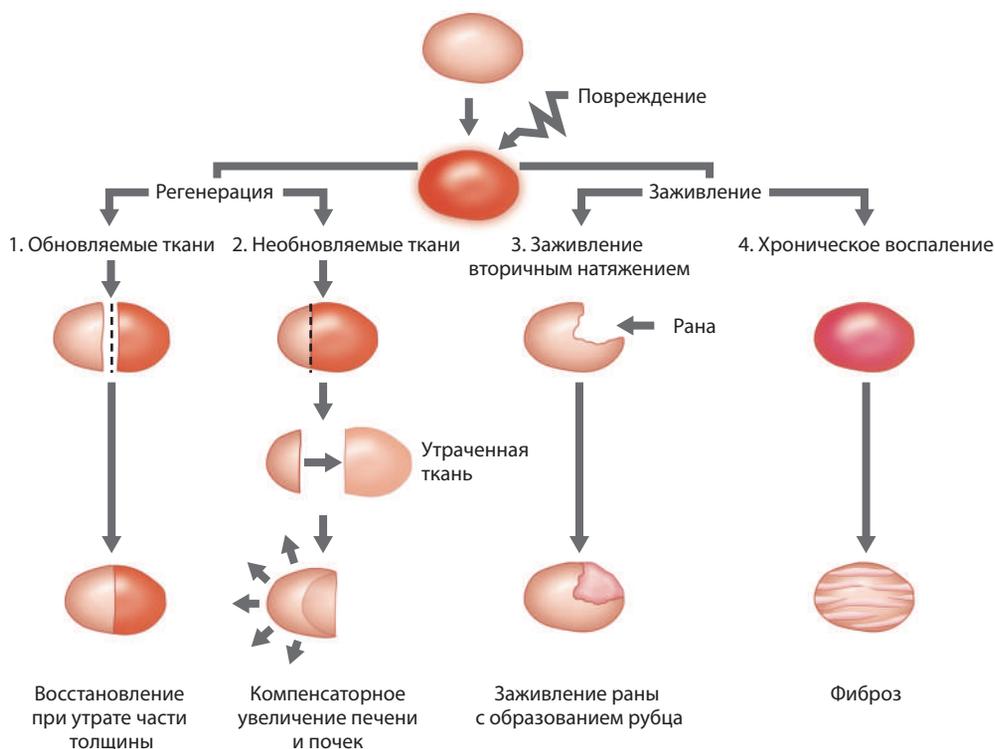


Рис. 2.3. Варианты заживления ран. При повреждении тканей организм стремится восстановить структуру и функции утраченной ткани. Существуют четыре варианта ответа организма на повреждение: регенерация, компенсаторный рост, обновление и замещение фиброзной тканью. Как правило, при невозможности своевременной регенерации эпителия или подлежащих тканей развивается хроническое воспаление

гладкой мышечной ткани и при стимуляции сокращаются, уплотняя ВКМ и сближая края кожи. Наибольшее число фибробластов в ране наблюдают приблизительно с 10-го по 21-й день после повреждения [14]. Время заживления таких ран зависит от их площади и глубины (объема) (рис. 2.6) [55].

- **Категория 4.** К ранам с частичным поражением кожи относят раны, сопровождающиеся частичной утратой эпидермиса или эпидермиса вместе с поверхностными слоями дермы (без повреждения базальной мембраны и обнажения гиподермы). В таком случае заживление происходит за счет митозов и миграции эпителиальных клеток. После таких ран кожа редко остается стянутой, так как подкожные слои не вовлечены, а грануляционная ткань не образуется или образуется в незначительных количествах (рис. 2.7) [55].

Раны также классифицируют в зависимости от глубины поражения и вовлечения подлежащих тканей. Самый поверхностный вид ран — эрозия, далее различают раны с частичным повреждением кожи и вовлечением дермы. Самые глубокие — раны с повреждением всей толщи кожи, проникающие в гиподерму. Подробно данная классификация описана в главе 1.

Обзор процесса заживления

В заживлении острых ран выделяют следующие фазы:

- гемостаз;
- воспаление;
- пролиферация;
- ремоделирование.

Фазу воспаления, в свою очередь, разделяют на три пересекающихся процесса:

- уничтожение/сдерживание патогенов;
- воспаление;
- неоангиогенез.

На рисунках 2.8–2.14 описаны фазы течения раневого процесса с четырех основных ракурсов:

- сосудистые события;
- клеточные события;
- клеточные сигналы;
- клинические проявления.

На рисунках 2.8, 2.9 изображена здоровая кожа до повреждения, на рис. 2.10 представлен процесс гемостаза, на рис. 2.11–2.13 — воспаление, а на рис. 2.14–2.16 — пролиферация. Взаимосвязи перечисленных событий сложны и одновременно изящны. Подробно описывается каждая из четырех стадий заживления раны и их взаимосвязь при нормальном течении раневого процесса.

- **Сосудистые события** включают гемостаз, преходящий сосудистый спазм, рассасывание поврежденных сосудов и переход к дифференцировке, миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, т.е. **неоангиогенезу**.
- **Клеточные события** включают направленную миграцию и накопление необходимых для заживления раны клеток (например, нейтрофилов и макрофагов) в очаге поражения [5]. Поразительная черта некоторых клеток — их способность изменять фенотип и функцию в зависимости от фазы заживления и поступающих стимулов, таких как присутствие цитокинов и хемокинов или активация ВКМ [5].

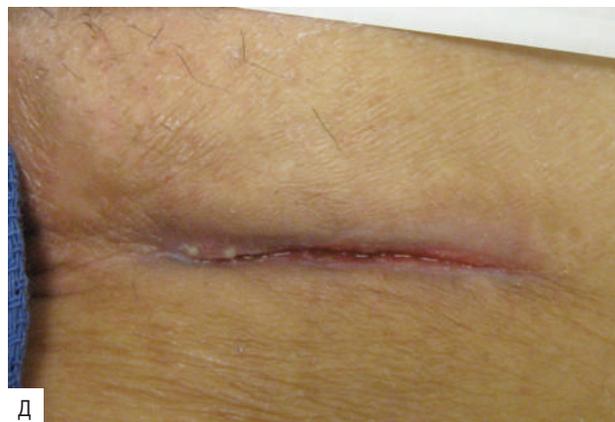
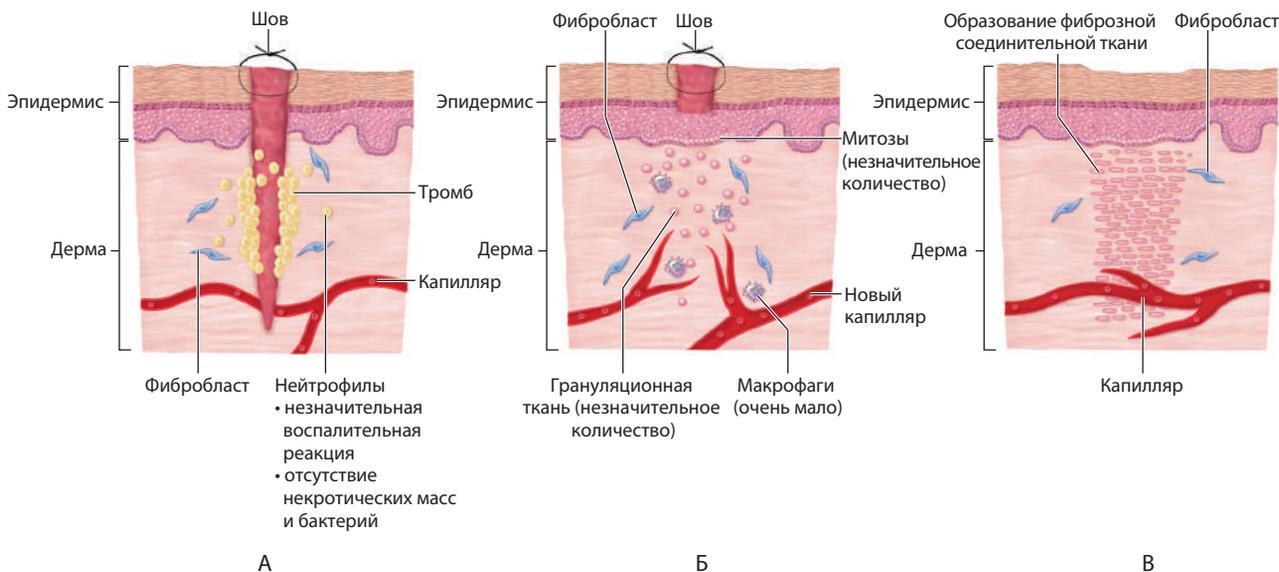


Рис. 2.4. Заживление первичным натяжением. При разрезе возникает только локальное повреждение: базальная мембрана эпителия практически не затронута; погибает незначительное количество клеток эпителиальной и соединительной ткани. Регенерация эпителия преобладает над фиброзом. Образуется небольшой рубец — незначительное сокращение раны. Происходит незначительное сокращение раны. Заполнение узкой полости разреза: сначала фибрин и кровяные сгустки; быстрое появление грануляций; образование нового эпителия. А–В — на трех последовательных рисунках изображена реакция ткани на разрез. За счет сведения краев разрыва швом достигают регенерацию эпителия. А — 24 ч, шов: небольшое натяжение; сближает края раны. Б — 3–7 дней. В — недели: шов отсутствует; незначительный рубец. Г — после рассечения кожи при оперативном вмешательстве накладывают шов, что позволяет свести края раны и обеспечить заживление первичным натяжением (заполнение дефекта за счет новообразованного эпителия) с образованием незначительного рубца. Д — рана в паховой области, в левой части наблюдают признаки заживления первичным натяжением, т.е. заполнение дефекта новообразованным эпителием. В правой же части края разошлись из-за большого количества раневого отделяемого. Расхождение краев раны более чем на 1 см называют несостоятельностью кожного шва



Рис. 2.5. Заживление отсроченным первичным натяжением. Обширные раны можно частично закрыть первичными швами, в данном случае — разгрузочным швом. Такую методику применяют в тех случаях, когда при сближении краев раны возникает чрезмерное натяжение кожи и подкожной ткани рядом с ними, а также когда нельзя исключить инфицирование раны и необходимость дренирования для профилактики развития абсцесса

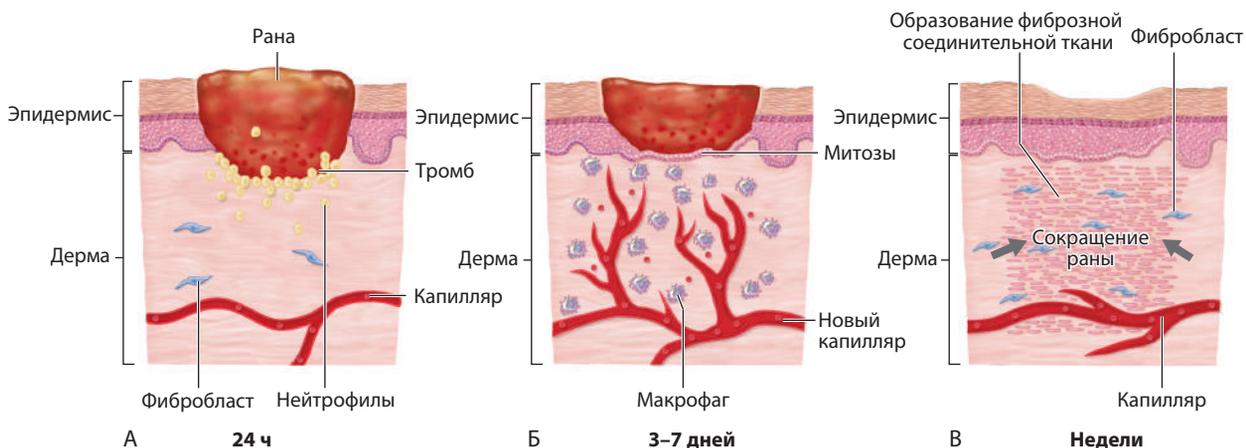


Рис. 2.6. Заживление вторичным натяжением. При утрате большого количества ткани или сильном инфицировании раны сложность процессов восстановления существенно возрастает, о чем свидетельствуют устойчивое воспаление и обилие грануляционной ткани. А–В — данные процессы отображены на трех последовательных рисунках; на них также изображено сокращение раны за счет миофибробластов. А — операционная рана с разошедшимися краями на медиальной поверхности бедра через 24 ч после промывания и дренирования. Воспалительная фаза заживления. Б — та же рана 2 нед спустя. Фаза пролиферации, по всей полости раны имеются грануляции. В — за 2 нед рана значительно уменьшилась. Разрез на голени зажил и находится в фазе ремоделирования. Рана заживает вторичным натяжением без дополнительных хирургических вмешательств



Рис. 2.7. Заживление ран с частичным повреждением кожи. По краям раны происходит реэпителизация, а у нижнего края образовался «островок эпителия», что свидетельствует о миграции клеток в эту область не из краев раны, а из волосяного фолликула, что часто наблюдается при заживлении ран с частичным повреждением кожи

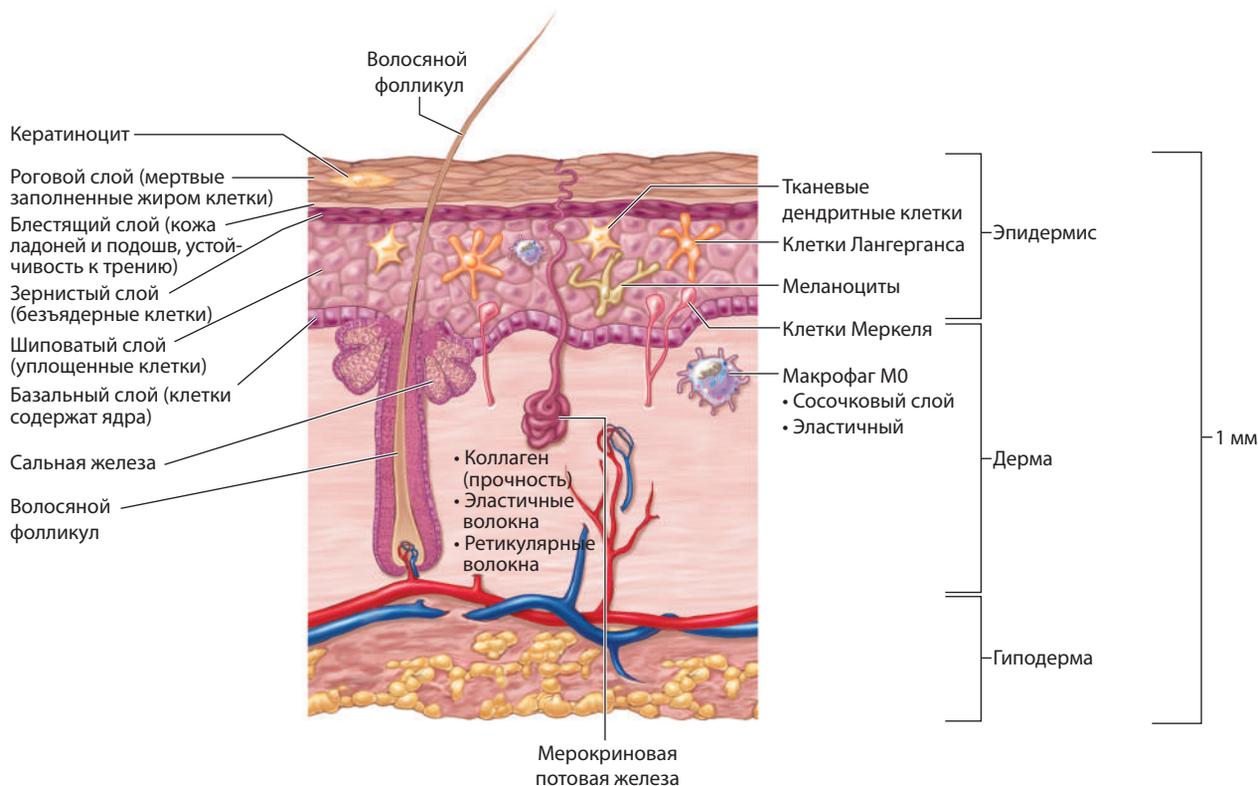
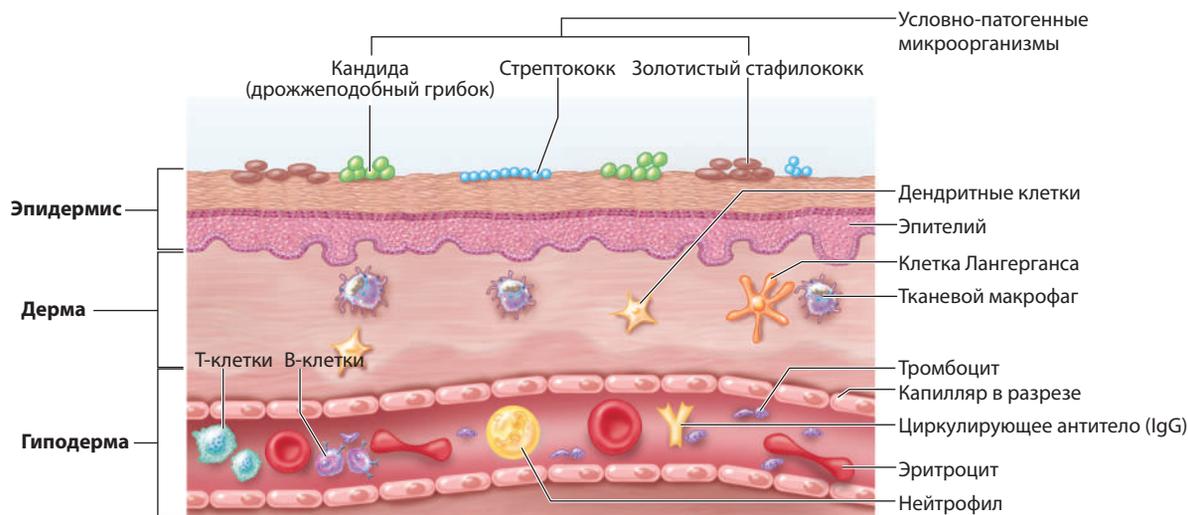
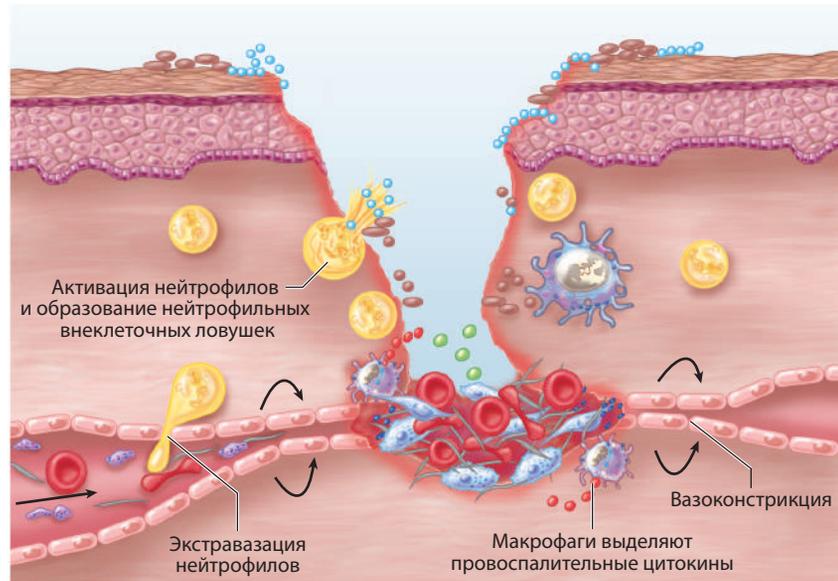


Рис. 2.8. Нормальная здоровая и неповрежденная кожа. Указаны слои эпидермиса, дермы и гиподермы, а также основные клетки, характерные для каждого слоя кожи



Ключ	Клетка	Макрофаги	НК-клетки	Тромбоциты	Эритроциты	Полиморфно-ядерные нейтрофилы
	Состояние	Исходное	Исходное	Исходное	Исходное	Исходное

Рис. 2.9. Состояние кожи до повреждения. Клетки иммунной системы кожи постоянно находятся в борьбе с поступающими из окружающей среды патогенами, а при повреждении кожи их активность возрастает



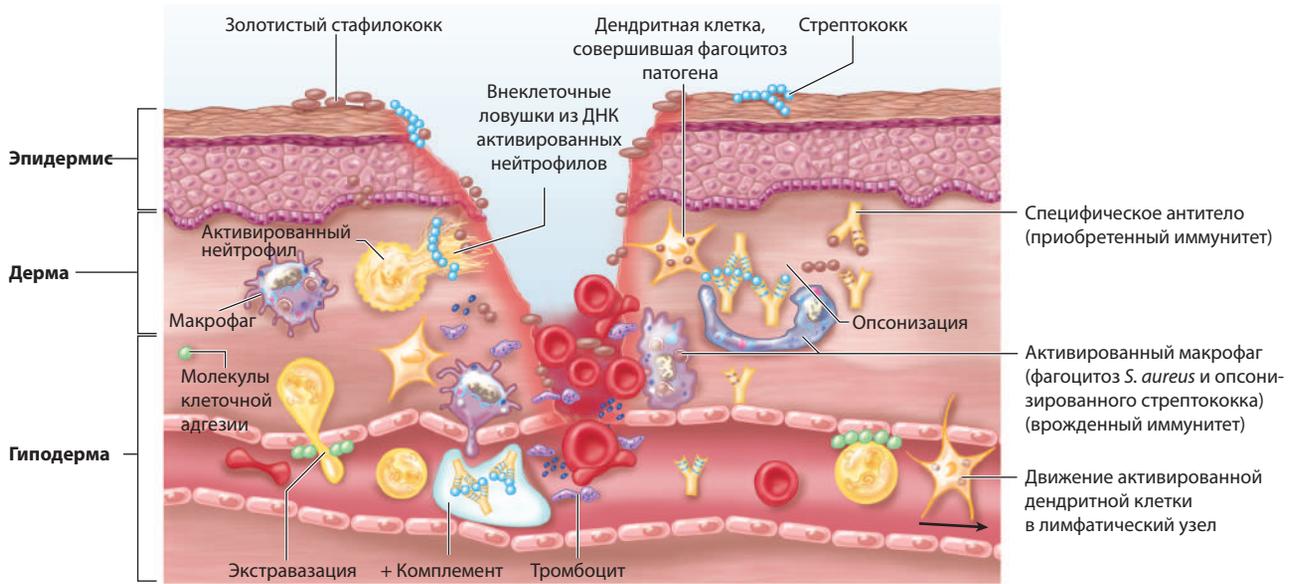
Ключ	Клетка	Макрофаги	НК-клетки	Тромбоциты	Эритроциты	Полиморфно-ядерные нейтрофилы
	Состояние	Активированы M1	Активированы	Активированы	Активированы	Активированы

А



Б

Рис. 2.10. Гемостаз. А. Гемостаз — это первая фаза заживления ран, характеризующаяся сужением поврежденного сосуда, за которым следует расширение сосудов в окружающих рану тканях. Происходит агрегация тромбоцитов, и они, соединяясь с фибрином, образуют тромб. В ране тромбоциты выделяют медиаторы, способствующие агрегации самих тромбоцитов и росту тканей, необходимых для заживления. В дерме и эпидермисе накапливаются полиморфно-ядерные нейтрофилы и макрофаги, уничтожающие патогены (коричневые на рисунке). Б. Рана после фасциотомии, гемостаз не осуществлен, о чем свидетельствует продолжающееся кровотечение в области нижнего края раны



(1а) Удаление патогенов (врожденный иммунитет)

- Противомикробные пептиды и белки
- Фагоцитоз (макрофаги/NK-клетки)
- Система комплемента
- Активация γ ; α T-клеток
- Активация нейтрофильных внеклеточных ловушек

(1б) Удаление патогенов (приобретенный иммунитет)

- Дендритные клетки
- Захват антигена (бактерии)
- Перемещение в лимфатический узел для представления антигена
- Активация В-клеток памяти – клональная экспансия
- Выделение антител В-клетками (ответ на ранее встречаемый патоген)

