

1.3.2. Выраженный воспалительный ответ и неэффективный ангиогенез как предикторы патологического рубцевания

Уровень ангиогенеза в ранах часто коррелирует с выраженностью воспалительного ответа. Воспалительный ответ является реакцией организма на повреждение тканей и направлен на очищение раны от патогенных бактерий, погибших клеток и их фрагментов. В рамках этого ответа активированные макрофаги и кератиноциты продуцируют высокие уровни проангиогенных факторов, таких как VEGF.

В дополнение к VEGF ангиогенезу в ране способствуют фактор роста фибробластов bFGF, тромбоцитарный фактор роста, члены семейства TGF- β и другие факторы, такие как сердечный белок с анкириновым повтором. После травмы количество проангиогенных факторов увеличивается, их максимальный уровень фиксируется как раз перед достижением наибольшей плотности капилляров в области раны, а затем снижается до почти неопределяемых значений (рис. I-1-5) (DiPietro L.A., 2016).

При заживлении ран новые капилляры стремительно вырастают

в рану, создавая обильную сеть новых кровеносных сосудов, которая в 2, 3 или даже 10 раз более плотная, чем в норме. Поэтому при благоприятном сценарии заживления раны интенсивное увеличение количества капилляров на первом этапе должно затем сменяться их контролируемым регрессом.

Регресс большинства новообразованных сосудов продолжается до тех пор, пока в конечном итоге плотность кровеносных сосудов не вернется к нормальному значению, характерному для неповрежденной кожи. Процесс регресса тщательно регулируется и