(2а) Начало воспалительной реакции

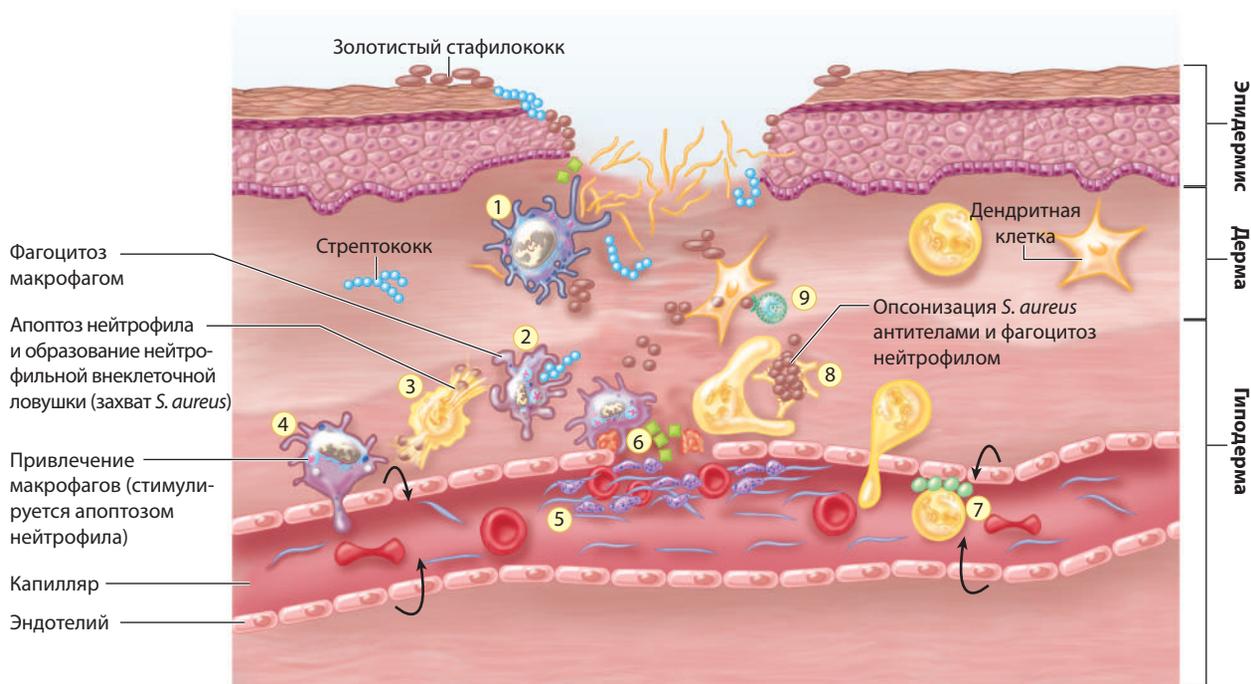
- Тромбоциты высвобождают арахидоновую кислоту
- Заполнение сгустка фибробластами
- Очистление полости раны

Ключ	Клетка	Макрофаги	NK-клетки	Тромбоциты	Эритроциты	Полиморфно-ядерные нейтрофилы	Фибробласты
	Состояние	Активированы M1	Активированы	Исходное	Исходное	Активированы	Активированы

Рис. 2.11. А. Фаза воспаления: сдерживание и уничтожение патогенов. Воспаление — вторая фаза заживления ран, которую можно разделить на три этапа: уничтожение и сдерживание патогенов, очищение полости раны и неоангиогенез. Для борьбы с патогенами запускаются механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, после чего начинается воспалительный ответ



Рис. 2.11. Б. Фаза воспаления: уничтожение патогенов. Рана в фазе воспаления. Фагоциты, присутствующие сейчас в ране в больших количествах, атакуют патогены и разрушают некротические массы. По краям раны и в правой ее части скапливаются отторгающиеся в результате аутолитического процесса некротические массы



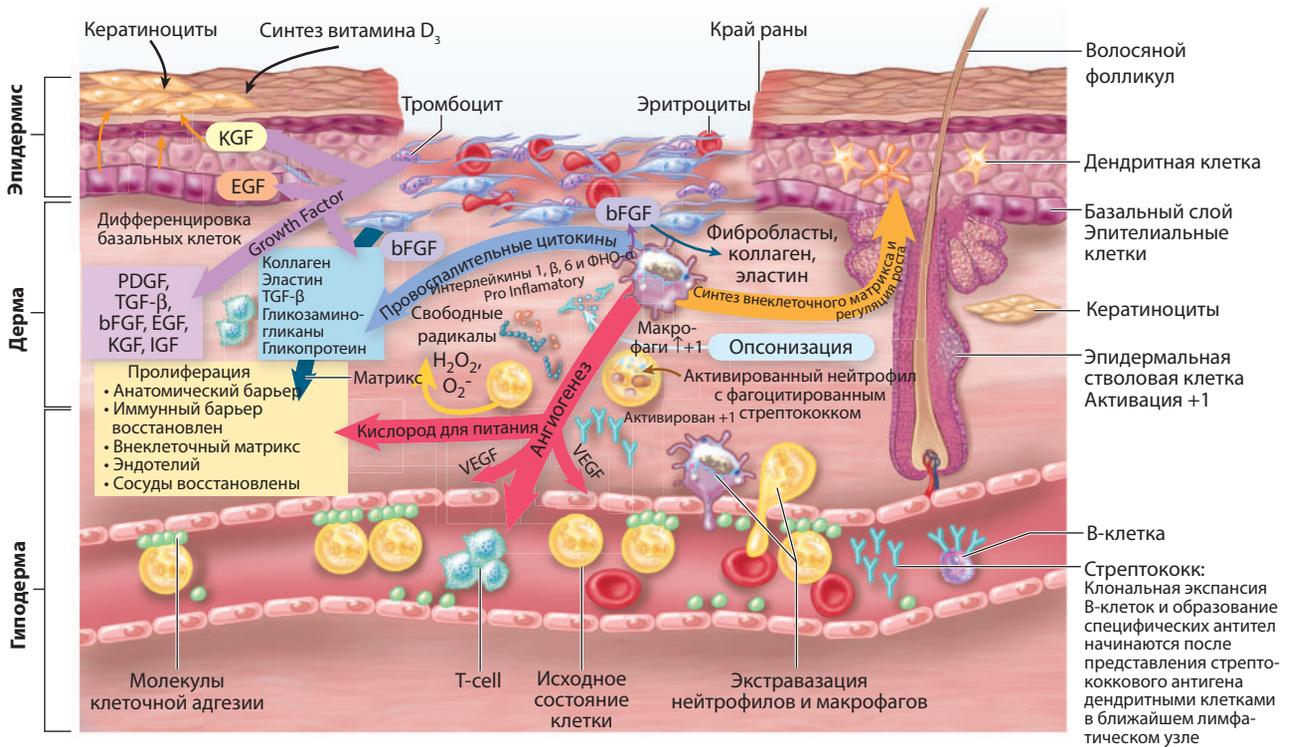
Ключ	Клетка	Макрофаги	НК-клетки	Тромбоциты	Эритроцит	Полиморфно-ядерные нейтрофилы	Фибробласты	Эндотелиоциты
	Состояние	Активированы M1	Активированы	Исходное	Исходное	Активированы	Активированы	Активированы

А



Б

Рис. 2.12. Фаза воспаления: очищение полости раны. А. Во время очищения полости раны активируются макрофаги, которые удаляют продукты распада ткани и выделяют разжижающие внеклеточный матрикс ферменты. 1. Активированные макрофаги фагоцитируют продукты распада ткани и выделяют ферменты. 2. Макрофаги фагоцитируют *Streptococcus*. 3. Апоптоз нейтрофилов, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек. Заключенный в них *Staphylococcus aureus* подлежит фагоцитозу макрофагами. 4. Привлечение макрофагов, вызванное апоптозом нейтрофилов. 5. Агрегация тромбоцитов и связывание фибрина. 6. Макрофаги фагоцитируют продукты распада ткани и выделяют цитокины. 7. Адгезия нейтрофилов к эндотелию и подготовка к экзоцитозу. 8. Опсонизация *Staphylococcus aureus* антителами и фагоцитоз нейтрофилами. Б. Некротические ткани на поверхности раны, называемые сейчас струпом, атакуются из подлежащих слоев макрофагами и другими фагоцитами

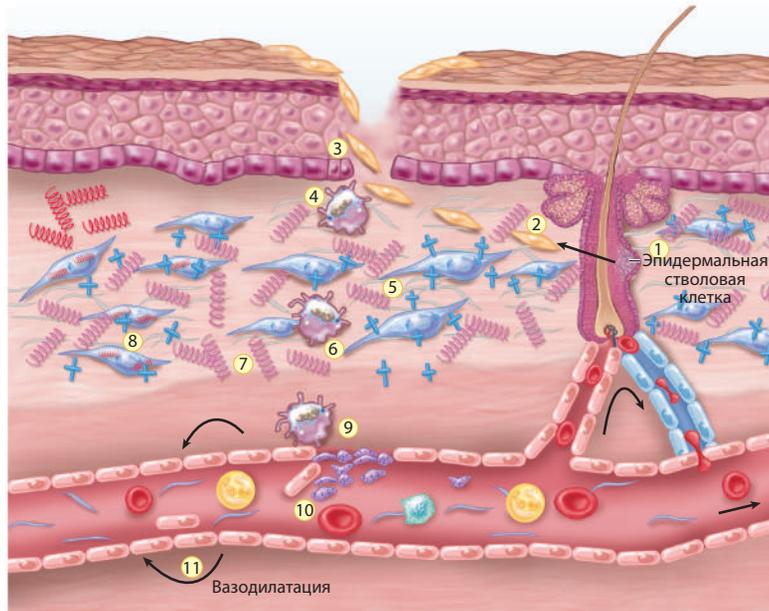


Клетка	Макрофаги	NK-клетки	Тромбоциты	Эритроциты	Полиморфно-ядерные нейтрофилы	Фибробласты	Эндотелиоциты	Эпителиоциты
Состояние	Активированы M1	Активированы	Исходное	Исходное	Исходное	Активированы	Активированы	Активированы

Рис. 2.13. А. Фаза воспаления: неоваскуляризация. Ангиогенез позволяет подготовить рану к фазе пролиферации, способствуя образованию новой ткани и удалению некротических масс и продуктов распада клеток и тканей. 1. Тромбоциты выделяют факторы роста, в том числе PDGF, TGF-β, bFGF, EGF, KGF и IGF. 2. Формирование внеклеточного матрикса начинается с синтеза и выделения коллагена, эластина, гликозаминогликанов и адгезивных гликопротеинов. 3. Выделение макрофагами и другими клетками провоспалительных цитокинов (в том числе IL-1, 1β, 6 и TNF-α) уменьшается. 4. Нейтрофилы в ране выделяют губительные для бактерий свободные радикалы (в том числе H₂O₂, O₂⁻, OH⁻). 5. После представления дендритными клетками в регионарных лимфатических узлах антигена *Streptococcus* начинается клональная экспансия специфических В-лимфоцитов. 6. Выделяемые В-клетками антитела опсонизируют клетки-мишени, которые затем поглощаются нейтрофилами. 7. Выделяемый макрофагами VEGF стимулирует привлечение в рану и дифференцировку эндотелиальных клеток-предшественниц, а также митоз эндотелиальных клеток. 8. Рана готова к пролиферации после закрытия обнаженных анатомических структур, восстановления иммунного барьера, образования внеклеточного матрикса и эндотелия, а также возобновления кровотока по воссозданным сосудам



Рис. 2.13. Б. Неоангиогенез. Рана в области лодыжки, на примере которой видно, что здоровый внеклеточный матрикс поддерживает рост новых капилляров, за счет которых поверхность раны принимает зернистый вид, поэтому покрывающую ее ткань называют «грануляционной»



Ключ	Клетка	Макрофаги	NK-клетки	Тромбоциты	Эритроциты	Полиморфно-ядерные нейтрофилы	Фибробласты	Эндотелиоциты	Эпителиоциты
		Активированы M2 Противовоспалительные	Исходное	Активированы	Исходное	Исходное	Активированы – переход в миофибробласты	Активированы	Активированы

Рис. 2.14. А. Пролиферация. Пролиферация — сложный процесс, включающий: 1. Активацию стволовых клеток эпидермиса. 2. Миграцию кератиноцитов из стволовых клеток эпидермиса. 3. Повышение митотической активности базальных клеток эпителия. 4. Макрофаги очищают полость раны от продуктов распада и коллагена для ремоделирования, выделяя при этом ферменты. 5. К коллагену и фибробластам с помощью адгезинов присоединяется ламинин. 6. Макрофаги продолжают поглощать фиброциты и коллаген для облегчения миграции. 7. Эластин (розовый) и коллаген (серебристый) играют важную роль в восстановлении функций ткани. 8. Фибробласты превращаются в миофибробласты, о чем свидетельствует наличие сократительных волокон (α -SMA). 9. Макрофаги фагоцитируют остатки тромба (старый фибрин, тромбоциты и эритроциты). 10. VEGF и другие факторы привлекают эндотелиальные клетки-предшественницы. 11. Построение ткани облегчается за счет вазодилатации



Рис. 2.14. Б. Пролиферация. В дополнение к ярко-красным грануляциям видны результаты деятельности миофибробластов: стягивание и эпителизация по краям раны. Верхний край раны со стороны раневой поверхности окружен валиком из стареющих клеток — такой феномен называют эпиполией



Рис. 2.15. Ангиогенез. Ангиогенез — это процесс образования новых кровеносных сосудов. На схеме показано, что ангиогенез начинается сразу после повреждения и протекает в строгой последовательности. В процессе ангиогенеза происходят стимуляция экстравазации и миграции клеток через разрывы в эндотелии, а затем формирование эндотелиоцитов. Формирование эндотелиальных трубочек с просветом служит основой для построения базальной мембраны и созревания капилляров. В процессе заживления ран ангиогенез обеспечивает поступление питательных веществ и удаление продуктов жизнедеятельности клеток

Острая фаза гемостаза и воспаления стихает
Образование каркаса (скаффолда) для построения ткани
в следующей последовательности:

- Ангиогенез
- Фиброплазия
- Образование матрикса
- Эпителизация

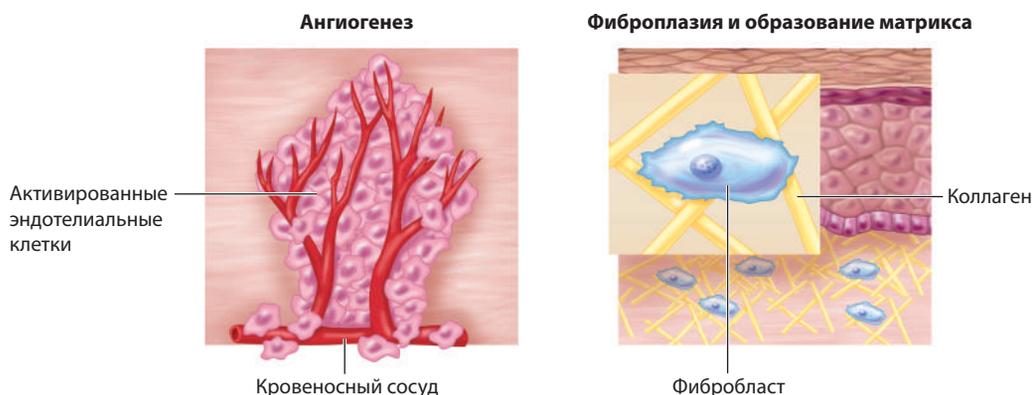


Рис. 2.16. Проплиферация. Проплиферация состоит из четырех крупных процессов: ангиогенеза, фиброплазии, накопления матрикса и эпителизации

- **Клеточные сигналы** координируют процессы заживления с помощью цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также регуляции доступности рецепторов на клетках-мишенях. Система работает за счет связывания химических медиаторов с рецепторами на поверхности клеток. Присоединение медиатора (например, цитокина, хемокина, фактора роста или интерлейкина) активирует или подавляет в клетке-мишени транскрипцию ДНК и трансляцию белков, необходимых для выполнения клеткой определенных задач. К таким задачам относят:
 - ✦ синтез дополнительных медиаторов;
 - ✦ изменения фенотипа и функций;
 - ✦ прикрепление к расположенным рядом с клеткой участкам ВКМ.
 Клеточные сигналы обеспечивают сообщение клеток не только с клетками (клетка-клетка), но и с раневым матриксом (клетка-матрикс) [56].
- К **клиническим проявлениям** относят как местные симптомы, наблюдаемые рядом с раной (боль, покраснение и отек), так и системные (лихорадка, озноб, тахикардия, боль).

Цитокины — небольшие белки или гликопротеины, которые выделяются множеством различных клеток и изменяют функции клеток-мишеней. Мишенями для цитокинов/интерлейкинов могут быть как сами выделяющие клетки (аутокринная регуляция), так и соседние (юкстакринная регуляция). Цитокины могут иметь провоспалительные или противовоспалительные свойства.

Интерлейкины — группа цитокинов, впервые обнаруженных как продукт лейкоцитов [1]. Термин «интерлейкин» происходит от приставки *inter-*, обозначающей взаимосвязь, и *-leukin*, так как лейкоциты выделяют большое количество интерлейкинов, также являясь их мишенью. Такое название можно

считать пережитком прошлого, в связи с тем, что на данный момент уже известно, что интерлейкины выделяют множество различных клеток организма. Работа иммунной системы зависит от большого количества интерлейкинов. Большинство интерлейкинов синтезирует CD4+ Т-хелперы, а также моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки [3].

Важные для заживления ран цитокины перечислены в табл. 2.3. Среди указанных цитокинов провоспалительными служат TNF- α , IL-1, 2, 6, 8, INF- γ . IL-4 и 10 в основном считают противовоспалительными. Экспрессия рецепторов на клетках-мишенях

также может стимулироваться и подавляться. Все клеточные сигналы и их сложные взаимодействия могут усиливать, подавлять или полностью менять функции клеток, а конечная цель всех этих процессов — заживление раны и восстановление функций поврежденной ткани.

Факторы роста — это растворимые полипептиды, продуцируемые как в здоровых, так и поврежденных тканях, которые стимулируют миграцию, пролиферацию и изменения функций клеток. Они чрезвычайно активны даже в наномолярных концентрациях. Факторы роста связываются со специфическими

Таблица 2.3. Основные источники и функции интерлейкинов и цитокинов

Интерлейкины и цитокины			
• Какие клетки их продуцируют? • Основные функции			
Интерлейкины	Основной источник	Основная функция	Комментарии
IL-1 α и 1 β	Эпителиальные клетки, фибробласты, тромбоциты, макрофаги и другие антигенпредставляющие клетки	Дополнительная стимуляция антигенпредставляющих клеток и Т-лимфоцитов, воспаление и лихорадка, гемопоэз	Реакция острой фазы
IL-2	Активированные Т-хелперы 1 и NK-клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Пролиферация В-клеток и активированных Т-клеток, функционирование NK-клеток. • Регуляция деятельности лейкоцитов 	
IL-4	Т-хелперы 2 и тучные клетки, базофилы	<ul style="list-style-type: none"> • Пролиферация В-клеток, рост и функционирование эозинофилов и тучных клеток, экспрессия IgE и MHC II на В-клетках, снижение продукции монокинов. • Дифференцировка Т-хелперов 0 в Т-хелперы 2, выделяющие IL-4. • Стимулирует дифференцировку макрофагов 0 в M2. Репаративные макрофаги M2 в сочетании с секрецией IL-10 и TGF-β уменьшают воспаление 	
IL-6	Активированные Т-хелперы 2, антигенпредставляющие клетки, адипоциты, макрофаги, гепатоциты, полиморфно-ядерные нейтрофилы и фибробласты	<ul style="list-style-type: none"> • Реакция острой фазы, пролиферация В-клеток, тромбопоэз. • Синергическое действие с IL-1β и TNF на Т-клетки. • \uparrow продукции нейтрофилов в костном мозге 	<ul style="list-style-type: none"> • Про- и противовоспалительное действие. • Считают миокином — синтез происходит при повторяющемся сокращении мышечных волокон
IL-8	Макрофаги, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты и другие соматические клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Хемоаттрактант для нейтрофилов и Т-клеток. • Индуцирует фагоцитоз. Может продуцироваться любыми клетками системы врожденного иммунитета, содержащими толл-подобные рецепторы. Как правило, такими клетками служат макрофаги, которые первыми встречаются с патогенами. • Стимулирует ангиогенез 	Способен проникать сквозь гематоэнцефалический барьер
IL-10	Активированные Т-хелперы 2, CD8+, Т- и В-клетки, макрофаги, моноциты и тучные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Подавляет продукцию цитокинов, стимулирует пролиферацию В-клеток и продукцию иммуноглобулинов, улучшает выживаемость последних. • Подавляет клеточный иммунитет и рост тучных клеток. • Подавляет экспрессию рецепторов MHC II 	<ul style="list-style-type: none"> • Противовоспалительный. • Известен также как ингибитор синтеза цитокинов. • Подавляет продукцию TNF-α, IL-1 и 6, а также активацию полиморфноядерных лейкоцитов
IL-12	В-клетки, Т-клетки, макрофаги, дендритные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Пролиферация NK-клеток. • \uparrow цитотоксической активности NK-клеток. • Т-хелперы 0 \rightarrow Т-хелперы 1. • Продукция INF-γ, стимуляция клеточного иммунитета. • Подавление ангиогенеза за счет \uparrow продукции INF-γ 	Две разные белковые цепочки, формирующие три димера: AA, AB и BB

Интерлейкины и цитокины			
• Какие клетки продуцируют? • Основные функции			
Интерлейкины	Основной источник	Основная функция	Комментарии
IL-13	T-хелперы 2, B-клетки, макрофаги	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует рост и пролиферацию B-клеток, подавляет продукцию воспалительных цитокинов макрофагами. • Индуцирует матриксные металлопротеиназы. • Индуцирует секрецию IgE активированными B-клетками 	
IL-18	Макрофаги	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает активность NK-клеток и продукцию INF-γ. • Стимулирует клеточный иммунитет. • Стимулирует выделение INF-γ NK-клетками и T-лимфоцитами 	<ul style="list-style-type: none"> • Провоспалительный. • Индуктор INF-γ
Интерфероны			
Интерфероны α , β , γ	Макрофаги, нейтрофилы	Противовирусное действие, индукция MHC I на всех соматических клетках, активация NK-клеток и макрофагов	
INF- γ	Активированные T-хелперы 1 и NK-клетки, цитотоксические T-клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Индуцирует экспрессию MHC I на всех соматических клетках, экспрессию MHC II на антигенпредставляющих и соматических клетках, активирует макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, стимулирует клеточный иммунитет, противовирусное действие. • Активирует индуцибельную NO-синтазу. • \uparrow продукции IgG2g, IgG3 активированными плазматическими B-клетками. • \uparrow экспрессии MHC I и MHC II антигенпредставляющими клетками. • Облегчает адгезию при миграции лейкоцитов. • Замедляет синтез коллагена и его перекрестное связывание, стимулирует коллагеназы 	<ul style="list-style-type: none"> • Известен также как фактор активации макрофагов. • Чрезвычайно важен как для врожденного, так и для приобретенного иммунитета. • Противовирусный. • INF-γ связывается с гликозаминогликаном гепарансульфатом на поверхности клеток, что замедляет их биологическую активность в целом
Адипоцитокины			
C-реактивный белок (CRP)	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатоциты, адипоциты. • Синтезируется в печени в ответ на выделяемые макрофагами и адипоцитами факторы (например, IL-6) 	<ul style="list-style-type: none"> • CRP — это кальций-зависимый лиганд-связывающий белок, который облегчает взаимодействие комплемента с инородными клетками и поврежденными клетками организма-хозяина. • Усиливает фагоцитарную активность макрофагов. • Регулирует функции эндотелиальных клеток, индуцируя экспрессию молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1). • Подавляет синтез NO, снижая экспрессию NO-синтазы. • Уровень CRP регулирует IL-6 	Первый обнаруженный образ-распознающий рецептор. Белок острой фазы. Физиологическая роль — связывает фосфорилилин, имеющийся на поверхности мертвых или умирающих клеток, а также некоторых видов бактерий, активируя комплемент через комплекс C1Q и, следовательно, фагоцитоз. Фагоцитоз опсонизированных частиц усиливает ранний ответ врожденной иммунной системы
Простагландин	Лейкоциты и макрофаги	<ul style="list-style-type: none"> • Вызывает сокращение или расслабление гладкой мускулатуры сосудов. • Действует на тромбоциты, эндотелий и тучные клетки. • Вызывает агрегацию и дезагрегацию тромбоцитов. • Регулирует активность медиаторов воспаления. • Контролирует рост клеток. • Действует на центр терморегуляции в таламусе, вызывая лихорадку. • Ферментативный путь превращения арахидоновой кислоты в простагландин активен в лейкоцитах и макрофагах 	<ul style="list-style-type: none"> • Простагландины чрезвычайно активны, но обладают коротким периодом полувыведения. • Осуществляют только аутокринную (действуют на ту же клетку, в которой были синтезированы) и паракринную (действуют на соседние клетки) регуляцию

рецепторами на поверхности клеток и могут стимулировать транскрипцию ДНК или регулировать вхождение клетки в клеточный цикл (митоз). Важные для заживления ран факторы роста приведены в табл. 2.4.

Сообщение между клеткой и матриксом протекает особенно активно во время очищения полости раны и ангиогенеза. Неструктурные регуляторные белки ВКМ ослабляют связи между матриксом и клетками, что приводит к образованию более подвижной среды и облегчает миграцию клеток. Сразу после повреждения, а также в пролиферативную фазу и фазу ремоделирования раневой матрикс расщепляется протеиназами — как активаторами плазминогена, так и матриксными металлопротеиназами. Такие изменения необходимы для направленной миграции эндотелиальных клеток во время ангиогенеза.

Для понимания сложных взаимодействий клеток и ВКМ необходимо знать каждый из компонентов последнего: образующие волокна структурные белки, гидратированный гель и адгезивные гликопротеины.

• К **структурным белкам** относят коллаген и эластин, придающие ткани прочность на растяжение и упругость.

- **Гидратированный гель**, состоящий из протеогликанов и гиалуроновой кислоты, смазывает структуры ВКМ и делает его эластичным.
- **Адгезивные гликопротеины** соединяют компоненты ВКМ с клетками и между собой.

Основные составляющие ВКМ приведены на рис. 2.17.

Коллаген — это один из двух структурных белков внеклеточного матрикса, который состоит из трех отдельных полипептидных цепей, закрученных в спираль (рис. 2.18). К настоящему времени выделено около 50 разновидностей коллагена. Некоторые виды коллагена (например, I, II, III, V) путем перекрестного соединения тройных спиралей образуют фибриллы и составляют большую часть соединительной ткани в заживающих ранах, в частности в рубцах. В основе перекрестного соединения спиралей лежит ковалентная связь. Для ее образования необходимы фермент лизилоксидаза и витамин С. Важную роль в заживлении ран играют следующие виды коллагена:

- I типа — для кожи и костей;
- IV типа — для базальной мембраны;
- VIII типа — для соединения дермы и эпидермиса.

Таблица 2.4. Источники и функции факторов роста, участвующих в заживлении ран

Факторы роста	Источник	Функции
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	Тромбоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты	<ul style="list-style-type: none"> • Хемоаттрактант и активатор полиморфно-ядерных нейтрофилов, макрофагов, фибробластов. • Митоген для фибробластов и эндотелиальных клеток. • Стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ, фибронектина и гиалуроновой кислоты. • Стимулирует ангиогенез и сокращение ран; ремоделирование
Трансформирующий фактор роста β — TGF- β (изоформы — $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$)	Тромбоциты, Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты и фибробласты	<ul style="list-style-type: none"> • Хемоаттрактант для полиморфно-ядерных нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и фибробластов. • Стимулирует синтез тканевых ингибиторов металлопротеиназ, миграцию кератиноцитов, ангиогенез и фиброплазию. • Ингибирует синтез матриксных металлопротеиназ и пролиферацию кератиноцитов. • Индуцирует синтез TGF-β
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Тромбоциты, макрофаги	<ul style="list-style-type: none"> • Митоген для кератиноцитов и фибробластов. • Стимулирует миграцию кератиноцитов
Трансформирующий фактор роста α (TGF- α)	Макрофаги, Т-лимфоциты, кератиноциты	Те же, что у EGF
Семейство факторов роста фибробластов 1 и 2 (FGF ¹)	Макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты	<ul style="list-style-type: none"> • Хемоаттрактант фибробластов. • Митоген для фибробластов и кератиноцитов. • Стимулирует миграцию кератиноцитов, ангиогенез, сокращение ран и отложение матрикса
Фактор роста кератиноцитов — KFG (также известен как FGF-7)	Фибробласты	Стимулирует миграцию кератиноцитов, пролиферацию и дифференцировку
Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)	Макрофаги, фибробласты	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует синтез сульфатированных протеогликанов и коллагена, а также миграцию кератиноцитов и пролиферацию фибробластов. • Эндокринные эффекты совпадают с эффектами гормона роста
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	Кератиноциты	Повышает проницаемость сосудов; митоген для эндотелиальных клеток

¹ FGF — Fibroblast Growth Factor. — Примеч. ред.

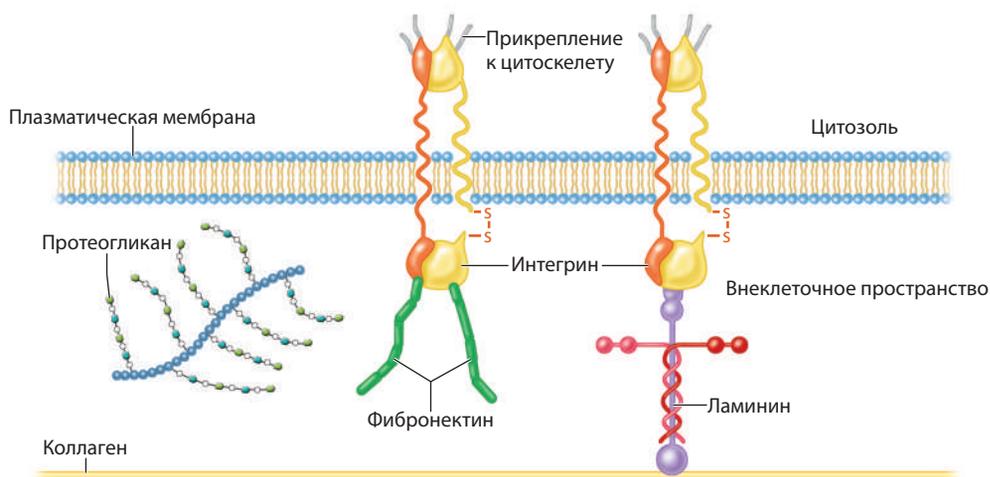


Рис. 2.17. Внеклеточный матрикс. Внеклеточный матрикс имеет сложное строение и принимает непосредственное участие в заживлении ран, влияя на активацию факторов роста, клеточные сигналы и сообщение клетка-матрикс. На рисунке изображены связи между гликопротеинами, интегринами и протеогликанами, образующими внеклеточный матрикс, который, в свою очередь, играет роль каркаса, или скаффолда, для построения организмом новых тканей

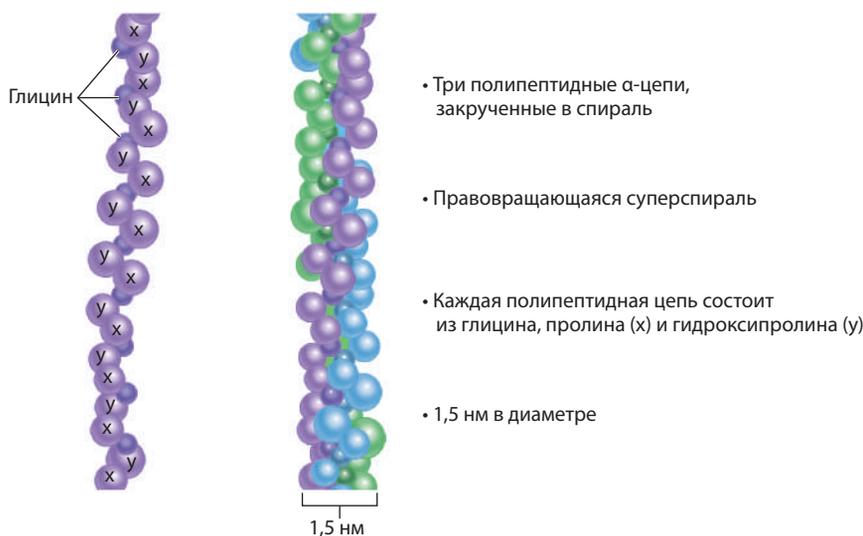


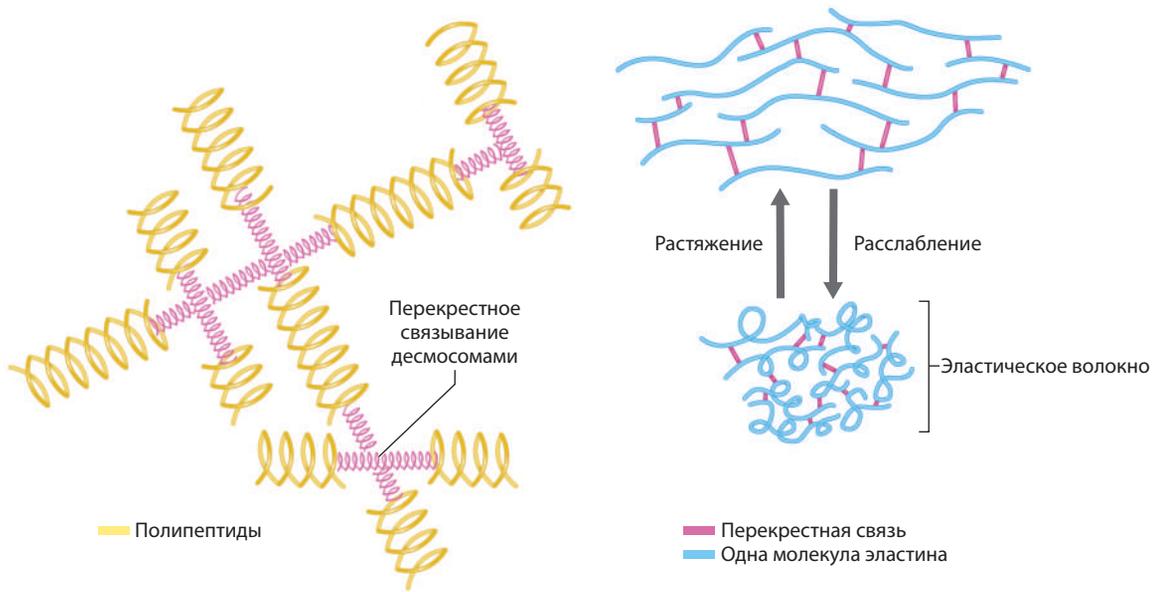
Рис. 2.18. Тройная спираль коллагена. На рисунке схематически изображено строение тройной правовращающейся суперспирали коллагена. Такие суперспирали образуются в зрелом коллагене из полипептидных цепочек, содержащих глицин, пролин (x) и гидроксипролин (y). Диаметр спирали составляет примерно 1,5 нм. В некоторых видах коллагена (например, II типа) тройная спираль состоит из одинаковых α-цепей, а в других (например, I типа) — из разных. Некоторые виды коллагена (например, I, II, III, V типов) путем перекрестного соединения тройных спиралей образуют фибриллы. Они составляют большую часть соединительной ткани в заживающих ранах, в частности в рубцах. В основе перекрестного соединения спиралей лежит ковалентная связь. Для ее образования необходимы фермент лизилоксидаза и витамин С. В настоящее время выделено около 50 разновидностей коллагена

Эластин в основном содержится в коже, крупных сосудах, связках и матке. Морфологически эластин состоит из ядра, расположенного по центру и окруженного сеткой из гликопротеина фибриллина. Фибриллин выделяется фибробластами во ВКМ, где собирается в нерастворимые микрофибриллы и служит платформой для построения эластина. Строение и принцип действия (способность к растяжению и возвращению в исходное состояние) эластина изображены на рис. 2.19.

Протеогликаны образуют сжимаемый сильно гидратированный гель, который смазывает структуры ВКМ и делает его эластичным (например, в коже, хрящах и суставах). Протеогликаны состоят

из гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Гликозаминогликаны, в свою очередь, представляют собой длинные полисахаридные цепи, например гепарансульфат и дерматансульфат. Гиалуроновая кислота связывает воду и образует очень вязкий желатиноподобный матрикс. Протеогликаны обеспечивают сжимаемость ВКМ и запасают попадающие в него факторы роста. Протеогликаны также служат важным компонентом клеточных мембран и принимают участие в пролиферации, миграции и адгезии клеток. Примеры, а также схематичное строение протеогликанов представлены на рис. 2.20.

Адгезивные гликопротеины — это составляющие внеклеточного матрикса, отвечающие за его прикреп-



Структура эластина

- Центральное ядро эластина
- Сетка из гликопротеина фибриллина
- Перекрестные связи десмозином и изодесмозином

Функция эластина

Рис. 2.19. Строение и функции эластина. Структура эластина меняется под действием механической силы, растягиваясь и возвращаясь в исходную форму. Морфологически эластин состоит из центрального ядра, окруженного сеткой из гликопротеина фибриллина

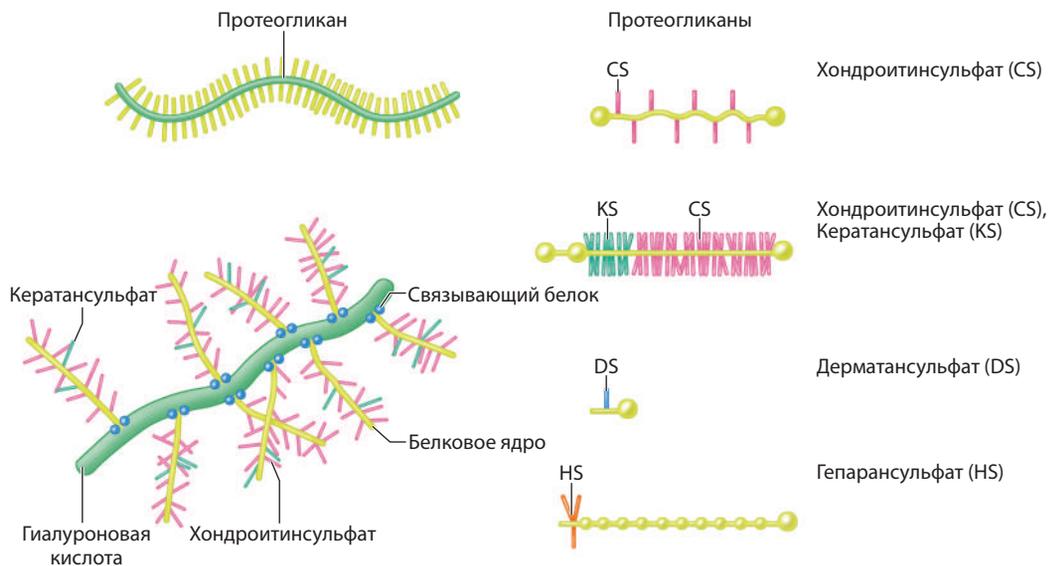


Рис. 2.20. Строение протеогликана. Протеогликаны имеют перистую форму и представляют собой разнородную группу, в которой их разделяют на подвиды. Протеогликаны образуют сжимаемый сильно гидратированный гель, который смазывает структуры внеклеточного матрикса и делает его эластичным (например, в хрящах и суставах). Протеогликаны состоят из гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Гликозаминогликаны, в свою очередь, представляют собой длинные полисахаридные цепи, например гепарансульфат и дерматансульфат. Гиалуроновая кислота связывает воду и образует очень вязкий желатиноподобный матрикс. Протеогликаны обеспечивают сжимаемость внеклеточного матрикса и запасают попадающие в него факторы роста. Протеогликаны также служат важным компонентом клеточных мембран и принимают участие в пролиферации, миграции и адгезии клеток

пление к различным структурам, соединяющиеся с расположенными на мембранах клеток молекулами клеточной адгезии. К адгезивным гликопротеинам относят фибронектин и ламинин, а к молекулам клеточной адгезии — иммуноглобулины, селектин, кадгерин и интегрины. За счет присоединения коллагена и соединения с плазматическими мембрана-

ми необходимыми для восстановления ткани клеток ламинин и фибронектин придают новообразованной ткани прочность и функциональность. Они ориентируют ее элементы в пространстве и создают для них подвижный каркас. На рисунке 2.21 изображены молекулы клеточной адгезии, необходимые для поддержания структуры и функции ВКМ.

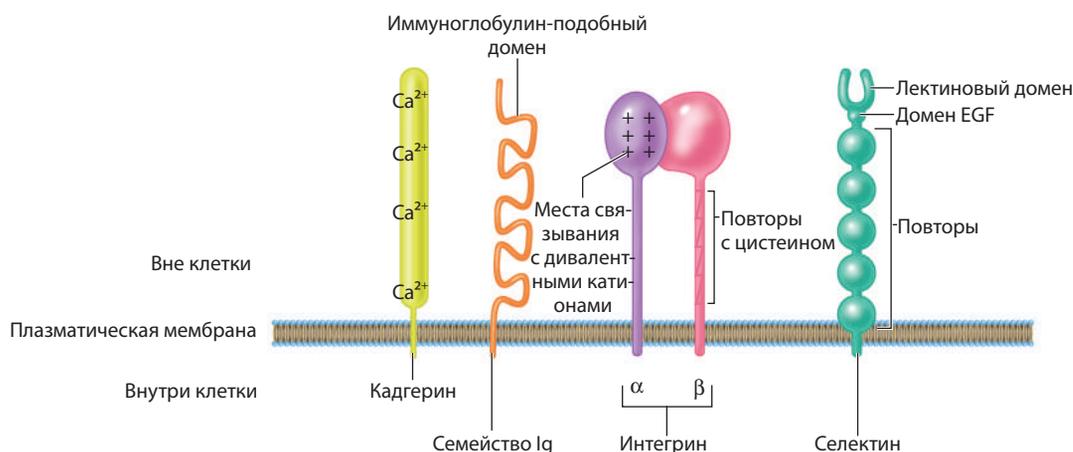


Рис. 2.21. Молекулы клеточной адгезии. Адгезивные гликопротеины — одни из основных компонентов внеклеточного матрикса. На рисунке изображено их прикрепление к цитоскелету с помощью молекул клеточной адгезии

2.3. ФАЗЫ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОСТРЫХ РАН

На первый взгляд процесс заживления ран выглядит очень просто [57–59]. В организме человека предусмотрены возможности для заживления, частичного восстановления, а иногда и полной регенерации утраченной ткани. Несмотря на то, что заживление ран представляет собой цепочку чрезвычайно сложных и согласованных событий, в нормальных условиях оно происходит быстро, а сами процессы протекают изящно и эффективно. Описанные ниже фазы заживления характеризуются определенными сосудистыми и клеточными событиями и сигналами, а также клинической картиной.

Гемостаз — образование тромба

При остром повреждении сначала происходит сужение мелких кровеносных сосудов, предотвращающее дальнейшую кровопотерю и повреждение тканей (рис. 2.22). Активированные тромбоциты прикрепляются к эндотелию и выделяют аденозинди-

фосфат (АДФ), который способствует их агрегации и образованию тромба. Тромб формируется из различных клеток, в том числе эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, и укрепляется волокнами фибрина (рис. 2.23, 2.24) [17].

Тромбоциты выделяют альфа-гранулы, содержащие тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тромбоцитарный фактор IV и трансформирующий фактор роста β (TGF- β). Из содержащихся в тромбоцитах плотных телец выделяются vasoактивные амины — гистамин и серотонин. PDGF служит хемоаттрактантом для фибробластов и в сочетании с TGF- β стимулирует их митотическую активность, увеличивая количество фибробластов около раны [60]. Процессы коагуляции завершаются после расщепления фибриногена до фибрина, который служит подвижным решетчатым каркасом для клеток, участвующих в фазе воспаления, а также других клеток и белков, инфильтрирующих область раны (табл. 2.5) [3, 10, 61]. Клиническое значение тромба в ране, особенно в ране с поражением всей толщи кожи, — остановка кровотечения. Иногда в эту фазу возможно выделение богатого белком экссудата.

Таблица 2.5. Связывание и активация тромбоцитов

<p>Связывание тромбоцитов</p> <p>Конформационные изменения тромбоцитов</p> <p>Активация тромбоцитов</p> <p>Высвобождение биологически активных белков</p> <p>α-Гранулы тромбоцитов</p>	<p>Секрет α-гранул тромбоцитов содержит следующие факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тромбоцитарный фактор роста; • трансформирующий фактор роста; • инсулиноподобный фактор роста; • фибронектин; • фибриноген; • тромбоспондин; • фактор фон Виллебранда
--	--

Плотные тельца тромбоцитов содержат vasoактивные амины, например серотонин, который расширяет сосуды и увеличивает их проницаемость

Последовательность событий при активации тромбоцитов, а также эффекты, обусловленные выделением веществ из α -гранул тромбоцитов, описаны в хронологическом порядке. Плотные тельца тромбоцитов содержат vasoактивные амины, например серотонин, который расширяет сосуды и увеличивает их проницаемость. Связывание и активация тромбоцитов приводят к формированию стабильного тромба или коагулята [3, 19, 20]

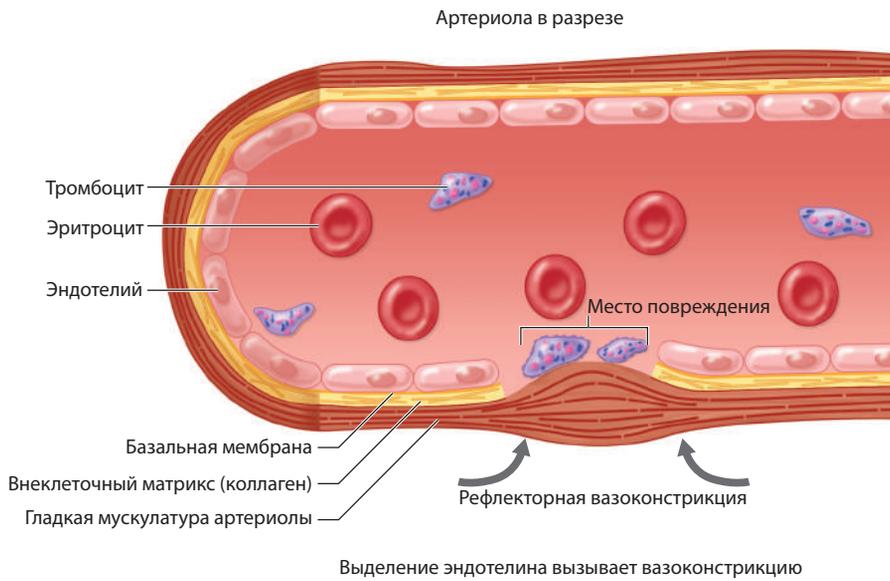


Рис. 2.22. Вазоконстрикция. На рисунке изображен разрез артериолы во время вазоконстрикции. Рефлекторная вазоконстрикция — первичный ответ на повреждение, а отсутствие эндотелия стимулирует адгезию тромбоцитов

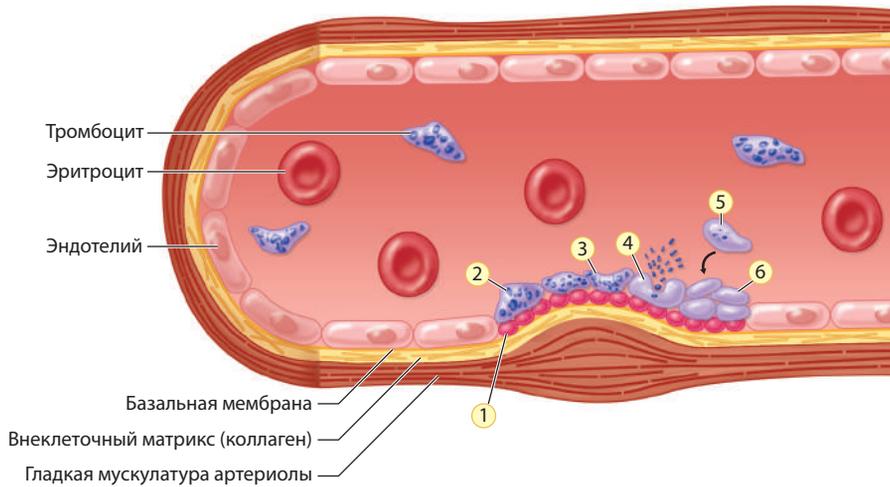


Рис. 2.23. Первичный гемостаз. Во время первичного гемостаза происходят следующие события: 1 — молекулы адгезии экспрессируются и связывают тромбоциты; 2, 3 — тромбоциты прикрепляются к обнаженной базальной мембране; 4 — происходит высвобождение АДФ из гранул; 5 — тромбоциты продолжают привлекаться в очаг; 6 — агрегация тромбоцитов с фибрином приводит к образованию гемостатической пробки

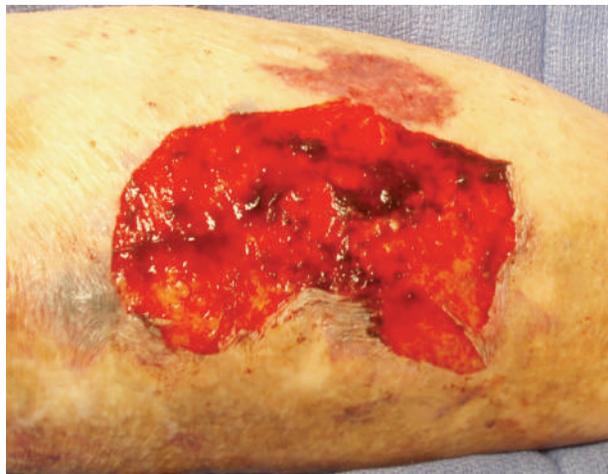


Рис. 2.24. Устойчивые фибриновые сгустки. Темно-красные сгустки фибрина на поверхности раны предотвращают дальнейшее кровотечение и повреждение ткани

Воспаление

Клинически воспаление проявляется покраснением (*rubor*), отеком (*tumor*), увеличением температуры (*calor*) и болью (*dolor*). Эти признаки, а также механизмы их возникновения описаны далее в тексте, рисунках и таблицах. На клеточном уровне ответ иммунной системы в различные фазы заживления характеризуется согласованным появлением и исчезновением определенных клеток в ране, а также их стимуляцией и подавлением, что представлено на рис. 2.25. Важные изменения, служащие пусковым механизмом воспаления, а также причиной его клинических проявлений, приведены в табл. 2.6.

Таблица 2.6. Воспаление. Обзор пусковых механизмов

- **Повышение сосудистой проницаемости обусловлено:**
 - ✦ образованием разрывов в эндотелии венул;
 - ✦ прямым повреждением эндотелия;
 - ✦ отсроченным повреждением капилляров;
 - ✦ повреждением эндотелия лейкоцитами;
 - ✦ активным трансцитозом и выходом жидкости из новообразованных сосудов
- **Сочетание сильной вазодилатации и повышенной проницаемости вызывает клиническую картину воспаления:**
 - ✦ *rubor* (покраснение);
 - ✦ *tumor* (отек);
 - ✦ *calor* (повышение температуры);
 - ✦ *dolor* (боль)

Сдерживание и уничтожение патогенов

В течение первых 6–8 ч после повреждения в рану мигрируют полиморфно-ядерные нейтрофилы. Их миграция и экстравазация из прилежащих неповрежденных сосудов в межклеточное пространство облегчается за счет TGF- β (выделяется тромбоцитами). Полиморфно-ядерные нейтрофилы представляют собой фагоциты, которые очищают полость раны от некротических масс и патогенов. Наибольшее их количество в ране наблюдают в период 24–48 ч после повреждения. Через 72 ч после повреждения их количество значительно снижается, а рану начинают инфильтрировать макрофаги [52, 62, 63]. На рисунке 2.26 приведены факторы, стимулирующие адгезию и миграцию нейтрофилов и представляющие собой сочетание клеточных сигналов, цитокинов, хемокинов и протеаз. Функции полиморфно-ядерных нейтрофилов и клеточные события, происходящие во время заживления, представлены в табл. 2.7.

Тучные клетки активируются антителами и быстро переходят из кровотока в место повреждения. После активации они становятся «липкими» и прикрепляются к эндотелию (рис. 2.27). Тучные клетки способны влиять на среду в ране с помощью дегрануляции либо за счет продуктов, которые они синтезируют. Гистамин, высвобождаемый при дегрануляции, повышает проницаемость эндотелиальных клеток, облегчая экстравазацию полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов. Все продукты тучных клеток можно разделить на три группы: простагландины, тромбосаны и лейкотриены [3].

Фаза Клетка	Повреждение	Гемостаз	Воспаление – Раннее	Воспаление – Позднее	Деградация	Пролиферация, образование грануляций, эпителизация, стягивание	Ремоделирование	Дифференцировка – Зажившая рана
Время после повреждения	Сразу же	5–10 мин	12–24 ч	24 ч	2–4 дня	3–4 дня; длится 15–16 дней	~21 день	24–42 дня
Макрофаг								
Дендритная клетка	Сторожевая							
γδТ-клетка	Сторожевая							
NK-клетка								
CD4+ регуляторная		Появление...				Исчезновение...		
В-клетка		Появление...	Выделяются антитела – поражают цель на расстоянии		Исчезновение...			
CD8+ Т-клетка	Сразу после				Исчезновение...			
Macrophage		Миграция	Увеличение числа				Ремоделирование, очищение раны	
Нейтрофил	Сторожевая	Увеличение числа				Исчезновение...		
Кератиноцит								
Фибробласт								

Рис. 2.25. Направления миграции клеток во время заживления раны. Появление и исчезновение ключевых клеток в очаге поражения (вертикальная ось) связано с фазами заживления (горизонтальная ось)

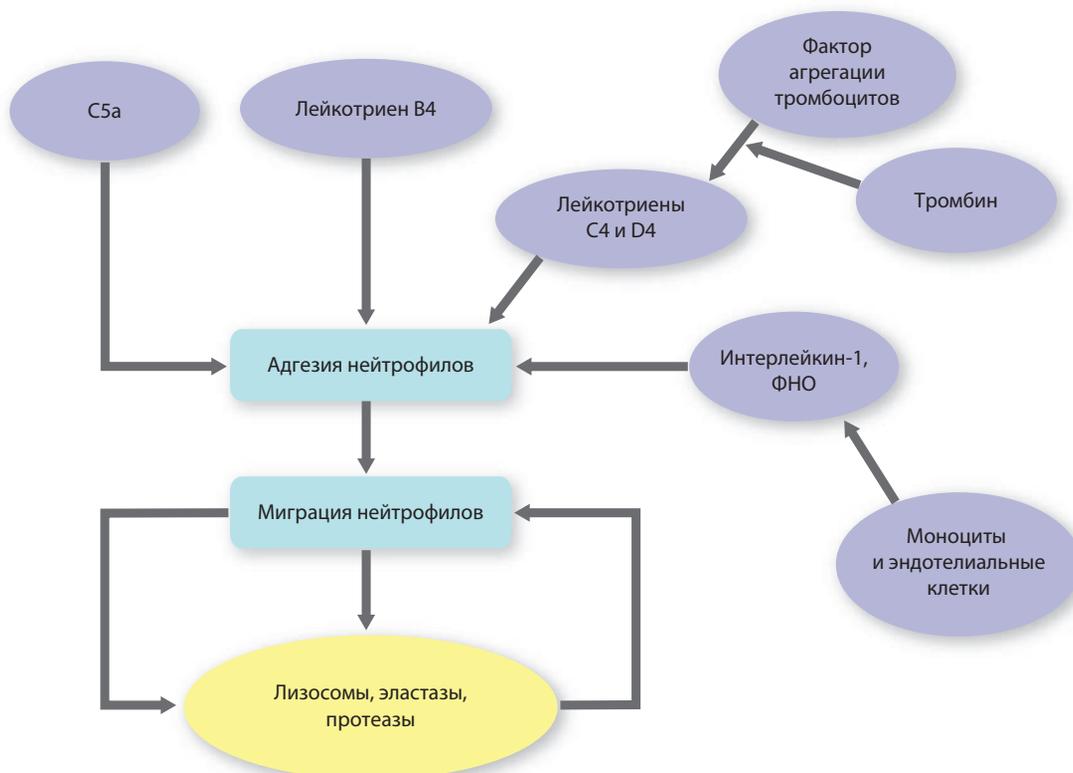


Рис. 2.26. Факторы, влияющие на миграцию и адгезию нейтрофилов. На рисунке изображено сочетание факторов, необходимое для экстравазации, миграции и адгезии нейтрофилов в очаге поражения и за его пределами

Таблица 2.7. Полиморфно-ядерные клетки в заживлении ран

- Наличие полиморфно-ядерных нейтрофилов не обязательно для заживления ран:
 - ✦ осуществлять фагоцитоз и защищать организм от микроорганизмов могут макрофаги;
 - ✦ стерильные разрезы в норме заживают без привлечения полиморфно-ядерных нейтрофилов.
- Первые клетки, которые инфильтрируют область раны, в максимальном количестве наблюдают через 24–48 ч.
- Миграцию нейтрофилов стимулируют:
 - ✦ повышенная проницаемость сосудов;
 - ✦ местное выделение простагландинов.
- Полиморфно-ядерные нейтрофилы служат:
 - ✦ основным источником цитокинов, особенно TNF- α , в ранней фазе воспаления;
 - ✦ источниками протеаз, например коллагеназ.
- После активации нейтрофилы поглощают:
 - ✦ некротические массы;
 - ✦ инородные вещества;
 - ✦ бактерии.
- При загрязнении раны или развитии вторичной инфекции постоянная активация системы комплемента и других путей позволяет поддерживать концентрацию хемоаттрактантов в очаге.
- Происходит постоянный приток полиморфно-ядерных нейтрофилов в рану.
- После очищения раны от патогенов их миграция прекращается.
- Полиморфно-ядерные нейтрофилы живут не более 24 ч.
- После стимуляции нейтрофилы выделяют свободные радикалы кислорода:
 - ✦ источником электронов служит НАДФН*;
 - ✦ электроны переносятся через мембраны в лизосомы, где образуются супероксид анион (O_2^-) и гидроксильная группа (OH^-).
- Супероксид анион (O_2^-) и гидроксильная группа (OH^-) — очень активные свободные радикалы:
 - ✦ бактерицидное действие;
 - ✦ токсичны для нейтрофилов;
 - ✦ токсичны для окружающих жизнеспособных тканей



* НАДФН — восстановленная форма НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфата.

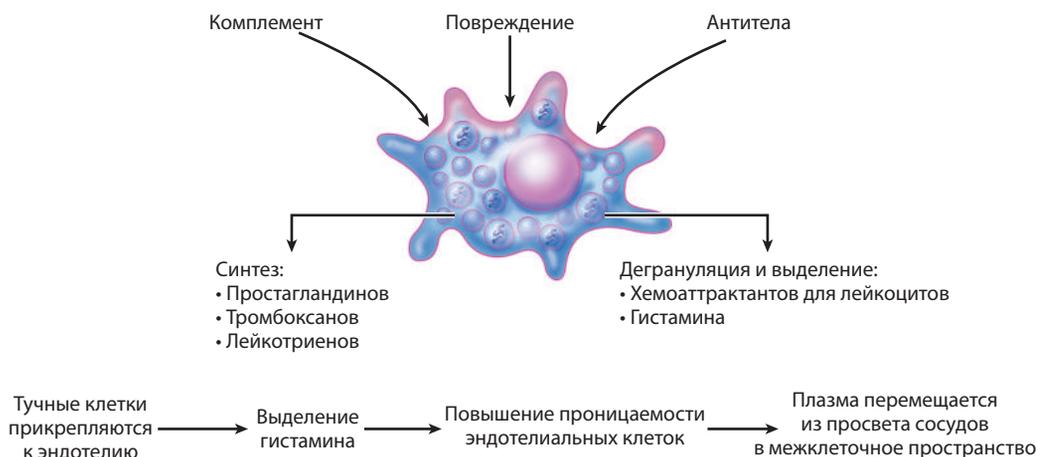


Рис. 2.27. Строение и функции тучной клетки. Тучные клетки наряду с полиморфно-ядерными нейтрофилами представляют собой клетки раннего иммунного ответа и при активации могут (1) синтезировать простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, либо (2) может произойти дегрануляция с высвобождением гистамина и хемоаттрактантов для лейкоцитов. В результате повышается проницаемость эндотелиоцитов, что облегчает проникновение клеток и плазмы из сосудов в межклеточное пространство

Нейтрофилы играют важную роль в процессах заживления, так как рано начинают фагоцитировать патогены, а их апоптоз привлекает в рану макрофаги. Нейтрофилы также создают нейтрофильные внеклеточные ловушки, состоящие из ДНК и конденсированного хроматина. Потенциально опасные микроорганизмы липнут на такие ловушки, как мухи на клейкую ленту, и становятся легкодоступными для фагоцитоза соседними нейтрофилами и макрофагами [45].

Очищение полости раны

Аутолитическое очищение полости раны начинается сразу после повреждения; некротические

массы при этом расщепляются и удаляются ферментами и ответственными за это клетками (нейтрофилами, макрофагами, тучными клетками) [36, 64]. Определенные ферменты, например протеиназы и коллагеназы, разрушают ВКМ и пораженную ткань, освобождая путь миграции в очаг поражения, клеткам, необходимых для заживления [17, 19].

Выделяемый тромбоцитами PDGF служит хемоаттрактантом для моноцитов, вызывает их экстравазацию из прилежащих сосудов и превращение в активированные макрофаги. Они продолжают удалять некротические массы из раны и, главное, запускают сигнальные механизмы, которые в дальнейшем будут регулировать процесс заживления (рис. 2.28) [27,

- Регулируют высвобождение цитокинов
- Стимулируют процесс заживления
- Хемотаксис мигрирующих моноцитов из кровотока (в течение 24–48 ч)
- Специфичные для моноцитов хемоаттрактанты:
 - Бактериальные компоненты и некротические массы (например, липополисахариды бактериальной стенки)
 - Фибронектин
 - Продукты распада комплемента (C5α)
 - Коллаген
 - Тромбин
 - TGF-β
- Активированные макрофаги
 - Выделяют свободные радикалы и цитокины
 - ИЛ-2 (стимулирует высвобождение свободных радикалов и, следовательно, увеличивает бактерицидную активность)
 - ИЛ-2 увеличивает активность свободных радикалов
 - Высвобождают цитокины, регулирующие ангиогенез и фиброплазию

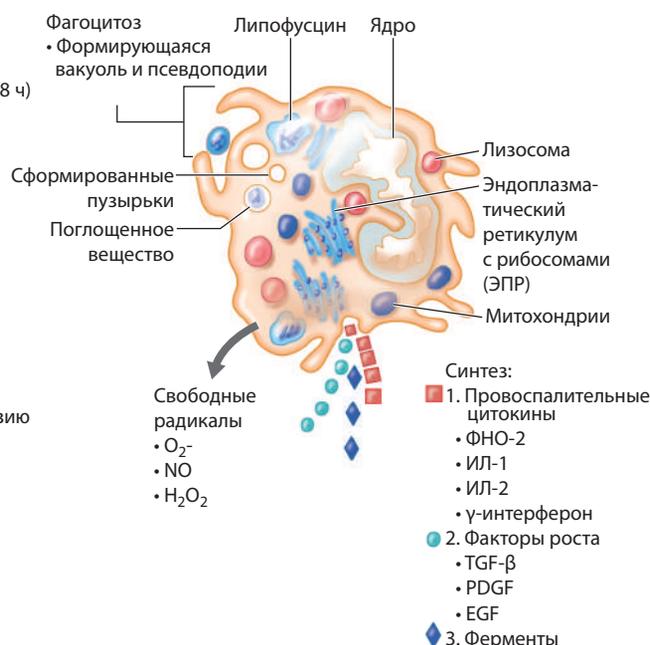


Рис. 2.28. Функции активированных макрофагов. Активированные макрофаги — это производные моноцитов, которые активируются при экспрессии интегринов. В результате этого процесса происходит вызываемая адгезией индукция генов моноцитов, после чего последние превращаются в активированные макрофаги — вырастают псевдоподии, повышается количество фагосом и лизосом, а также появляются фаголизосомы. Основная функция таких макрофагов — фагоцитоз, поэтому они содержат большее количество необходимых для фагоцитоза органелл и выделяют больше провоспалительных цитокинов

60]. Большое количество макрофагов в области раны наблюдают в течение 3–4 дней. Они выделяют различные тканевые факторы роста, цитокины, IL-1, TNF и PDGF [63]. Помимо фагоцитарной активности, макрофаги также регулируют и координируют размножение эндотелиальных клеток и рост новых кровеносных сосудов; оба процесса чрезвычайно важны для дальнейшей миграции и пролиферации клеток [3, 5, 65–67].

Контролируемое разжижение ВКМ в фазу очищения раны происходит до тех пор, пока все поврежденные клетки не будут удалены, а их место не займут клетки, участвующие в восстановлении ткани. Скорость очищения полости раны уменьшается по мере удаления некротических масс, пролиферации клеток и заживления. Провоспалительные цитокины и их функции приведены выше в табл. 2.3 (с выделяющими их клетками) и табл. 2.2 (по фазам заживления).

Ангиогенез (ранний)

Неоангиогенез, как и эпителизация, начинается через несколько часов после повреждения [68]. Кератиноциты из краев раны мигрируют под фибри-

новый тромб и распространяются по раневой поверхности. Активированные фибробласты, привлекаемые TGF- β , мигрируют в очаг повреждения и вместе с макрофагами формируют грануляционную ткань [11, 16, 60, 68, 69]. И макрофаги, и фибробласты выделяют VEGF, а в дополнение к нему фибробласты также выделяют фактор роста соединительной ткани (CTGF), который аутокринно стимулирует их пролиферацию [12, 70]. Для развития новых кровеносных сосудов необходимо разрушить ВКМ и базальную мембрану, что откроет путь для миграции, деления и созревания эндотелиальных клеток. bFGF и VEGF считают главными факторами, регулируемыми ангиогенез [10, 28, 71–74]. Образование новых сосудов — это необходимый для заживления раны процесс, который:

- обеспечивает поступление кислорода и питательных веществ;
- служит для удаления продуктов аутолиза тканей.

На рисунке 2.29 схематично изображены основные этапы ангиогенеза, а на рис. 2.30 — его клинические проявления: покрытая ранними грануляциями и богатая капиллярами раневая поверхность.

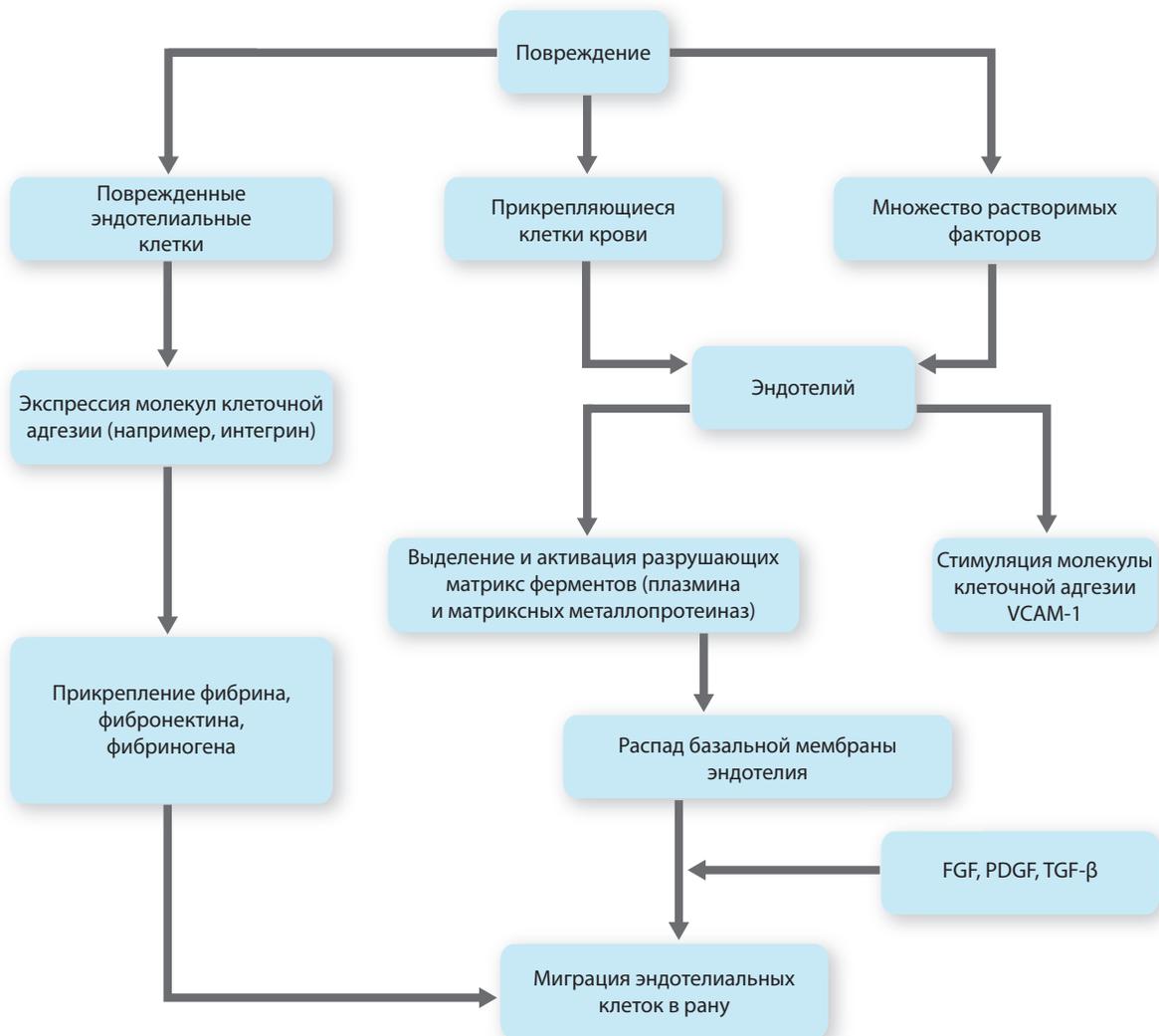


Рис. 2.29. Схема ангиогенеза. Ангиогенез происходит по двум параллельным путям: один — через поврежденные эндотелиальные клетки, а другой — через сам эндотелий



Рис. 2.30. Грануляции на дне раны. При своевременном действии сигнальных механизмов в полости раны образуются здоровые, сочные грануляции, поддерживающие миграцию клеток по краям раны

Пролиферация

Фаза пролиферации включает четыре этапа:

- ангиогенез;
- фиброплазию;
- образование ВКМ;
- эпителизацию [59, 68].

Происходящие в фазу пролиферации процессы схематично представлены на рис. 2.16. Эта фаза характеризуется образованием грануляционной ткани, содержащей большое количество капилляров, макрофаги, фибробласты и свободно расположенных скоплений коллагена, фибронектина и гиалуроновой кислоты.

Ангиогенез

Необходим для поступления питательных веществ и удаления продуктов распада. Несмотря на то, что ангиогенез рассматривают как часть фаз воспаления

и пролиферации, он начинается сразу после повреждения и служит обязательным условием миграции эндотелиальных клеток, из которых и развиваются новые капилляры. Повреждение эндотелия, адгезия клеток из кровотока и множество химических факторов запускают каскад событий, приводящих к ремоделированию ВКМ, которое сопровождается ростом и дифференцировкой эндотелиальных клеток. Образование капиллярной трубки — сложный процесс, включающий взаимодействия клетка-клетка и клетка-матрикс, многие из которых регулируются молекулами адгезии тромбоцитов и эндотелия (PECAM-1) и стимулируется VEGF. Прочность контактам клетка-клетка и клетка-матрикс придает интегрин $\beta 1$. Некоторые новообразованные капилляры дифференцируются в артериолы и венулы, а некоторые подвергаются инволюции и апоптозу, а затем поглощаются макрофагами.

Фиброплазия

Характеризуется наличием специализированных клеток — фибробластов, которые развиваются из покоящихся мезенхимальных клеток, находящихся в соединительной ткани. Схематично этапы фиброплазии представлены на рис. 2.31.

На 5-й день в ране уже присутствуют фибробласты, синтезирующие коллаген I или III типа. В нормальных условиях сначала преобладает коллаген III типа, который позже замещается коллагеном I типа. Синтез коллагена начинается в зернистом эндоплазматическом ретикулуме фибробластов, где гидроксилируются остатки лизина и пролина в молекулах тропоколлагена (предшественника всех типов коллагена). Между тремя цепочками тропоколлагена образуются дисульфидные мостики, формируя тройную левовращающую спираль, — проколлаген. Проколлаген выделяется в межклеточное пространство, и при прохождении через клеточную стенку

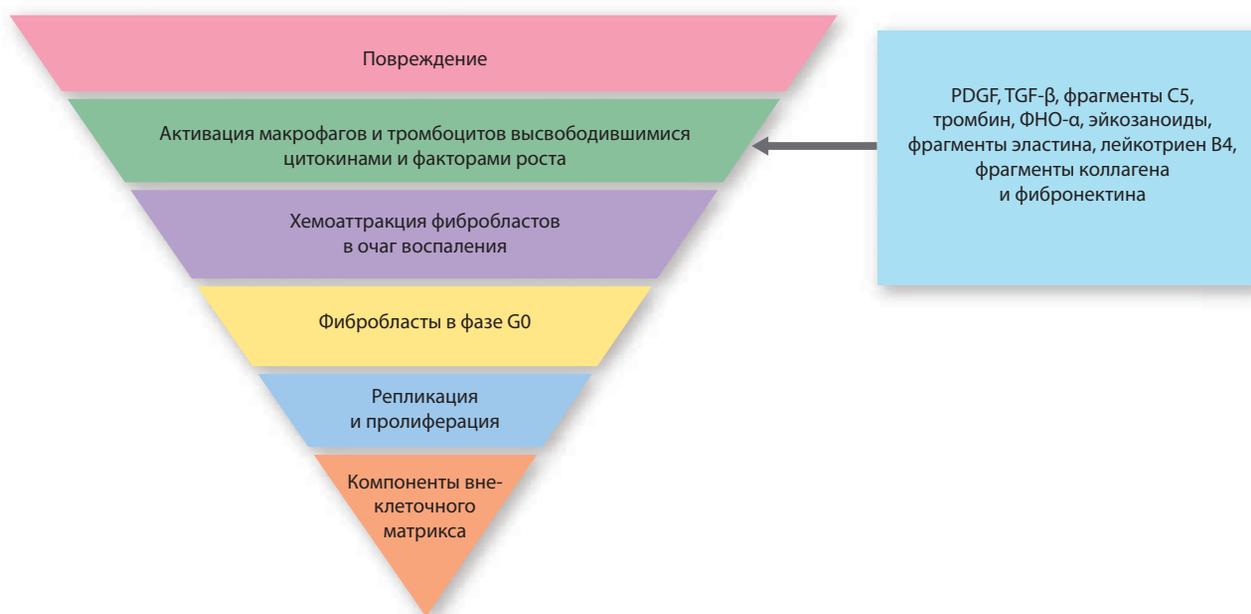


Рис. 2.31. Схема фиброплазии. Пирамида характерных для фиброплазии событий в итоге приводит к образованию внеклеточного матрикса

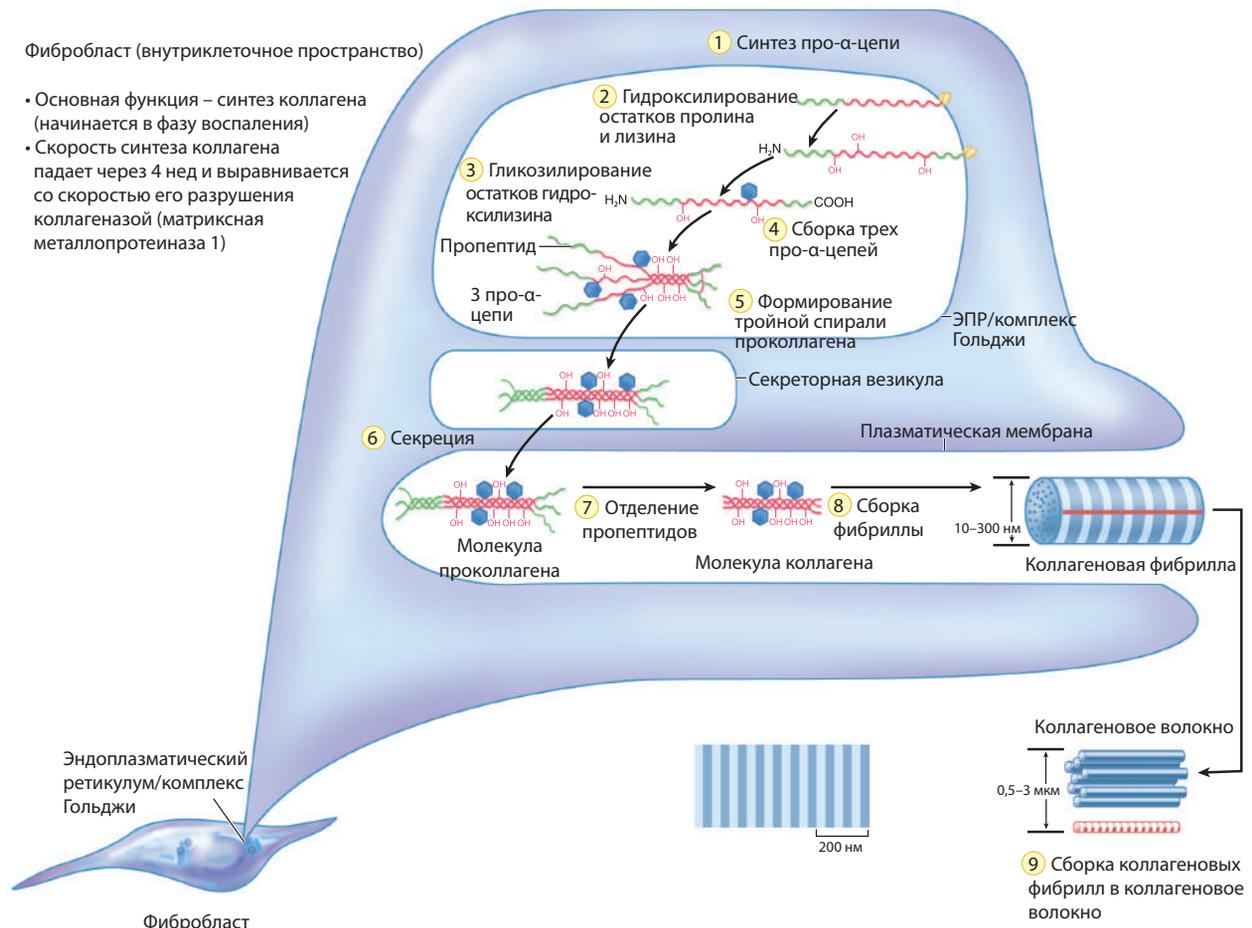


Рис. 2.32. Синтез коллагена. Коллаген синтезируется в основном фибробластами. На рисунке изображены внутриклеточные и внеклеточные этапы синтеза волокон коллагена — основной части внеклеточного матрикса

пептидазы отщепляют от него терминальные части цепей. При этом образуются коллагеновые фибриллы (рис. 2.32) [15, 16, 65, 75, 76].

Образование внеклеточного матрикса

Все участки раны содержат выделяемые фибробластами фибронектин и гликозаминогликаны — гепарансульфат, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат и кератансульфат. Гликозаминогликаны, ковалентно связанные с белками, называют протеогликанами. Все перечисленные молекулы — **компоненты внеклеточного матрикса**. Внеклеточный матрикс выполняет функцию решетчатого каркаса и содержит места для прикрепления клеток и химических медиаторов (рис. 2.33) [14, 16, 19, 77–79]. Как постоянно делящиеся, так и стабильные клетки способны к регенерации, однако полное восстановление ткани после повреждения возможно только при сохранности ВКМ. Нарушение структуры ВКМ приводит к отложению коллагена и формированию рубца.

Эпителизация

Эпителизация раны начинается спустя несколько часов после повреждения. Рана быстро закрывается тромбом, после чего происходит миграция эпителиальных (эпидермальных) клеток по всей ее поверхности: мигрируют расположенные в базальном слое

сохранного эпидермиса кератиноциты. В процессе эпителизации они претерпевают последовательные изменения, которые описаны на рис. 2.34, 2.35 и обобщены в табл. 2.8.

На эпидермальных клетках имеются интегрин, которые позволяют им взаимодействовать с белками ВКМ. Мигрирующие эпидермальные клетки отделяют струп от жизнеспособной ткани на поверхности раны. Граница разделения определяется распадом поврежденной ткани и интегринами, которые эпидермальные клетки экспрессируют на своей мембране. Данные клетки также выделяют коллагеназы и матриксную металлопротеиназу 1 (MMP¹-1), которые расщепляют ВКМ на пути их миграции. Результаты некоторых исследований показали, что мигрирующие эпидермальные клетки могут фагоцитировать некротические массы. Клетки, находящиеся позади переднего края миграции, начинают пролиферировать, поэтому эпителиальные клетки перемещаются скачкообразно через поверхность раны до возникновения контакта между ее краями. Если базальная мембрана не повреждена, она восстанавливается до начала миграции. Процесс миграции также стимулирует местное выделение EGF, TGF- α и KGF, а также повышенную экспрессию рецепторов к ним.

¹ MMP — Matrix MetalloProteinase. — Примеч. ред.

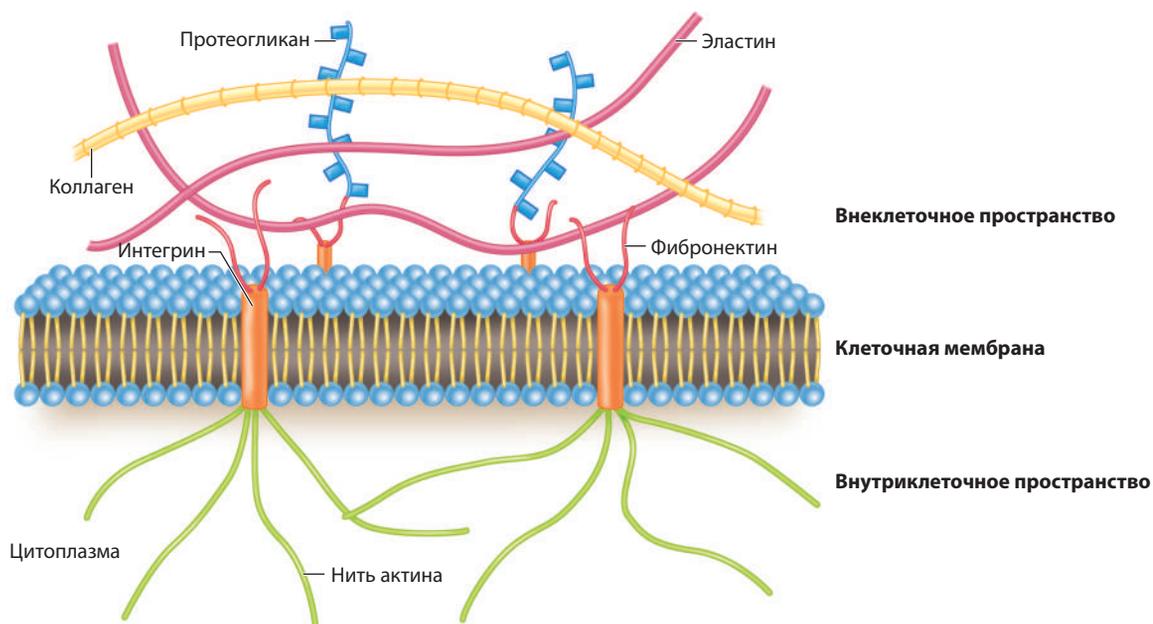


Рис. 2.33. Компоненты внеклеточного матрикса. Основные компоненты внеклеточного матрикса — протеогликаны, переплетающиеся с коллагеном и эластином. К фибронектину клетки прикрепляются за счет интегринов, которые находятся в клеточной мембране и связаны с нитями актина в цитоплазме

Последовательные изменения кератиноцитов в ране:

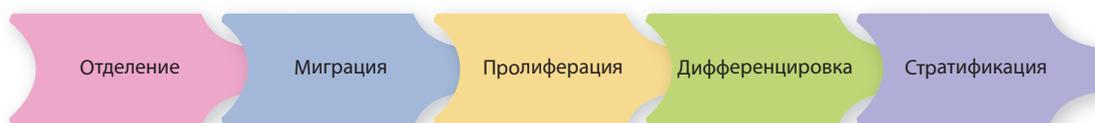


Рис. 2.34. Эпителизация. Эпителизация происходит последовательно и сопровождается изменением кератиноцитов. Кератиноциты отделяются, мигрируют, пролиферируют, дифференцируются и в итоге образуют слой клеток

Таблица 2.8. Эпителизация. Основные моменты

	<ul style="list-style-type: none"> • Эпидермальные клетки экспрессируют интегрины, которые позволяют им взаимодействовать с белками ВКМ (фибронектин и др.)
	<ul style="list-style-type: none"> • Мигрирующие клетки отделяют высохший струп от жизнеспособных тканей
	<ul style="list-style-type: none"> • Граница разделения определяется интегринными, которые эпидермальные клетки экспрессируют на своей мембране
	<ul style="list-style-type: none"> • Для миграции клеток между коллагеновой дермой и фибриновым струпом требуется расщепление ВКМ, которое происходит под действием коллагеназы (ММР-1) и активатора плазминогена, активирующего коллагеназу и плазмин
	<ul style="list-style-type: none"> • Мигрирующие клетки проявляют фагоцитарную активность и поглощают продукты распада ткани на своем пути
	<ul style="list-style-type: none"> • Клетки, находящиеся позади переднего края миграции, начинают пролиферировать. Эпителиальные клетки перемещаются скачкообразно до возникновения контакта между краями раны
	<ul style="list-style-type: none"> • Если базальная мембрана повреждена, то она восстанавливается в первую очередь
	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие соседних клеток у краев раны может служить сигналом для миграции и пролиферации эпидермальных клеток
	<ul style="list-style-type: none"> • Эти процессы также стимулируют местное выделение EGF, TGF-α, KGF и усиления экспрессии рецепторов к ним
	<ul style="list-style-type: none"> • Белки базальной мембраны (ламнин) появляются в строго определенной последовательности от краев раны к центру • После завершения эпителизации клетки снова принимают цилиндрическую форму и образуют слои, плотно прикрепляясь к новообразованной базальной мембране и подлежащей дерме



Рис. 2.35. Эпителлизация раны. Эпителлизацию наблюдают по краям раны, особенно на ее концах, откуда базальная мембрана и новообразованные эпителиоциты перемещаются к центру. На некоторых участках наблюдают образование чрезмерного количества грануляций, мешающих передвижению эпителиальных клеток. В таких случаях может потребоваться лечение давлением или нитратом кальция, уменьшающих объем грануляций

Факторы роста с выделяющими их клетками и клетками-мишенями представлены в табл. 2.9.

Белки базальной мембраны, например ламинин, появляются в строгой очередности и перемещаются от краев вглубь раны. Ламинины, семейство гликопротеинов, — основной компонент структурного каркаса (скаффолда) базальной мембраны во всех животных тканях. Каждая молекула ламинина — это гетеротример, состоящий из α -, β - и γ -субъединиц, который выделяется и включается в связанные с клетками ВКМ. Ламинины уникальны, так как способны к самосборке и связыванию с другими макромолекулами матрикса, а также участвуют в клеточных взаимодействиях, осуществляемых через интегрины и другие рецепторы. Взаимодействуя с различными клетками, ламинины влияют на их дифференцировку, форму и движения, поддерживая фенотип ткани и ее жизнеспособность. После завершения эпителлизации клетки вновь принимают цилиндрическую форму и образуют слои, плотно прикрепляясь к новообразованной базальной мембране и подлежащей дерме [17, 80]. Даже при полном закрытии и завершённой эпителлизации рану нельзя считать **зажившей** до окончания последней оставшейся фазы заживления.

Созревание и ремоделирование

Восстановление функции. Последняя фаза заживления заключается в регенерации дермы, стягивании раны (раневая контракция) и запрограммированной инволюции грануляционной ткани. Стягивание раны происходит от краев к центру с вовлечением всей толщины раны и ткани вокруг нее (рис. 2.36). Основные цели стягивания раны — уменьшение ее размера и сокращение количества рубцовой ткани. Стягивание раны — результат сложных и до конца не изученных взаимодействий ВКМ и фибробластов. Известно, что важное значение имеют обездвиживание клеток, фенотипическое



Рис. 2.36. Созревание и ремоделирование. Рана на голени после фасциотомии в фазе ремоделирования. Несмотря на полную эпителлизацию раны, заживление можно считать завершённым только после уменьшения рубца из грануляционной ткани, замещения коллагена III типа коллагеном I типа и максимального восстановления функций ткани. При этом ее прочность должна быть достаточной для предотвращения разрыва эпителия

превращение фибробластов в миофибробласты, а также экспрессия TGF- β 1 и стромелизина (MMP-3). Обездвиживание клеток приводит к образованию пучков из волокон коллагена и их сокращению. Фибробласты претерпевают фенотипические изменения и становятся миофибробластами, которые экспрессируют гладкомышечный актин (α -SMA¹). TGF- β 1 стимулирует сокращение раны, усиливая экспрессию интегрин β 1, за счет которого MMP-3 изменяет конфигурацию участков соединения между фибробластами и волокнами коллагена.

Во время ремоделирования количество фибробластов и миофибробластов сокращается, плотные капиллярные сети распадаются, а прочность раны постепенно увеличивается. Сначала связь между эпидермисом и дермой хрупкая, так как в ней отсутствуют эпидермальные гребешки. Без этих гребешков эпидермис может отслаиваться даже при незначительных травмах. После апоптоза фибробластов, макрофагов и эндотелиальных клеток образуется ткань, состоящая в основном из белков ВКМ, в частности коллагена III типа. Оставшиеся в рубце эпидермальные и эндотелиальные клетки, фибробласты и макрофаги выделяют металлопротеиназы, которые продолжают процесс ремоделирования, замещая коллаген III типа коллагеном I типа [58, 59, 61, 81]. Образовавшаяся в результате тканевая «заплатка» имеет запас прочности около 80% прочности первоначальной ткани, но при этом выполняет все ее функции [82–85].

Сдерживание и уничтожение патогенов

Большинство патогенных микроорганизмов в процессе эволюции приобрело механизмы, позволяющие им обойти врожденную иммунную систему человека и развиваться дальше. Для уничтожения таких микроорганизмов и предотвращения

¹ SMA — Smooth Muscle Actin. — *Примеч. ред.*

Таблица 2.9. Факторы роста

Факторы роста			
<ul style="list-style-type: none"> • Какие клетки их выделяют? • Основные функции 			
Фактор	Основной источник	Основная функция	Комментарии
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Поднижнечелюстная железа, дуоденальные железы Бруннера, тромбоциты и макрофаги	Стимулирует пролиферацию фибробластов, кератиноцитов и эпителиальных клеток	
Фактор роста фибробластов (FGF)	Целый ряд клеток, в том числе фибробласты, макрофаги, тучные и эндотелиальные клетки. Белок, связанный с ВКМ	<ul style="list-style-type: none"> • Пролиферация фибробластов. • Хемоаттрактант для фибробластов. • Митоген для фибробластов и кератиноцитов. • Стимулирует миграцию кератиноцитов, ангиогенез, закрытие раны и отложение ВКМ 	Семейство насчитывает не менее 18 членов. Реагирует с пятью разными рецепторами
Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)	Макрофаги, фибробласты	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует синтез сульфатированных протеогликанов и коллагена; миграцию кератиноцитов и пролиферацию фибробластов. • Эндокринные эффекты совпадают с эффектами гормона роста. • Стимулирует пролиферацию клеток. Имеет общие черты с IGF-2 и проинсулином, также известен как соматомедин С 	
Фактор роста кератиноцитов (KGF)	Фибробласты	Стимулирует миграцию кератиноцитов, пролиферацию и дифференцировку	
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	Тромбоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты, плацента	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует пролиферацию клеток соединительной и гладкомышечной ткани. • Хемоаттрактант для моноцитов, полиморфно-ядерных нейтрофилов и фибробластов. • Активирует полиморфно-ядерные нейтрофилы, макрофаги и фибробласты. • Неоангиогенез — митоген для фибробластов и эндотелиальных клеток. • Ремоделирование раны — стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ, фибронектина и гиалуроновой кислоты 	<ul style="list-style-type: none"> • При рентгеноструктурном анализе очень похож на VEGF [13, 66]. • Две разные белковые цепочки, формирующие три димера: AA, AB и BB. • Малая молекула PDGF активна в фазу гемостаза, а крупная активируется позднее, в фазы пролиферации и ремоделирования
Трансформирующий фактор роста (TGF-β)	Активированные Т-хелперы 1, NK-клетки, тромбоциты, макрофаги, кератиноциты и фибробласты	<ul style="list-style-type: none"> • Противовоспалительный (подавляет продукцию цитокинов и экспрессию МНС II), стимулирует заживление ран. • Хемоаттрактант для макрофагов, лимфоцитов, полиморфно-ядерных нейтрофилов и фибробластов. • Подавляет пролиферацию макрофагов и лимфоцитов [7]. • Стимулирует синтез тканевых ингибиторов металлопротеиназ, миграцию кератиноцитов, ангиогенез и фиброплазию. • Ингибирует синтез матриксных металлопротеиназ и пролиферацию кератиноцитов. • Индуцирует синтез TGF-β 	<ul style="list-style-type: none"> • Семейство насчитывает более 100 различных элементов. • Стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты [10]
Трансформирующий фактор роста (TGF-α)	<ul style="list-style-type: none"> • Встречают в трансформированных клетках. • Макрофаги, Т-лимфоциты, кератин 	Играет важную роль в нормальном заживлении ран	Связан с EGF
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	Кератиноциты	Повышает проницаемость сосудов, митоген для эндотелиальных клеток	

повторного заражения необходим приобретенный иммунитет. Ниже описаны функции врожденного и приобретенного иммунитета на всех фазах раневого процесса.

Тромб в ране выполняет две крайне важные функции. Первая, очевидная, — остановка кровотечения, вторая, менее очевидная, но не менее важная, — запуск механизмов врожденной иммунной системы для очищения раны от некротических масс и патогенов. Тромбоциты играют ведущую роль в следующих событиях:

- запуск каскада свертывания крови;
- формирование тромбоцитарного сгустка (внешняя поверхность активированных тромбоцитов становится липкой за счет мукополисахаридной оболочки);
- выделение цитокинов и α -гранул.

Фибрин служит каркасом тромба и механической ловушкой для патогенов и некротических масс. Выделяемые тромбоцитами TGF- β 1 и TGF- β 2 привлекают макрофаги в очаг поражения, которые, в свою очередь, выделяют IL-1, стимулирующий секрецию IL-8 антигенпредставляющими клетками. IL-8 запускает и направляет миграцию и маргинацию нейтрофилов, одновременно повышая количество факторов адгезии и сосудистую проницаемость. При появлении макрофагов и полиморфно-ядерных нейтрофилов в очаге поражения сразу же начинаются распознавание и уничтожение патогенов [3].

Врожденный иммунитет

Врожденный иммунный ответ начинается с миграции и экстравазации полиморфно-ядерных нейтрофилов из находящихся рядом с раной сосудов. Экстравазация, миграция и пролиферация стимулируются TGF- β 1, фактором роста, который выделяют тромбоциты и макрофаги, мигрировавшие в поврежденные ткани. Нейтрофилы — клетки врожденной иммунной системы, которые первыми инфильтрируют рану. Их поступление в рану в больших количествах стимулируется продуктами распада попавших в рану патогенов и множеством провоспалительных цитокинов, выделяемых эндотелиальными клетками и активированными тромбоцитами [64]. Вскоре после инфильтрации нейтрофилы совершают апоптоз (запрограммированная гибель клеток), выделяя при этом цитокины, дополнительно привлекающие макрофаги в рану [63].

Полиморфно-ядерные нейтрофилы используют несколько важных защитных механизмов, три из которых следует перечислить:

- нейтрофильные внеклеточные ловушки;
- выделение азурофильных гранул, повреждающих клеточную стенку бактерий;
- фагоцитоз и апоптоз [4].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки образуются, когда нейтрофилы выбрасывают в межклеточное пространство хроматин — очень клейкое вещество, механически захватывающее патогены (рис. 2.37).

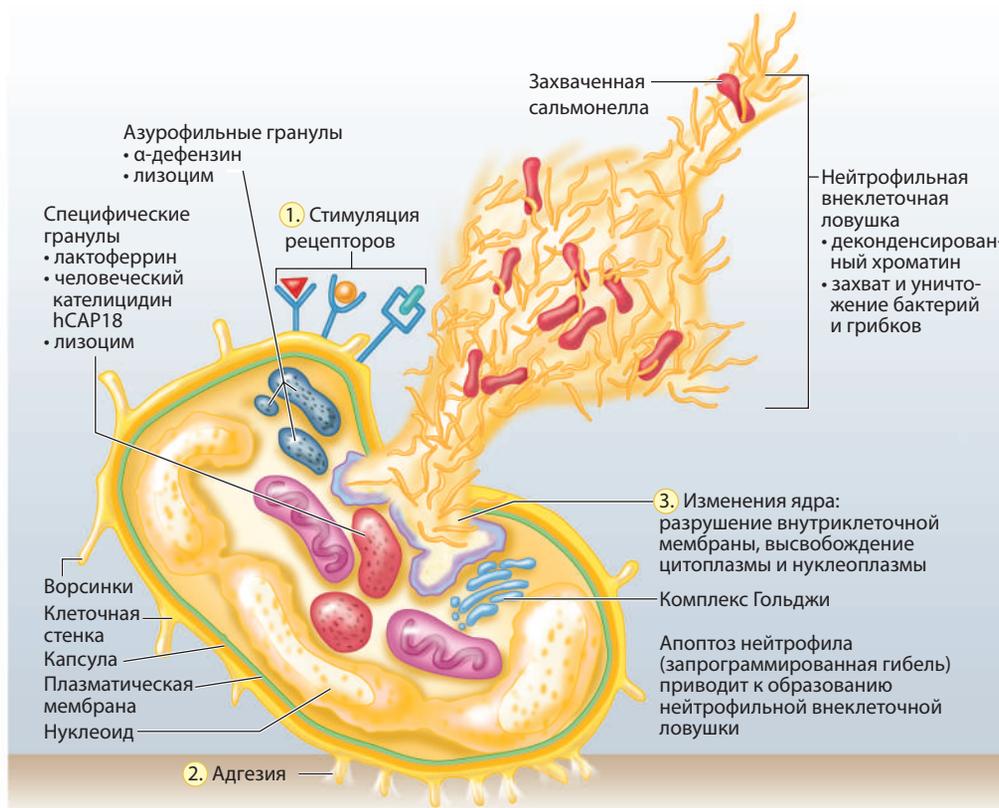


Рис. 2.37. Нейтрофильные внеклеточные ловушки. Нейтрофильные внеклеточные ловушки образованы хроматином — очень клейким веществом, которое выбрасывают нейтрофилы. Ловушки образуются при стимуляции рецепторов, адгезии нейтрофилов и разрыве внутриклеточной мембраны, который сопровождается выделением цито- и нуклеоплазмы. Такие ловушки служат капканами для патогенных бактерий

Захваченный патоген при этом лизируется протеазами, эластазами, азурофильными гранулами и другими цитотоксическими веществами. Захват и лизис патогена делают его более заметным для иммунной системы организма-хозяина [86]. Нейтрофилы также способны непосредственно к фагоцитозу патогенов. При апоптозе нейтрофилы выделяют провоспалительные цитокины, которые привлекают еще больше макрофагов в рану, а также стимулируют их активность. Т-хелперы 1 (система врожденного иммунитета) выделяют $INF-\gamma$, который также стимулирует активность макрофагов и превращает их в активированные макрофаги, выделяющие NO и H_2O_2 . Оба этих вещества делают среду более кислой, а снижение pH стимулирует фагоцитоз. Кроме того, активированные макрофаги экспрессируют больше молекул МНС II, служащих для представления антигенов клеткам системы приобретенного иммунитета [87, 88]. И нейтрофилы, и макрофаги важны для немедленного ответа на проникновение патогенов в рану и активации приобретенного иммунитета (В-клетки/клетки памяти).

Рану также инфильтрируют другие иммунокомпетентные клетки — Т-лимфоциты. Их меньше, чем макрофагов, и они способствуют переходу фазы воспаления в фазу пролиферации. Существенное снижение количества Т-лимфоцитов в ране приводит к уменьшению количества коллагена и прочности образующейся ткани. Т-лимфоциты регулируют активность фибробластов, выделяя стимулирующие цитокины, например $IL-2$, фактор активации фибробластов, и ингибирующие IL (в том числе $TGF-\beta$, $TNF-\alpha$ и $INF-\gamma$). Значение $INF-\gamma$ показано на рис. 2.38. $INF-\gamma$ обладает большим количеством эффектов и, возможно, служит важным фактором,

определяющим течение хронических незаживающих ран.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет

Механизмы приобретенного иммунитета запускают клетки раннего ответа, а именно макрофаги. Макрофаги усиливают активность антигенпредставляющих клеток, что способствует презентации антигенов Т-клеткам из системы приобретенного иммунитета. Белки бактерий расщепляются протеазами организма-хозяина и, поглощаясь макрофагами, превращаются в антигены, которые затем представляются Т-клеткам через рецепторы МНС II на поверхности макрофагов. После связывания с несущим антиген рецептором МНС II Т-клетки становятся активными и начинают секретировать $IL-2$, который стимулирует их деление и экспрессию ими рецепторов к самому себе. В результате такой аутокринной стимуляции лимфоциты активируются и пролиферируют (рис. 2.39).

Другой вид антигенпредставляющих клеток — дендритные клетки — переносят антигены в ближайший лимфатический узел и представляют его находящимся там клеткам. Если В-клетки памяти узнают антиген, они активируются и начинают клональную экспансию. В дополнение макрофаги выделяют $IL-2$, который стимулирует переход Т-клеток в Т-хелперы 2, что увеличивает эффективность В-клеток [3].

В-клетки синтезируют и выделяют антитела, что приводит к повышению концентрации специфических антител к возбудителю (например, к метициллин-чувствительному или метициллин-резистентно-

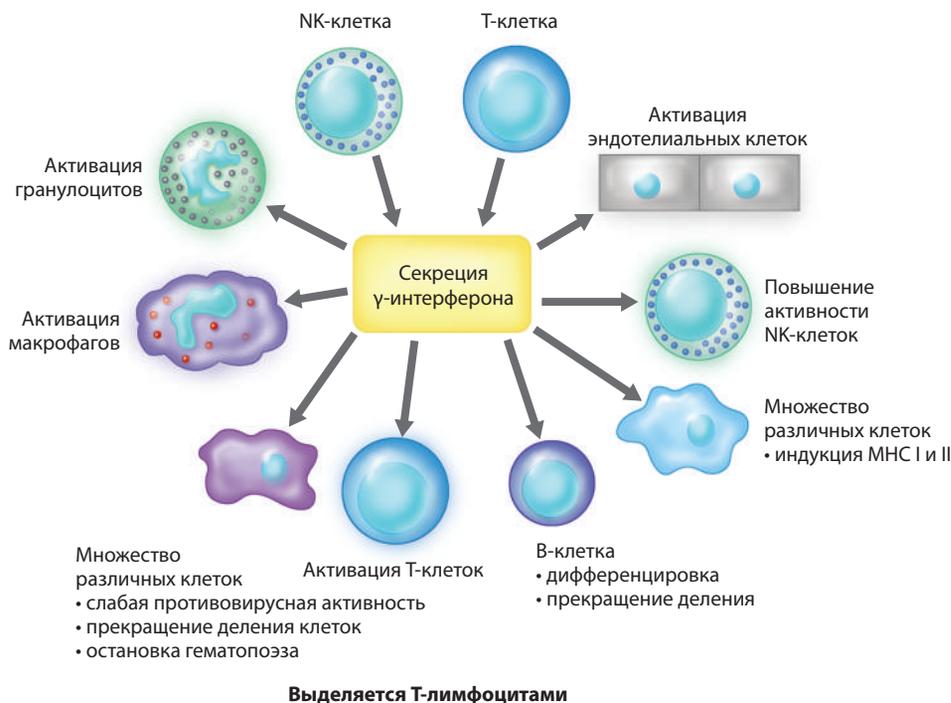


Рис. 2.38. Роль γ -интерферона. γ -Интерферон — важный цитокин, участвующий в воспалительном ответе, стимулирующий макрофаги, а также подавляющий синтез коллагена и выделение простагландинов. Кроме того, он активирует Т-клетки и, следовательно, систему врожденного иммунитета

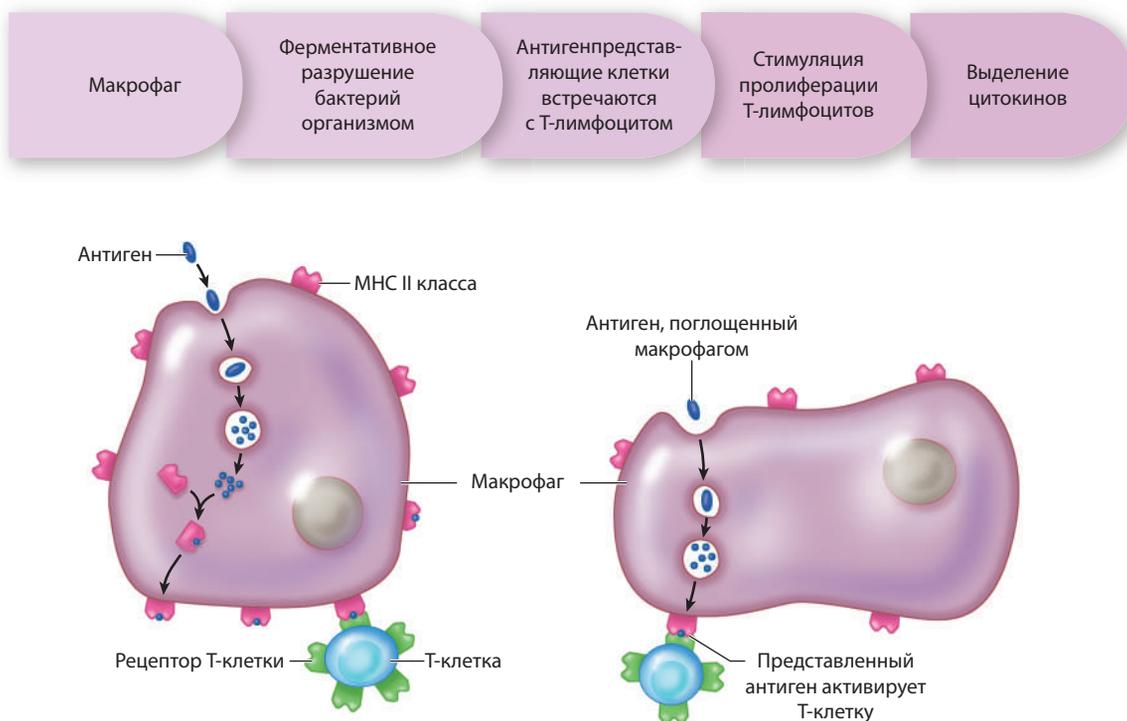


Рис. 2.39. Роль макрофагов в представлении антигенов. Макрофаги также участвуют в представлении антигенов. На данной схеме представлен процесс активации системы врожденного иммунитета макрофагами. Захваченные антигены [компоненты бактерий, патоген-ассоциированные молекулярные образы (PAMP)] обрабатываются макрофагами и соединяются с находящимися на их поверхности белками главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC II). Комплекс из такого белка и антигена распознают циркулирующие Т-клетки. При встрече Т-клетки активируются и вырабатывают IL-2, который стимулирует экспрессию рецепторов к самому себе на Т-клетках, а также их митотическую активность

му *S. aureus*) в крови и, следовательно, облегчению процессов нейтрализации и опсонизации патогенов. При нейтрализации патоген оказывается связанным с антителом и теряет возможность взаимодействовать с клетками организма-хозяина. Опсонизацией называют образование на поверхности патогена оболочки из антител, которая облегчает его распознавание и последующий фагоцитоз [3].

2.4. КЛЕТЧНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ В ПРОЦЕССЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ

Введение

Ошибочно считать, что клетка имеет единственный фенотип и связанный с ним набор функций, так как, например, с клетками, участвующими в процессе заживления раны, происходят фенотипические изменения. Ярким примером изменяющейся клетки служит эритроцит. Он начинает свой жизненный путь в виде миелоидной клетки, а после фенотипической дифференцировки превращается в собственно эритроцит, основные функции которого — газообмен и транспорт растворенных в крови газов (например, O_2 и CO_2). В процессах заживления клетки демонстрируют способность изменять свой фенотип и функции. Можно выделить три основных

вида «клеток-хамелеонов» — тромбоциты, макрофаги и фибробласты.

- **Тромбоциты**, безъядерные кровяные пластинки, с момента повреждения выделяют химические медиаторы, позволяющие осуществить гемостаз. Содержащиеся в тромбоцитах α -гранулы высвобождают PDGF, тромбоцитарный фактор IV и TGF- β , которые усиливают пролиферацию грануляционной и соединительной ткани в пролиферативную фазу воспаления [4].
- **Макрофаги**, наиболее известные своей фагоцитарной активностью, превращаются из антигенпредставляющих клеток в фагоциты, а затем и вовсе становятся главными «дирижерами» процессов заживления, изменяя набор выделяемых цитокинов для доведения этих процессов до окончательного заживления раны.
- **Фибробласты** крайне необходимы для тромбообразования, формирования грануляционной ткани и неоангиогенеза. В конце фазы пролиферации и на ранних этапах ремоделирования под влиянием TGF- β фибробласты изменяют свой фенотип, превращаясь в миофибробласты [70]. Миофибробласты обеспечивают сближение краев раны от периферии к центру, уменьшая ее размер. Каждое из этих уникальных клеточных превращений рассмотрено в соответствующем разделе. Подробно их характеристики и эффекты приведены выше в табл. 2.1, 2.9, где описаны факторы роста и сигнальные механизмы, задействованные в процессах заживления.

Тромбоциты

В месте повреждения тромбоциты активируются и становятся «липкими», после чего прикрепляются к эндотелию, выделяя при этом АДФ. Так происходит запуск каскада свертывания крови и процесса агрегации тромбоцитов. Первая цель — образование тромба. Дальнейшее выделение α -гранул из тромбоцитов приводит к «активации» тромба. Из α -гранул в окружающие ткани высвобождается PDGF двух разновидностей (крупная и малая молекулы PDGF), тромбоцитарный фактор IV и TGF- β . PDGF служит хемоаттрактантом для фибробластов и привлекает большое их количество в рану, а вместе с TGF- β также регулирует их митотическую активность. Хемоаттракция и стимуляция митотической активности фибробластов приводят к повышению их числа в ране и окружающих тканях [4]. PDGF и TGF- β одновременно облегчают миграцию и экстравазацию фагоцитов из близлежащих капилляров, при этом PDGF служит хемоаттрактантом для моноцитов, которые затем превращаются в макрофаги, а TGF- β — для полиморфно-ядерных нейтрофилов. С миграции фагоцитов начинается процесс очищения полости раны.

В пролиферативной фазе, когда начинается формирование новой ткани, крупная молекула PDGF вновь становится ключевым звеном, стимулируя неоангиогенез. Таким образом, тромбоциты выполняют следующие функции:

- тромбообразование;
- запуск процессов аутолитического очищения полости раны за счет выделения хемоаттрактантов для макрофагов и полиморфно-ядерных нейтрофилов;
- стимуляция ангиогенеза в фазу пролиферации за счет выделения PDGF.

Макрофаги

Трансформация макрофагов начинается с того момента, когда моноциты проникают в поврежденные ткани из прилежащих сосудов и превращаются в собственно макрофаги. После этого макрофаги меняют множество фенотипов и уровней активности, дифференцируясь в зависимости от фазы заживления. Их способность дифференцироваться в активные макрофаги (M1) или в восстановительные макрофаги (M2) свидетельствует об их пластичности и взаимосвязи со средой раны (табл. 2.10; рис. 2.40).

Фенотипические изменения макрофагов происходят не пассивно исключительно под действием среды: макрофаги сами активно замедляют или ускоряют процесс заживления. Из клеток системы врожденного иммунитета (фагоцит и антигенпредставляющая клетка) макрофаги превращаются либо в клетку, оказывающую провоспалительное действие, либо в клетку, регулирующую работу иммунной системы (в фазы пролиферации и эпителизации), либо в клетку, проявляющую фагоцитарную активность во время ремоделирования ткани. Про- и противовоспалительные цитокины, вырабатываемые макрофагами в различные фазы заживления раны, представлены в табл. 2.11.

Таблица 2.10. Функции макрофагов

<ul style="list-style-type: none"> • Макрофаги — вторые воспалительные клетки, появляющиеся в ране и превращающиеся в активированные макрофаги: <ul style="list-style-type: none"> ◇ хемотаксис мигрирующих из кровотока моноцитов происходит через 24–48 ч
<ul style="list-style-type: none"> • Служат опорным звеном в заживлении ран: <ul style="list-style-type: none"> ◇ регулируют выделение цитокинов; ◇ стимулируют большое количество дальнейших процессов
<ul style="list-style-type: none"> • Хемоаттрактанты для моноцитов: <ul style="list-style-type: none"> ◇ компоненты бактерий; ◇ фибронектин; ◇ продукты распада комплемента (C5a); ◇ коллаген; ◇ тромбин; ◇ TGF-β
<ul style="list-style-type: none"> • Превращение в активированные макрофаги: <ul style="list-style-type: none"> ◇ активация экспрессии интегринов стимулирует вызываемую адгезией индукцию генов моноцитов; ◇ индукция трансформации в активированные макрофаги
<ul style="list-style-type: none"> • Продукты распада бактерий (липолисахарид) активируют выделение моноцитами: <ul style="list-style-type: none"> ◇ свободных радикалов; ◇ цитокинов — медиаторов ангиогенеза и фиброплазии
<ul style="list-style-type: none"> • IL-2 стимулирует выделение свободных радикалов и усиливает бактерицидное действие
<ul style="list-style-type: none"> • IL также увеличивает активность свободных радикалов
<ul style="list-style-type: none"> • Фенотип активированных макрофагов (M1): <ul style="list-style-type: none"> ◇ повышенная фагоцитарная активность; ◇ повышенная избирательная экспрессия провоспалительных цитокинов

В спокойном состоянии в дерме находится лишь небольшое количество макрофагов, которые осуществляют надзорную функцию, а к массивной инфильтрации раны макрофагами приводит апоптоз нейтрофилов в течение первых 24 ч после повреждения. Наибольшее количество макрофагов наблюдают в ране примерно через 2 дня после ранения. В это время макрофаги максимально проявляют антигенпредставляющую и фагоцитарную активность [63].

Активированные макрофаги выделяют свободные радикалы (NO , H_2O_2 , O_2^-) и провоспалительные цитокины, в том числе TNF- α и IL-1 β , 6 и 12. Макрофаги M1 также экспрессируют повышенное количество молекул MHC II класса, которые представляют антигены T- и B-клеткам, что активирует как врожденный, так и приобретенный иммунитет [88]. Представляемые этими молекулами антигены служат производными внеклеточных белков патогена, например бактерий, попавших в рану. Макрофаг фагоцитирует данные внеклеточные белки, расщепляет их в лизосомах, а характерные для определенного возбудителя пептиды помещает на молекулы MHC II класса на своей поверхности. Таким образом, на ранних этапах заживления макрофаг не только играет роль фагоцита, но и стимулирует иммунную систему (рис. 2.41).

Во время фаз воспаления и пролиферации, когда основными задачами становятся образование новой ткани и ангиогенез, макрофаги выделяют VEGF, стимулируя привлечение циркулирующих эндотелиаль-

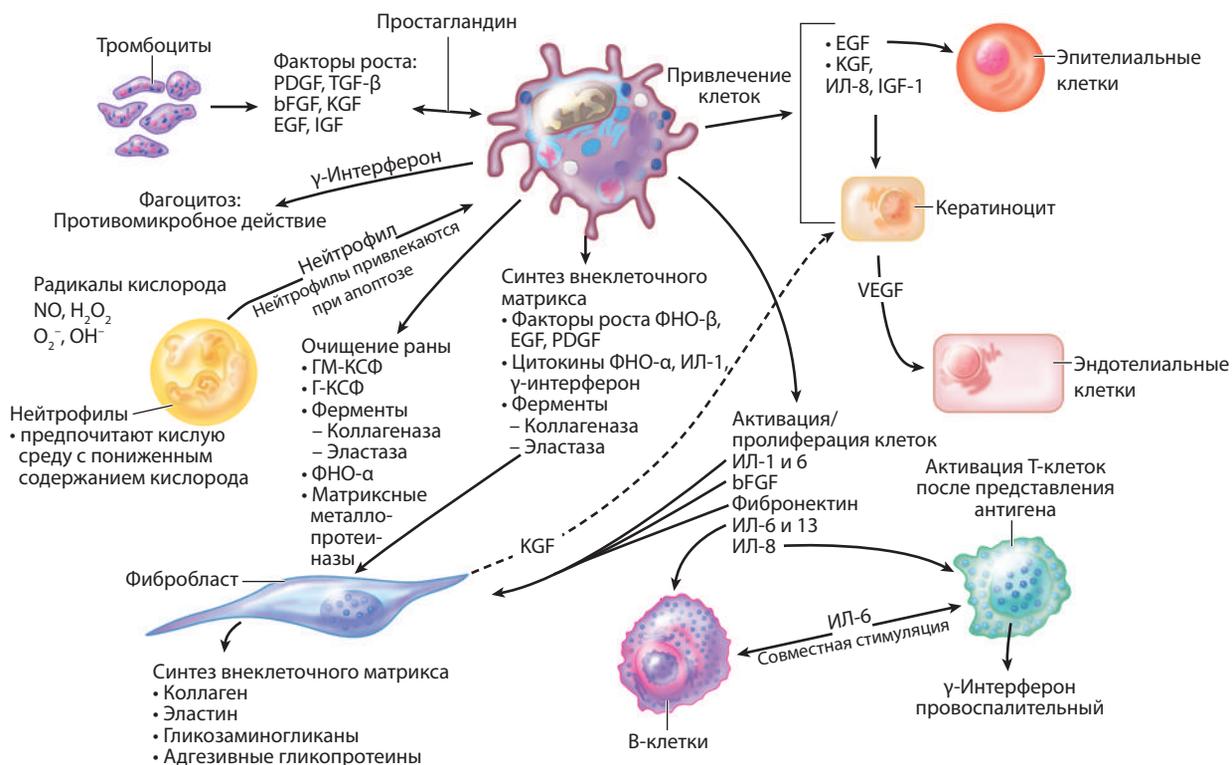


Рис. 2.40. Роль превращений и дифференцировки макрофагов в заживлении ран. Макрофаги служат центральным звеном в процессах заживления ран и отвечают за: 1 — продукцию факторов роста; 2 — фагоцитоз; 3 — очищение полости раны; 4 — синтез внеклеточного матрикса; 5 — активацию и пролиферацию клеток; 6 — привлечение клеток

Таблица 2.11. Роль цитокинов в заживлении ран

Провоспалительные цитокины		
Цитокин	Источник	Биологическая активность
TNF-α	• Макрофаги	Маргинация и цитотоксическое действие полиморфно-ядерных нейтрофилов, с синтезом коллагена или без такового; метаболический субстрат
IL-1	• Макрофаги. • Кератиноциты	Хемотаксис фибробластов и кератиноцитов, синтез коллагена
IL-2	• Т-лимфоциты	Стимулирует инфильтративную и метаболическую активность фибробластов
IL-6	• Макрофаги. • Полиморфно-ядерные нейтрофилы. • Фибробласты	Пролиферация фибробластов, синтез белков острой фазы в печени
IL-8	• Макрофаги. • Фибробласты	Хемотаксис макрофагов и полиморфно-ядерных нейтрофилов, созревание кератиноцитов
INF-γ	• Т-лимфоциты. • Макрофаги	Активация макрофагов и полиморфно-ядерных нейтрофилов. Замедляет синтез коллагена и его перекрестное связывание, стимулирует коллагеназы
Противовоспалительные цитокины		
IL-4	• Т-лимфоциты. • Базофилы. • Тучные клетки	Ингибирует синтез TNF, IL-1 и 6, пролиферацию фибробластов и синтез коллагена
IL-10	• Т-лимфоциты. • Макрофаги. • Кератиноциты	Ингибирует синтез TNF, IL-1 и 6, активацию макрофагов и полиморфно-ядерных нейтрофилов

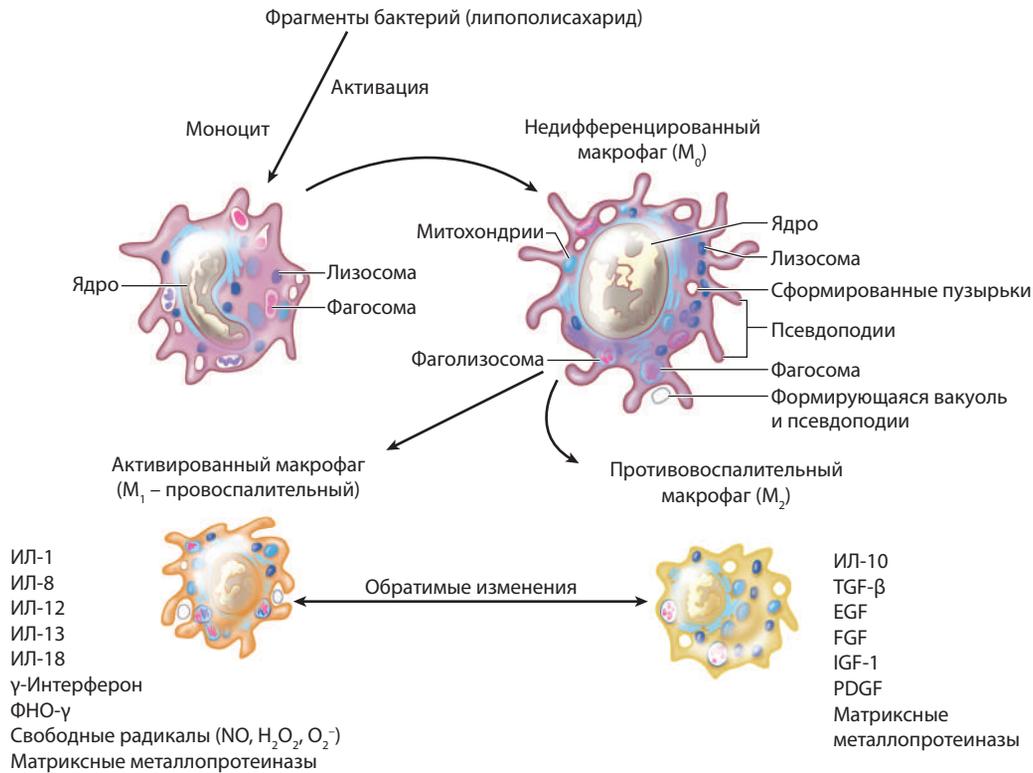


Рис. 2.41. Фагоцитарная активность макрофагов. Макрофаги — продукт дифференцировки моноцитов. Недифференцированные макрофаги (M_0) могут превращаться в активированные или в противовоспалительные (M_2). Имеются доказательства того, что фенотипически активированные макрофаги могут превращаться в M_2 и наоборот. Эти превращения свидетельствуют о том, что макрофаги очень легко меняют фенотип в зависимости от среды в ране

ных клеток-предшественниц и пролиферацию существующего эндотелия [89]. Макрофаги также играют важную роль в лимфангиогенезе, регулируя данный процесс с помощью $VEGF_c$ и $VEGF_d$. Установлено, что пониженное число макрофагов приводит к недостаточности лимфангиогенеза. Фаза ремоделирования начинается с постепенной инволюции грануляционной ткани и одновременного восстановления дермы. В это время происходит апоптоз большей части макрофагов. Оставшиеся макрофаги участвуют в процессе ремоделирования, удаляя продукты распада клеток и ВКМ. Распад ВКМ в основном происходит за счет апоптоза клеток и расщепления коллагена III типа матриксными металлопротеиназами, которые выделяются эпидермальными и эндотелиальными клетками [68] (см. рис. 2.40).

Фенотип недифференцированных макрофагов, инфильтрирующих поврежденную дерму, полностью не определен, однако имеющиеся данные свидетельствуют о смене макрофагами ролей в течение процесса заживления и, следовательно, о возможности одной и той же клетки выполнять различные функции в различные фазы данного процесса [5, 27, 89, 90]. Функции макрофагов представлены в табл. 2.12 (см. также рис. 2.40).

Фибробласты

Фибробласты начинают проникать в рану на первых этапах образования грануляционной ткани. Они участвуют в ее формировании и выделяют цитокины,

Таблица 2.12. Функции макрофагов в заживлении ран

- Апоптоз полиморфно-ядерных нейтрофилов
- Распознавание опсонизированных патогенов и облегчение фагоцитоза
- Активированные макрофаги синтезируют NO , обладающий противомикробными свойствами
- Индукция фосфолипазы; ферментативное разложение фосфолипидов клеточных мембран, сопровождающееся высвобождением тромбоксана A_2 и простагландина $F_2\alpha$
- Выделение лейкотриенов B_4 и C_4 — сильных хемоаттрактантов для нейтрофилов
- Выделение протеиназ, в том числе матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-2, MMP-3 и MMP-9), которые разрушают ВКМ и необходимы для удаления инородных веществ, облегчения движения клеток по ткани и перестройки ВКМ
- Выделение факторов роста, которые стимулируют пролиферацию фибробластов, эндотелиальных клеток и кератиноцитов

стимулирующие пролиферацию и миграцию кератиноцитов, а также дифференцировку фибробластов в миофибробласты. Основная функция фибробластов — синтез коллагена; он начинается в фазу воспаления и продолжается в течение всего процесса заживления. Через 4 нед скорость синтеза коллагена снижается и становится равной скорости его расщепления за счет MMP-1. В этот момент рана переходит в фазу созревания.

В фазу созревания фибробласты претерпевают фенотипические изменения и превращаются в акти-

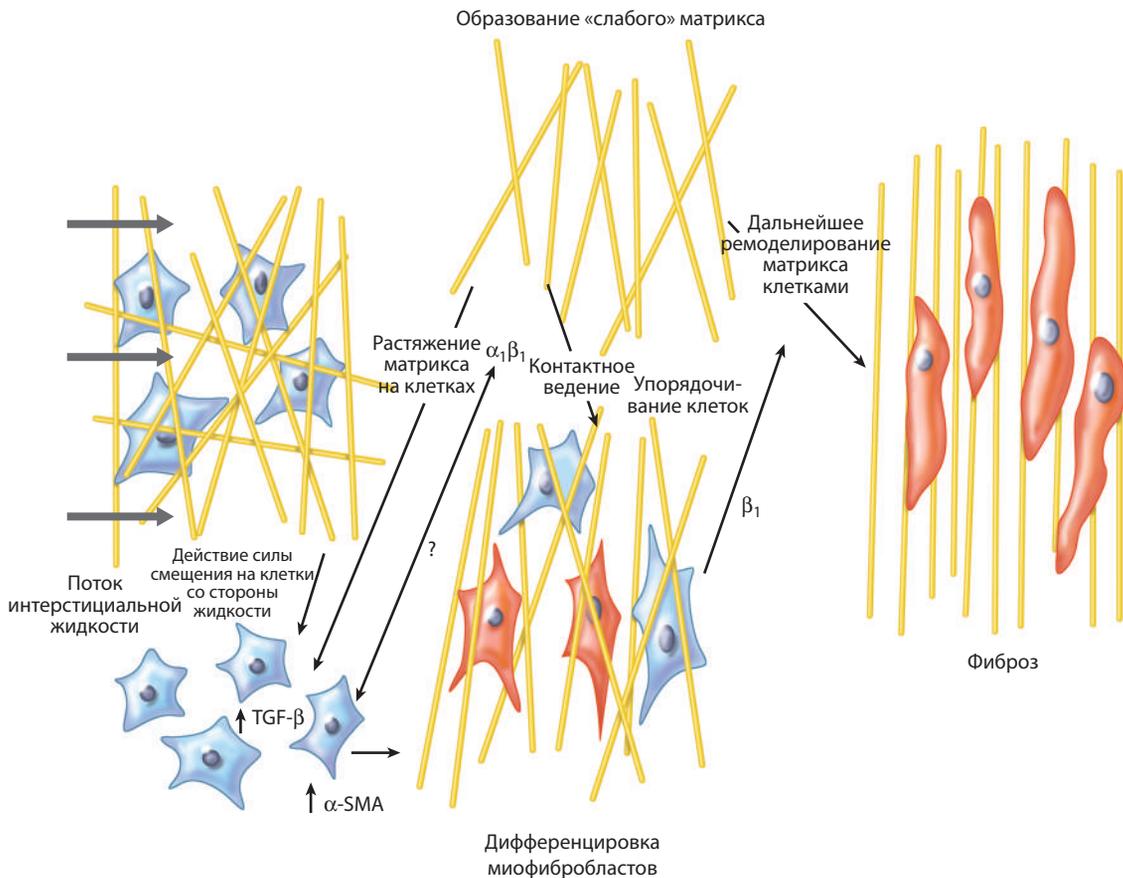


Рис. 2.42. Превращение фибробластов в миофибробласты. Известно несколько механизмов, вызывающих превращение фибробластов в миофибробласты, и они включают химические сигналы и механическое воздействие. Так, при наличии трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) действие силы смещения со стороны интерстициальной жидкости стимулирует синтез гладкомышечного актина α (α-SMA) фибробластами, что приводит к их дифференцировке в миофибробласты. Миофибробласты способствуют ремоделированию матрикса, стягивая и ориентируя его по линиям напряжения

вированные миофибробласты, которые экспрессируют гладкомышечный актин (α-SMA). За счет силы сокращения этих волокон миофибробласты стягивают рану по всей ее толщине от краев к центру, постоянно уменьшая ее поверхность [91].

Предполагают, что причиной фенотипических превращений фибробластов в миофибробласты служит действующий на них поток интерстициальной жидкости и TGF-β1. Вызываемая потоком интерстициальной жидкости сила смещения действует на сочленение фибробластов и ВКМ, что также стимулирует экспрессию TGF-β1 [92]. В свою очередь экспрессия TGF-β1 стимулирует синтез α-SMA, за счет которого миофибробласты упорядочивают и направляют волокна ВКМ [14–16, 93]. Различные механизмы, запускающие превращение фибробластов в миофибробласты, представлены на рис. 2.42.

2.5. ХРОНИЧЕСКИЕ РАНЫ

Кожные раны возникают при повреждении кожи или эпителия, их подразделяют на острые и хронические. Острыми называют раны, заживающие без осложнений и с восстановлением структурной и функциональной целостности кожи в ожидаемый срок, как правило, не более 21 сут [59]. Хронические

раны, наоборот, возникают при недостаточной активности или нарушении процессов заживления, структурная и функциональная целостность кожи при этом не восстанавливается [94]. Для заживления хронических ран требуются месяцы или годы, что существенно нарушает жизнь пациентов, влияет на их трудоспособность и приводит к обезображиванию и ампутации конечностей. Лечение хронических ран требует огромных финансовых затрат. Так, системе здравоохранения США оно обходится в миллиарды долларов в год [96, 97].

Хронической рана становится в тех случаях, когда не происходит нормального процесса репарации и интактный эпителий не образуется [96]. Течение хронических ран, как правило, циклическое с чередованием периодов заживления и рецидивов, что было подтверждено в крупных эпидемиологических исследованиях [98, 99]. Такой характер течения заболевания повышает затраты на лечение, снижает уровень жизни пациентов и свидетельствует о недостаточной изученности патогенеза хронических ран [59, 98]. Хронические раны имеют смешанную этиологию; существует ряд факторов риска, таких как длительное нахождение в вертикальном положении, старение, предшествующие повреждения нижних конечностей или перенесенные оперативные вмешательства на

них, заболевания периферических сосудов, сахарный диабет (СД), флебит, а также варикозное расширение вен или тромбоз глубоких вен (ТГВ) в анамнезе [100].

Несмотря на то, что механизмы репарации организма точно направлены и должны действовать до полного заживления раны, а клетки, принимающие в них участие, обеспечивают гибкость функций и избыточность сигнальных путей, распространенность хронических или незаживающих ран с каждым годом увеличивается. В хронических ранах очаг повреждения распространяется и поддерживается, несмотря на все попытки организма остановить этот процесс (табл. 2.13). Факторы, затрудняющие заживление ран, подробно описаны в главе 11.

Для хронических ран, как правило, характерна агрессивная среда, которая способствует протеолизу и поддержанию воспаления, а также затрудняет пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток. Три основные предпосылки к образованию хронических ран — наличие инородных тел, патогенов (например, бактерий, вирусов, грибков, микобактерий) или сопутствующих заболеваний (например, СД, заболеваний сердечно-сосудистой системы) [101]. Удаление инородных тел и хирургическая обработка позволяют перевести рану из застывшего хронического состояния в острое и возобновить процессы заживления [102]. Наличие инфекции или сопутствующего заболевания затрудняет заживление раны более подробно

Таблица 2.13. Различия в процессах заживления ран, связанные с приемом лекарственных средств, старением, инфицированием или сопутствующими заболеваниями

Процессы	Препараты	Старение	Хронические состояния		
			Инфекции	Сопутствующие заболевания	
				Сахарный диабет	Сосудистые заболевания
Гемостаз:		Образование тромбов			
<ul style="list-style-type: none"> остановка кровотечения; торможение патогенов 					
Сосудистые события	<ul style="list-style-type: none"> Клопидогрел — снижение адгезии и активации тромбоцитов. Антиагрегантные свойства клопидогрела связаны с подавлением присоединения АДФ к рецепторам на поверхности тромбоцитов, в первую очередь к рецепторам с низкой аффинностью [122–126] 	<ul style="list-style-type: none"> Артериосклероз. Атеросклероз 			
Клеточные события		<ul style="list-style-type: none"> Пониженный уровень гемоглобина. ↓ гематокрита. ↓ экспрессии рецепторов PDGF [68] 		↓ экспрессии рецепторов PDGF [68]	
Клеточная сигнализация	Варфарин — антикоагулянт, нарушает процессы повторного использования витамина К и, как следствие, функцию протромбина [125]				
Воспаление.		Реактивный хемотаксис			
<ul style="list-style-type: none"> Уничтожение патогенов. Удаление остатков ткани. Создание нового пути миграции клеток 					
Сосудистые события				Непропорциональная экспрессия молекул клеточной адгезии клетками эндотелия приводит к усилению экстравазации и накопления клеток воспаления	

Процессы	Препараты	Старение	Хронические состояния		
			Инфекции	Сопутствующие заболевания	
				Сахарный диабет	Сосудистые заболевания
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным действием. Снижение концентрации IGF-1. Нарушение функции фибробластов. Кортизол также может приводить к повышению концентрации провоспалительных цитокинов и усиливать повреждение ими тканей [127] 			<ul style="list-style-type: none"> ↑ инфильтрации активированными макрофагами. ↑ фиброзного ВКМ по краям раны [128]. Измененная чувствительность к VEGF [129] 	
Клеточные сигналы		Нарушение связи фактора роста фибробластов (FGF) с их рецепторами (FGFR ¹) [130, 131]	Нарушение связи FGF–FGFR [130, 131]	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение связи FGF–FGFR [16, 132]. Усиленная и длительная экспрессия воспалительных цитокинов [133, 134] 	Нарушение связи FGF–FGFR [65, 135]
Пролиферация.		Регенеративная			
<ul style="list-style-type: none"> Восстановление структуры. Восстановление барьерной функции 					
Сосудистые события				Предшественницы эндотелиальных клеток ↓↓	
Клеточные события	<ul style="list-style-type: none"> Глюкокортикоиды ингибируют синтез коллагена. Недостаточность витамина С приводит к нарушению синтеза коллагена 	Синтез ВКМ		Снижение привлечения и накопления предшественниц эндотелиальных клеток	
Клеточные сигналы		<ul style="list-style-type: none"> Эпидермальный фактор роста (EGF). Тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Фактор роста фибробластов (FGF). Трансформирующий фактор роста (TGF). IL-1. TNF-α 			Отсутствие или ↓ экспрессии рецепторов к PDGF в эпителиальных клетках [137]
Созревание		Контрактуры			
Сосудистые события					
Клеточные события				<ul style="list-style-type: none"> Нарушение созревания ВКМ, вызванное повышенной концентрацией активных форм кислорода вследствие деятельности воспалительных клеток. Преждевременное старение клеток [138] 	

¹ FGFR — Fibroblast Growth Factor Receptors — *Примеч. ред.*

Процессы	Препараты	Старение	Хронические состояния		
			Инфекции	Сопутствующие заболевания	
				Сахарный диабет	Сосудистые заболевания
Клеточные сигналы				<ul style="list-style-type: none"> Гликирование снижает стабильность ВКМ, препятствует его образованию и взаимодействиям коллагена с протеогликанами [139]. Высокая концентрация глюкозы стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ фибробластами, макрофагами и эндотелиальными клетками [140] 	
Ремоделирование. <ul style="list-style-type: none"> Функции. Терморегуляция. Объем движений. Отсутствие рецидива 		Функциональное ремоделирование/образование рубца			
Сосудистые события					
Клеточные события					
Клеточные сигналы					

такая ситуация описана в главе 11. Возникающие на фоне сопутствующих заболеваний хронические раны не всегда вызваны острой травмой. В таком случае ее отсутствие и, как следствие, отсутствие возникающего в ответ на острое повреждение каскада стимуляции и привлечения клеток в очаг поражения может стать причиной старения важных клеток. Данный процесс затрагивает макрофаги и связанные с ними сигнальные каскады, в норме возникающие в ответ на повреждение ткани. Хроническую рану можно назвать «скрытой атакой», не вызывающей запуск нормальных сигнальных механизмов в ответ на повреждение. Стареющие клетки особенно уязвимы, и если взаимодействия между самими клетками, а также клетками и ВКМ не происходит, то нормальный процесс заживления раны не может начаться.

Бактерии поражают организм-хозяина, используя два противоположных на вид способа: немедленное уничтожение клеток хозяина для обеспечения себя питательными веществами или формирование биопленки и образование полупостоянной бактериальной колонии [103–110]. Для уничтожения клеток хозяина бактериям необходимо усилить экспрессию планктонных генов, обеспечивающих «свободное плавание», а для формирования биопленки требуется экспрессия генов, отвечающих за синтез белков (интегринов, молекул адгезии), с помощью которых можно прикрепиться к клеткам хозяина или ВКМ [107, 111, 112]. В биопленке бактерии покрывают себя, своих соседей и потомство секретируемым полисахаридным матриксом. Такой конгломерат бактерий не обнаруживает хозяин, он недостижим для антибиотиков и уклоняется от врожденного и приобретенного иммунного ответа; в нем формируются благоприят-

ные условия для взаимного обмена генными кассетами, кодирующими способы развития антимикробной резистентности (например, эффлюксные насосы, механизмы деактивации) [113–115]. Бактериальная колония биопленки питается экссудатом, который образуется вследствие локального воспаления, инициируемого и поддерживаемого в основном макрофагами и нейтрофилами [112, 113]. Таким образом, именно те клетки, которые должны были обнаружить и уничтожить возбудителя (макрофаги и нейтрофилы), становятся «кухней» для патогенов, обеспечивающей постоянный поток питательных веществ за счет неизбирательного разрушения клеток, белков и компонентов плазмы [116, 117].

В хронической ране образуется богатая протеолитическими агентами среда, содержащая повышенные концентрации матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-8, ММР-9) и эластазы [59, 118, 119]. В такой агрессивной среде разрушение белков происходит абсолютно хаотично, и упорядоченные процессы миграции и пролиферации клеток, необходимые для заживления раны, не могут быть запущены. Кроме того, провоспалительные цитокины (например, TNF- α , INF- γ , IL-1, 6 и 8) продолжают неизбирательное привлечение нейтрофилов и макрофагов [5, 23, 49, 118]. Повышенная концентрация нейтрофилов и макрофагов в присутствии провоспалительных цитокинов также не позволяет произойти морфологическим изменениям в ключевых клетках, которые необходимы для перехода раны из состояния воспаления в фазу пролиферации [1, 2, 47, 120, 121].

Помимо образования защитного покрова из полисахаридов, повышения концентрации протеаз, провоспалительных цитокинов и хемокинов, усиленного

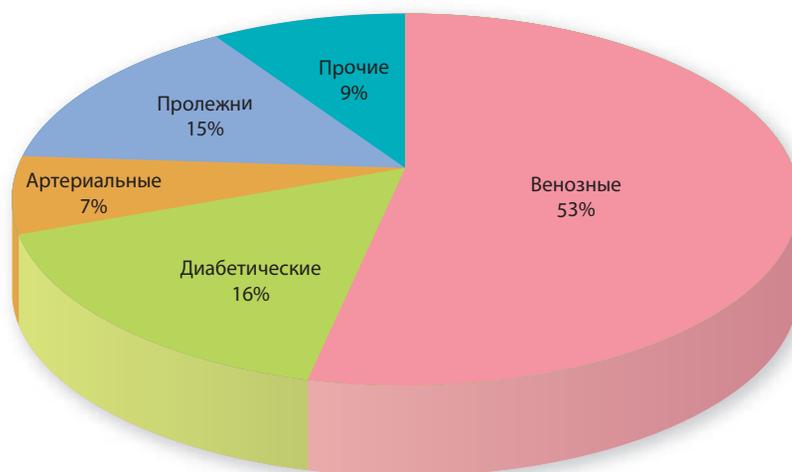
накопления нейтрофилов и макрофагов, биопленка также ускоряет старение клеток хозяина, защищая свое соединение с ним. Стареющие клетки не могут делиться, мигрировать и совершать апоптоз. Отсутствие апоптоза, возможно, служит одним из самых неблагоприятных факторов, так как запрограммированный и контролируемый апоптоз клеток хозяина запускает противовоспалительные механизмы и клеточные каскады, которые переводят процесс заживления раны из фазы воспаления в фазу пролиферации [21, 48–51, 81, 141, 142]. В результате воспаление становится бесполезным, многократно повторяющимся и вредным для тканей организма; при этом оно питает биопленку и ее обитателей.

Распространенность хронических ран — растущая угроза

Хронические раны классифицируют по этиологическому признаку как для планирования лечения, так и для сбора данных о ранах, в том числе о расходах системы здравоохранения. Такие данные анализируют, и раны классифицируют на острые: связанные со злокачественными новообразованиями, хронические. Распространенность острых ран, и затраты на их лечение используют как ориентир для анализа данных о хронических ранах. К острым ранам относят раны после оперативных вмешательств, травм, ожогов и ампутаций. К ранам, связанным со злокачественными новообразованиями относят базально-клеточную карциному кожи, меланому и раны, полученные при лучевой терапии.

Распространенность хронических ран увеличивается, и ее совокупный годовой темп роста в 2–3 раза превышает показатели всех остальных видов ран, в том числе ран после оперативных вмешательств, ожогов и острых ран в целом [121]. Распространенность ран, связанных с нарушением венозного кровотока, и диабетических язв по всему миру оценивают в 11 млн и 11,3 млн случаев соответственно. В 2008 г. ежегодный прирост распространенности составлял 8–9% в развитых странах, что связано с увеличением возраста населения, а также частоты возникновения СД 1-го и 2-го типов и его выявляемости [121]. Во всем мире, и в частности США, четырем основным видам хронических ран (вследствие нарушения артериального или венозного кровотока, диабетические, пролежни) страдают около 2% населения. На их лечение расходуют значительные средства: до 3% бюджета системы здравоохранения (рис. 2.43) [97, 143].

Раны, связанные с нарушением венозного кровотока, — наиболее часто встречаемый вид хронических ран, развиваются примерно у 1% населения всего мира. В 2002 г. Э.Х. Фридберг (E.H. Friedberg) и соавт. оценили годовую стоимость лечения 192 пациентов с ранами вследствие нарушения венозного кровотока нижних конечностей в 1,26 млн долларов США [145]. Г. Беннетт (G. Bennett) и соавт. рассчитали, что на лечение пациентов с пролежнями уходит более 4% всех расходов государственной службы здравоохранения Соединенного Королевства, что составляет 3–4 млрд долларов США в год [146]. С.А. Хейнемэн (S.A. Heupeman) проанализировал данные по эпидемиологии и стоимости лечения диабетической стопы. Он рассчитал, что СД — причина более 100 000 ампутаций нижних конечностей без сохранения функцио-



Масштаб проблемы: *распространенность*

- 2–3% населения мира
- 3–4% бюджета системы здравоохранения в долларах США
- 1 000 000 случаев язв в США

Рис. 2.43. Хронические раны. 90% ран относят к одной из четырех категорий: пролежни, диабетические/нейропатические, раны вследствие нарушения артериального или венозного кровотока

нальной культы стопы. Полная стоимость каждой операции со всеми сопутствующими расходами в 2005 г. составила 100 000 долларов США, а суммарные прямые затраты при этом — около 10 млрд долларов США [147].

Пять основных видов хронических ран

Хронические раны часто разделяют по этиологическому признаку на:

- раны вследствие нарушения артериального или венозного кровотока;
- диабетические/нейропатические раны;
- пролежни;
- незаживающие послеоперационные раны.

Однако различия непосредственно в ранах зависят в большей степени от следующих пяти факторов:

- нарушение перфузии;
- сниженная оксигенация;
- чрезмерное механическое давление;
- нарушение трофики;
- наличие системных заболеваний [58, 148].

Хроническое течение ран обусловлено именно этими факторами, а не возрастом пациента или этиологией раны. Несмотря на это, разделение хронических ран по этиологии позволяет определять наиболее важные патофизиологические факторы и собирать статистические данные для каждого из видов ран. Например, осложнения диабетической стопы связаны с нейропатией, нарушенной перфузией, дисфункцией лейкоцитов, неблагоприятным характером питания, а также повышенным пиковым давлением на стопу и аномальным механическим воздействием (вследствие нейропатии и нарушения чувствительности в стопе). При венозной недостаточности язвы осложняются образованием периваскулярных манжет, отеком и повышением давления в венах. Примечательно, что независимо от этиологии в незаживающих ранах обнаруживают одни и те же клеточные и биохимические нарушения [58, 149, 150]. Полученные данные распределяют по четырем основным категориям, на которые приходится около 90% всех хронических ран, и на их основании можно сделать вывод о наиболее частой причине возникновения каждого из видов. Все эти виды хронических ран подробнее описаны далее.

2.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В норме процесс заживления ран сложен, протекает в определенном порядке, проходя через фазы повреждения, гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования. Во время фазы гемостаза агрегация тромбоцитов и образование тромба препятствуют избыточному кровотечению и играют роль механического препятствия для патогенов, таким образом запуская переход в фазу воспаления. Признак завершения перехода — привлечение в место повреждения нейтрофилов, лейкоцитов и макрофагов, а также секреция факторов роста и про-

воспалительных цитокинов. Во время фазы пролиферации образуются богатая сосудами грануляционная ткань и ВКМ. В фазу ремоделирования продолжают процессы стягивания рубца миофибробластами и контролируемого замещения ткани и коллагена. В результате описанных процессов образуется ткань, близкая по свойствам неповрежденной коже.

Заживление раны — не изолированный процесс восстановления кожного покрова, он регулируется системами врожденного и приобретенного иммунитета. Механизмы как врожденного (например, нейтрофилы, макрофаги и лейкоциты), так и приобретенного (например, В-клетки и антитела) иммунитета запускаются клетками раннего иммунного ответа и защищают организм от потенциально опасных патогенов. Работая вместе, как единое целое, указанные клетки выделяют протеазы, факторы роста, хемокины и цитокины, а также регулируют их активность для восстановления кожного барьера и предотвращения инфицирования.

В каждую фазу заживления происходят важные события, которые можно разделить на сосудистые, клеточные, сигнальные и взаимодействия клетка—матрикс. В самом начале, в фазу гемостаза происходит вазоконстрикция. В воспалительную и пролиферативную фазы она сменяется вазодилатацией и ангиогенезом для поступления питательных веществ в рану, а также удаления продуктов жизнедеятельности клеток и аутолитического распада ткани. Все фазы заживления происходят при участии одних и тех же типов клеток, однако их фенотипы, клеточная активность и численность существенно различаются. В гемостазе и ангиогенезе главную роль играют тромбоциты, в воспалении — макрофаги, в пролиферации и ремоделировании — фибробласты и миофибробласты, а белок ламинин необходим для правильного построения ВКМ и прикрепления к нему факторов роста и их накопления. Во время различных фаз заживления макрофаги подвергаются наиболее разнообразным фенотипическим изменениям, превращаясь из провоспалительных активированных макрофагов, участвующих в фазе воспаления, в репаративные макрофаги (M2), участвующие в фазах пролиферации и ремоделирования. Наконец, оставшиеся макрофаги выполняют функцию иммунного надзора после заживления раны.

Хронические раны образуются в результате патофизиологических изменений (например, заболеваний артерий, вен или СД) или при невозможности заживления острой раны вследствие инфицирования или действия внутренних и внешних факторов, препятствующих заживлению. В таких случаях один или несколько основных путей репарации оказываются нарушенными. Большинство хронических ран характеризуются избыточным или стойким воспалением, инфицированием, наличием биопленок и отсутствием ответа клеток дермы и эпидермиса на репаративные стимулы. Клинически наблюдаются хроническое воспаление, отек, большой объем некротической ткани, большое количество микроорганизмов в ране, плохо развитый ВКМ и чрезмерный рост эпителия.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Выберите один правильный ответ.

- Какой тип заживления будет отмечен у инфицированной раны значимого размера с поражением всей толщи кожи:
 - тип 1 (первичным натяжением);
 - тип 2 (отсроченным первичным натяжением);
 - тип 3 (вторичным натяжением);
 - тип 4 (заживление хронической раны)?
 - Критический период заживления ран — это время, необходимое на заживление раны до самоподдерживаемого состояния и восстановления функций:
 - верно;
 - неверно.
 - Какая фаза заживления раны характеризуется наличием грануляционной ткани:
 - гемостаз;
 - воспаление;
 - пролиферация/созревание;
 - ремоделирование?
 - Когда начинается воспаление:
 - сразу после повреждения;
 - при появлении в ране признаков неоангиогенеза;
 - после полной остановки кровотечения;
 - при заметном стягивании раны?
 - Когда начинается пролиферация:
 - пролиферация пересекается с фазой воспаления за счет миграции эпителиальных клеток по краям раны;
 - когда большая часть поврежденной ткани замещена, и начинается восстановление прочности за счет отложения коллагена, в основном III типа;
 - во время расширения сети кровеносных сосудов (ангиогенез) и начала стягивания раны миофибробластами для ее закрытия;
 - при появлении в ране видимых капиллярных петель?
 - Во время ремоделирования коллаген III типа замещается на:
 - коллаген I типа;
 - коллаген II типа;
 - коллаген IV типа;
 - коллаген V типа.
- Эталоны ответов:** 1 — в; 2 — а; 3 — в; 4 — а; 5 — а; 6 — а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hart J. Inflammation. 2: Its role in the healing of chronic wounds // *J. Wound Care*. Jul. 2002. N 11(7). P. 245–249.
- Hart J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds // *J. Wound Care*. Jun. 2002. N 11(6). P. 205–209.
- Murphy K., ed. *Janeway's Immunobiology*. 7-th ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2007.
- Rigby K.M., DeLeo F.R. Neutrophils in innate host defense against *Staphylococcus aureus* infections // *Seminars Immunopathol*. Mar. 2012. N 34(2). P. 237–259.
- Rodero M.P., Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages // *Int. J. Clin. Exper. Pathol*. 2010. N 3(7). P. 643–653.

- Bernstein A.I., Stout K.A., Miller G.W. A fluorescent-based assay for live cell, spatially resolved assessment of vesicular monoamine transporter 2-mediated neurotransmitter transport // *J. Neuroscience Methods*. Aug 15, 2012. N 209(2). P. 357–366.
- Hunt A.M., Paynter K.J. The role of cells of the stratum intermedium in the development of the guinea pig molar. A study of cell differentiation and migration using tritiated thymidine // *Arch. Oral. Bio*. Mar–Apr 1963. N 8. P. 65–78.
- Hunt D.P. Measurements of a single galvanic skin response based upon its rate topography // *J. Gen. Psych*. Oct 1975. N 93(2d Half). P. 155–171.
- Kazlauskas A. The priming/completion paradigm to explain growth factor-dependent cell cycle progression // *Growth Factors*. Sep 2005. N 23(3). P. 203–210.
- Angiogenesis. New York, NY: Springer Science and Business Media, LLC, 2008.
- Grotendorst G.R., Okochi H., Hayashi N. A novel transforming growth factor beta response element controls the expression of the connective tissue growth factor gene // *Cell. Growth. Diff. er*. Apr 996. N 7(4). P. 469–480.
- Igarashi A., Okochi H., Bradham D.M., Grotendorst G.R. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair // *Mol. Biol. Cell*. Jun 1993. N 4(6). P. 637–645.
- Desmouliere A., Geinoz A., Gabbiani F., Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts // *J. Cell. Biol*. Jul 1993. N 122(1). P. 103–111.
- Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases // *J. Pathol*. Jul 2003. N 200(4). P. 500–503.
- Takehara K. Growth regulation of skin fibroblasts // *J. Dermatol. Sci*. Dec 2000. N 24 (suppl). S70–S77.
- Werner S., Krieg T., Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing // *J. Invest. Dermatol*. May 2007. N 127(5). P. 998–1008.
- Pilcher B.K., Dumin J.A., Sudbeck B.D. et al. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix // *J. Cell. Biol*. Jun 16 1997. N 137(6). P. 1445–1457.
- Pilcher B.K., Gaither-Ganim J., Parks W.C., Welgus H.G. Cell typespecific inhibition of keratinocyte collagenase-1 expression by basic fibroblast growth factor and keratinocyte growth factor. A common receptor pathway // *J. Biol. Chem*. Jul 18 1997. N 272(29). P. 18147–18154.
- Sudbeck B.D., Pilcher B.K., Welgus H.G., Parks W.C. Induction and repression of collagenase-1 by keratinocytes is controlled by distinct components of different extracellular matrix compartments // *J. Biol. Chem*. Aug 29 1997. N 272(35). P. 22103–22110.
- McKay I.A., Leigh I.M. Epidermal cytokines and their roles in cutaneous wound healing // *Br. J. Dermatol*. Jun 1991. N 124(6). P. 513–518.
- Banno T., Gazel A., Blumenberg M. Effects of tumor necrosis factoralpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling // *J. Biol. Chem*. Jul 30 2004. N 279(31). P. 32633–32642.
- Frank S., Hubner G., Breier G. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing // *J. Biol. Chem*. May 26 1995. N 270(21). P. 12607–12613.
- Gordon S., Taylor P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity // *Nat. Rev. Immunol*. Dec 2005. N 5(12). P. 953–964.
- Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective // *Annu Rev. Immunol*. 2009. N 27. P. 451–483.

25. Stout R.D., Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments // *J. Leukoc. Biol.* Sep 2004. N 76(3). P. 509–513.
26. Ocleston N.L., Fairlamb D., Hutchison J. et al. Avotermin for the improvement of scar appearance: a new pharmaceutical in a new therapeutic area // *Expert Opin. Invest. Drugs.* Aug 2009. N 18(8). P. 1231–1239.
27. Daley J.M., Brancato S.K., Thomay A.A. et al. The phenotype of murine wound macrophages // *J. Leukoc. Biol.* Jan 2010. N 87(1). P. 59–67.
28. Sanchez-Fidalgo S., Martin-Lacave I., Illanes M., Motilva V. Angiogenesis, cell proliferation and apoptosis in gastric ulcer healing. Effect of a selective cox-2 inhibitor // *Eur. J. Pharmacol.* Nov 28 2004. N 505(1–3). P. 187–194.
29. Kaplan H.B., Edelson H.S., Friedman R., Weissmann G. The roles of degranulation and superoxide anion generation in neutrophil aggregation // *Biochim. Biophys. Acta.* Sep 13 1982. N 721(1). P. 55–63.
30. Weissman I.L., Anderson D.J., Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2001. N 17. P. 387–403.
31. Rosenbauer F., Tenen D.G. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation // *Nat. Rev. Immunol.* Feb 2007. N 7(2). P. 105–117.
32. Glasser L., Fiederlein R.L. Functional differentiation of normal human neutrophils // *Blood.* Mar 1987. N 69(3). P. 937–944.
33. Zigmond S.H. Chemotaxis by polymorphonuclear leukocytes // *J. Cell. Biol.* May 1978. N 77(2). P. 269–287.
34. Snyderman R., Goetzl E.J. Molecular and cellular mechanisms of leukocyte chemotaxis // *Science.* Aug 21 1981. N 213(4510). P. 830–837.
35. Rossi F., Zatti M. Changes in the metabolic pattern of polymorphonuclear leukocytes during phagocytosis // *Br. J. Exp. Pathol.* Oct 1964. N 45. P. 548–559.
36. Kim S.Y., Weinstein D.A., Starost M.F. et al. Necrotic foci, elevated chemokines and infiltrating neutrophils in the liver of glycogen storage disease type Ia // *Journal Hepatol.* Mar 2008. N 48(3). P. 479–485.
37. Segal A.W. How neutrophils kill microbes // *Annu Rev. Immunol.* 2005. N 23. P. 197–223.
38. Segal A.W. Structure of the NADPH-oxidase: membrane components // *Immunodeficiency.* 1993. N 4(1–4). P. 167–179.
39. Segal A.W., Abo A. The biochemical basis of the NADPH oxidase of phagocytes // *Trends Biochem. Sci.* Feb 1993. N 18(2). P. 43–47.
40. Babior B.M. NADPH oxidase: an update // *Blood.* Mar 1 1999. N 93(5). P. 1464–1476.
41. Clark R.A. The human neutrophil respiratory burst oxidase // *J. Infect. Dis.* Jun 1990. N 161(6). P. 1140–1147.
42. Smith R.J., Wierenga W., Iden S.S. Characteristics of N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine as an inducer of lysosomal enzyme release from human neutrophils // *Inflammation.* Mar 1980. N 4(1). P. 73–88.
43. Babior B.M., Kipnes R.S., Curmutte J.T. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent // *J. Clin. Invest.* Mar 1973. N 52(3). P. 741–744.
44. Papayannopoulos V., Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons // *Trends Immunol.* Nov 2009. N 30(11). P. 513–521.
45. von Kockritz-Blickwede M., Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps // *J. Mol. Med. (Berl.).* Aug 2009. N 87(8). P. 775–783.
46. Leibovich S.J., Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum // *Am. J. Pathol.* Jan 1975. N 78(1). P. 71–100.
47. Haslett C., Savill J.S., Meagher L. The neutrophil // *Curr. Opin. Immunol.* Oct 1989. N 2(1). P. 10–18.
48. DeLeo F.R. Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens // *Apoptosis.* Jul 2004. N 9(4). P. 399–413.
49. Kennedy A.D., DeLeo F.R. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection // *Immunol. Res.* 2009. N 43(1–3). P. 25–61.
50. Kobayashi S.D., Braughton K.R., Whitney A.R. et al. Bacterial pathogens modulate an apoptosis differentiation program in human neutrophils // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Sep 16 2003. N 100(19). P. 10948–10953.
51. Savill J.S., Wyllie A.H., Henson J.E. et al. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages // *J. Clin. Invest.* Mar 1989. N 83(3). P. 865–875.
52. Cognato H., Yurchenco P.D. Form and function: the laminin family of heterotrimers // *Dev. Dyn.* Jun 2000. N 218(2). P. 213–234.
53. Martin J.M., Zenilman J.M., Lazarus G.S. Molecular microbiology: new dimensions for cutaneous biology and wound healing // *J. Invest. Dermatol.* 2009.
54. Hess C.T. *Wound Care.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
55. Grey J.E., Enoch S., Harding K.G. Wound assessment // *BMJ.* Feb 4 2006. N 332(7536). P. 285–288.
56. Hillyer P., Mordelet E., Flynn G., Male D. Chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules on different human endothelia: discriminating the tissue-specific functions that affect leucocyte migration // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. N 134. P. 431–441.
57. Annunziata C.C., Drake D.B., Woods J.A. et al. Technical considerations in knot construction. Part I. Continuous percutaneous and dermal suture closure // *J. Emerg. Med.* May–Jun 1997. N 15(3). P. 351–356.
58. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing // *J. Dent. Res.* Mar 2010. N 89(3). P. 219–229.
59. Schreml S., Szeimies R.M., Prantl L. et al. Wound healing in the 21st century // *J. Am. Acad. Dermatol.* Nov 2010. N 63(5). P. 866–881.
60. Al-Mulla F., Leibovich S.J., Francis I.M., Bitar M.S. Impaired TGF-beta signaling and a defect in resolution of inflammation contribute to delayed wound healing in a female rat model of type 2 diabetes // *Molecular bioSystems.* Nov 2011. N 7(11). P. 3006–3020.
61. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines // *Physiol. Reviews.* Jul 2003. N 83(3). P. 835–870.
62. Shaykhiev R., Bals R. Interactions between epithelial cells and leukocytes in immunity and tissue homeostasis // *J. Leukoc. Biol.* July 1 2007. N 82(1). P. 1–15.
63. Leibovich S.J., Ross R. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum // *Am. J. Pathol.* Jan 1975. N 78(1). P. 71–100.
64. Kim M.H., Liu W., Borjesson D.L. et al. Dynamics of neutrophil infiltration during cutaneous wound healing and infection using fluorescence imaging // *J. Invest. Dermatol.* Jul 2008. N 128(7). P. 1812–1820.
65. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S. et al. Growth factors and cytokines in wound healing // *Wound Repair Regen.* Sep–Oct 2008. N 16(5). P. 585–601.
66. Gao Z., Sasaoka T., Fujimori T. et al. Deletion of the PDGFR-beta gene affects key fibroblast functions important for wound healing // *J. Biol. Chem.* Mar 11 2005. N 280(10). P. 9375–9389.
67. Pierce G.F., Tarpley J.E., Tseng J. et al. Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds // *J. Clin. Invest.* Sep 1995. N 96(3). P. 1336–1350.

68. Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing // *N. Engl. J. Med.* Sep 2 1999. N 341(10). P. 738–746.
69. Postlethwaite A.E., Keski-Oja J., Moses H.L., Kang A/H. Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by transforming growth factor beta // *J. Exp. Med.* Jan 1 1987. N 165(1). P. 251–256.
70. Leask A., Abraham D.J. TGF-beta signaling and the fibrotic response // *FASEB J.* May 2004. N 18(7). P. 816–827.
71. Koch A.E., Volin M.V., Woods J.M. et al. Regulation of angiogenesis by C-X-C chemokines interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 in the rheumatoid joint // *Arthritis Rheum.* 2001. N 44. P. 31–40.
72. Pablos J.L., Santiago B., Galindo M. et al. Synovioyte-derived CXCL12 is displayed on endothelium and induces angiogenesis in rheumatoid arthritis // *J. Immunol.* 2003. N 170. P. 2147–2152.
73. Salcedo R., Ponce M.L., Young H.A. et al. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression // *Blood.* 2000. N 96. P 34–40.
74. Shaykhiev R., Beisswenger C., Kandler K. et al. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* Nov 2005. N 289(5). L842–848.
75. Braun S., auf dem Keller U., Steiling H., Werner S. Fibroblast growth factors in epithelial repair and cytoprotection. *Philosophical transactions of the Royal Society of London // Series B, Biological sciences.* May 29 2004. N 359(1445). P. 753–757.
76. Park H.J., Cho D.H., Kim H.J. et al. Collagen synthesis is suppressed in dermal fibroblasts by the human antimicrobial peptide LL-37 // *J. Invest. Dermatol.* 2008. N 129(4). P. 843–850.
77. Gorin Y., Block K., Hernandez J. et al. Nox4 NAD(P) H oxidase mediates hypertrophy and fibronectin expression in the diabetic kidney // *J. Biol. Chem.* Nov 25 2005. N 280(47). P. 39616–39626.
78. Krivacic K.A., Levine A.D. Extracellular matrix conditions T-cells for adhesion to tissue interstitium // *J. Immunol.* 2003. N 170. P. 5034.
79. Wang X., Waldeck H., Kao W.J. The effects of TGF-alpha, IL-1beta and PDGF on fibroblast adhesion to ECM-derived matrix and KGF gene expression // *Biomaterials.* Mar 2010. N 31(9). P. 2542–2548.
80. Carretero M., Escamez M.J., Garcia M. et al. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of human cathelicidin LL-37 // *J. Invest. Dermatol.* Jan 2008. N 128(1). P. 223–236.
81. Kobayashi S.D., Deleo F.R. An apoptosis differentiation programme in human polymorphonuclear leucocytes // *Biochem. Soc. Trans.* Jun 2004. N 32(Pt3). P. 474–476.
82. Franz M.G., Kuhn M.A., Wright T.E. et al. Use of the wound healing trajectory as an outcome determinant for acute wound healing // *Wound Repair Regen.* Nov–Dec 2000. N 8(6). P. 511–516.
83. Ng G.Y., Oakes B.W., McLean I.D. et al. The long-term biomechanical and viscoelastic performance of repairing anterior cruciate ligament after hemitranssection injury in a goat model // *Am. J. Sports Med.* Jan–Feb 1996. N. 24(1). P. 109–117.
84. Noordzij J.P., Foresman P.A., Rodeheaver G.T. Tissue adhesive wound repair revisited // *J. Emerg. Med.* Sep–Oct 1994. N 12(5). P. 645–649.
85. Van Meter B.H., Thacker J.G., Rodeheaver G.T., Edlich R.F. Some biomechanical considerations in microsutures // *Ann. Plast. Surg.* Apr 1994. N 32(4). P. 401–406.
86. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? // *J. Cell. Biol.* Sep 3 2012. N 198(5). P. 773–783.
87. Bonecchi R., Locati M., Galliera E. et al. Differential recognition and scavenging of native and truncated macrophage-derived chemokine (macrophage-derived chemokine/CC chemokine ligand 22) by the D6 decoy receptor // *J. Immunol.* Apr 15 2004. N 172(8). P. 4972–4976.
88. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization // *Trends in Immunol.* Dec 2004. N 25(12), P. 677–686.
89. Lucas T., Abraham D., Aharinejad S. Modulation of tumor associated macrophages in solid tumors // *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library.* 2008. N 13. P. 5580–5588.
90. Stout R.D., Jiang C., Matta B. et al. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in microenvironmental influences // *J. Immunol.* Jul 1 2005. N 175(1). P. 342–349.
91. Feugate J.E., Li Q., Wong L., Martins-Green M. The cxc chemokine cCAF stimulates differentiation of fibroblasts into myofibroblasts and accelerates wound closure // *J. Cell. Biol.* Jan 7 2002. N 156(1). P. 161–172.
92. Ng C.P., Hinz B., Swartz M.A. Interstitial fluid flow induces myofibroblast differentiation and collagen alignment in vitro // *J. Cell. Sci.* Oct 15 2005. N 118 (Pt 20). P. 4731–4739.
93. Niu J., Chang Z., Peng B. et al. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor-7-regulated cell migration and invasion through activation of NF-kappaB transcription factors // *J. Biol. Chem.* Mar 2 2007. N 282(9). P. 6001–6011.
94. Lazarus G.S., Cooper D.M., Knighton D.R. et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing // *Arch. Dermatol.* Apr 1994. N 130(4). P. 489–493.
95. Werdin F., Tennenhaus M., Schaller H.E., Rennekampff H.O. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds // *Eplasty.* 2009. N 9. e19.
96. Carrie Sussman B.B.-J., ed. *Wound Care: A Collaborative Practice Manual for Health Professionals.* 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
97. Sen C.K., Gordillo G.M., Roy S. et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy // *Wound Repair Regen.* Nov–Dec 2009. N 17(6). P. 763–771.
98. Nelzen O., Bergqvist D., Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study // *Eur. J. Vascular Endovascular Surgery: Official Journal of the European Society for Vascular Surgery.* May 1997. N 13(5). P. 500–508.
99. Persoon A., Heinen M.M., van der Vleuten C.J. et al. Leg ulcers: a review of their impact on daily life // *J. Clin. Nurs.* Mar 2004. N 13(3). P. 341–354.
100. de Araujo T., Valencia I., Federman D.G., Kirsner R.S. Managing the patient with venous ulcers // *Ann. Intern. Med.* Feb 18 2003. N 138(4). P. 326–334.
101. Kim M., Ashida H., Ogawa M. et al. Bacterial interactions with the host epithelium // *Cell Host & Microbe.* Jul 22 2010. N 8(1). P. 20–35.
102. Edlich R.F., Rodeheaver G.T., Thacker J.G. et al. Management of soft tissue injury // *Clin. Plast. Surg.* Apr 1977. N 4(2). P. 191–198.
103. Aepfelbacher M., Aktories K., Just I. *Bacterial Protein Toxins.* Berlin, New York: Springer, 2000.
104. Burns D.L. *Bacterial Protein Toxins.* Washington, D.C.: ASM Press, 2003.
105. Alouf J.E., Popoff M.R. *The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins.* 3rd ed. Amsterdam/Oxford: Academic, Elsevier Science [distributor], 2006.
106. An Y.H., Friedman R.J. *Handbook of Bacterial Adhesion: Principles, Methods, and Applications.* Totowa, NJ: Humana Press, 2000.

107. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // *Science*. 1999. N 284. P. 1318–1322.
108. Dykes G.A., Sampathkumar B., Korber D.R. Planktonic or biofilm growth affects survival, hydrophobicity and protein expression patterns of a pathogenic *Campylobacter jejuni* strain // *Int. J. Food Microbiol.* Dec 15 2003. N 89(1). P. 1–10.
109. James G.A., Swogger E., Wolcott R. et al. Biofilms in chronic wounds // *Wound Repair Regen.* Jan–Feb 2008. N 16(1). P. 37–44.
110. Wolcott R.D., Rumbaugh K.P., James G. et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window // *J. Wound Care.* Aug 2010. N 19(8). P. 320–328.
111. Pallen M.J., Nelson K.E., Preston G.M. *Bacterial Pathogenomics*. Washington, DC: ASM Press, 2007.
112. Ammons M.C. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care // *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery*. Jan 2010. N 5(1). P. 10–17.
113. Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms // *Lancet*. 2001. N 358. P. 135–138.
114. Valencia I.C., Kirsner R.S., Kerdel F.A. Microbiologic evaluation of skin wounds: alarming trend toward antibiotic resistance in an inpatient dermatology service during a 10-year period // *J. Am. Acad. Dermatol.* Jun 2004. N 50(6). P. 845–849.
115. Park B., Liu G.Y. Targeting the host-pathogen interface for treatment of *Staphylococcus aureus* infection // *Seminars Immunopathol.* Mar 2012. N 34(2). P. 299–315.
116. Delbridge L.M., O’Riordan M.X. Innate recognition of intracellular bacteria // *Curr. Opin. Immunol.* Feb 2007. N 19(1). P. 10–16.
117. Ratliff C.R. Wound exudate: an influential factor in healing // *Advance Nurse Pract.* Jul 2008. N 16(7). P. 32–35; quiz 36.
118. Gohel M.S., Windhaber R.A., Tarlton J.F. et al. The relationship between cytokine concentrations and wound healing in chronic venous ulceration // *J. Vascular Surg.* Nov 2008. N 48(5). P. 1272–1277.
119. Trengove N.J., Stacey M.C., MacAuley S. et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors // *Wound Repair Regen.* Nov–Dec 1999. N 7(6). P. 442–452.
120. Diegelmann R.F. Excessive neutrophils characterize chronic pressure ulcers // *Wound Repair Regen.* Nov–Dec 2003. N 11(6). P. 490–495.
121. *Worldwide Wound Management, 2009: Established and Emerging Products, Technologies and Markets in the U.S., Europe, Japan and Rest of World*. 2009.
122. Li N., Wallen N.H., Savi P. et al. Effects of a new platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, SR121566, on platelet activation, platelet-leukocyte interaction and thrombin generation // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. Sep 1998. N 9(6). P. 507–515.
123. Varon D., Jackson D.E., Shenkman B. et al. Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 serves as a costimulatory agonist receptor that modulates integrin-dependent adhesion and aggregation of human platelets // *Blood*. Jan 15 1998. N 91(2). P. 500–507.
124. Weljie A.M., Hwang P.M., Vogel H.J. Solution structures of the cytoplasmic tail complex from platelet integrin alpha IIb-beta3-subunits // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. N 99. P. 5878.
125. Gage B.F., Fihn S.D., White R.H. Management and dosing of warfarin therapy // *Am. J. Med.* Oct 15 2000. N 109(6). P. 481–488.
126. Hérault J.P., Peyrou V., Savi P. et al. Effect of SR121566A, a potent GP IIb-IIIa antagonist on platelet-mediated thrombin generation in vitro and in vivo // *Thromb. Haemost.* Feb 1998. N 79(2). P. 383–388.
127. Brem H., Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes // *J. Clin. Invest.* May 2007. N 117(5). P. 1219–1222.
128. Loots M.A., Lamme E.N., Zeegelaar J. et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds // *J. Invest. Dermatol.* Nov 1998. N 111(5). P. 850–857.
129. Tchaikovski V., Olieslagers S., Bohmer F.D., Waltenberger J. Diabetes mellitus activates signal transduction pathways resulting in vascular endothelial growth factor resistance of human monocytes // *Circulation*. Jul 14 2009. N 120(2). P. 150–159.
130. Kawano M., Komi-Kuramochi A., Asada M. et al. Comprehensive analysis of FGF and FGFR expression in skin: FGF18 is highly expressed in hair follicles and capable of inducing anagen from telogen stage hair follicles // *J. Invest. Dermatol.* May 2005. N 124(5). P. 877–885.
131. Komi-Kuramochi A., Kawano M., Oda Y. et al. Expression of fibroblast growth factors and their receptors during full-thickness skin wound healing in young and aged mice // *J. Endocrinol.* Aug 2005. N 186(2). P. 273–289.
132. Werner S., Breeden M., Hubner G. et al. Induction of keratinocyte growth factor expression is reduced and delayed during wound healing in the genetically diabetic mouse // *J. Invest. Dermatol.* Oct 1994. N 103(4). P. 469–473.
133. Genco R.J., Grossi S.G., Ho A. et al. A proposed model linking Inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections // *J. Periodontol.* Nov 2005. N 76 (11 Suppl). P. 2075–2084.
134. Wetzler C., Kampfer H., Stallmeyer B. et al. Large and sustained induction of chemokines during impaired wound healing in the genetically diabetic mouse: prolonged persistence of neutrophils and macrophages during the late phase of repair // *J. Invest. Dermatol.* Aug 2000. N 115(2). P. 245–253.
135. Landau Z., David M., Aviezer D., Yayon A. Heparin-like inhibitory activity to fibroblast growth factor-2 in wound fluids of patients with chronic skin ulcers and its modulation during wound healing // *Wound Repair Regen.* Jul–Aug 2001. N 9(4). P. 323–328.
136. Stojadinovic O., Pastar I., Vukelic S. et al. Deregulation of keratinocyte differentiation and activation: a hallmark of venous ulcers // *J. Cell. Mol. Med.* Dec 2008. N 12(6B). P. 2675–2690.
137. Liu Z.J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing // *Antioxid. Redox. Signal.* Nov 2008. N 10(11). P. 1869–1882.
138. Ben-Porath I., Weinberg R.A. The signals and pathways activating cellular senescence // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* May 2005. N 37(5). P. 961–976.
139. Liao H., Zakhaleva J., Chen W. Cells and tissue interactions with glycated collagen and their relevance to delayed diabetic wound healing // *Biomaterials*. Mar 2009. N 30(9). P. 1689–1696.
140. Dalton S.J., Whiting C.V., Bailey J.R. et al. Mechanisms of chronic skin ulceration linking lactate, transforming growth factor-beta, vascular endothelial growth factor, collagen remodeling, collagen stability, and defective angiogenesis // *J. Invest. Dermatol.* Apr 2007. N 127(4). P. 958–968.
141. Chamorro C.I., Weber G., Gronberg A. et al. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* Apr 2009. N 129(4). P. 937–944.
142. Chattree V., Khanna N., Bisht V., Rao D.N. Inhibition of apoptosis, activation of NKT cell and upregulation of CD40 and CD40L mediated by M. leprae antigen(s) combined with Murabutide and Trat peptide in leprosy patients // *Mol. Cell. Biochem.* Feb 2008. N 309(1–2). P. 87–97.
143. Ayello E.A. 20 years of wound care: where we have been, where we are going // *Adv. Skin Wound Care.* Jan–Feb 2006. N 19(1). P. 28–33.

144. Brem H., Kirsner R.S., Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers // *Am. J. Surg.* Jul 2004. N 188 (1A Suppl). P. 1–8.
145. Friedberg E.H., Harrison M.B., Graham I.D. Current home care expenditures for persons with leg ulcers // *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* Jul 2002. N 29(4). P. 186–192.
146. Bennett G., Dealey C., Posnett J. The cost of pressure ulcers in the UK // *Age/Ageing.* May 2004. N 33(3). P. 230–235.
147. Heyneman C.A., Lawless-Liday C. Using hyperbaric oxygen to treat diabetic foot ulcers: safety and effectiveness // *Crit. Care Nurse.* Dec 2002. N 22(6). P. 52–60.
148. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy // *Am. J. Surg.* 2004. N 187. 65S–70S.
149. Fonder M.A., Lazarus G.S., Cowan D.A. et al. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. N 58. P. 185–206.
150. Martin J.M., Zenilman J.M., Lazarus G.S. Molecular microbiology: new dimensions for cutaneous biology and wound healing // *J. Invest. Dermatol.* 2009. N 130(1). P. 38–48.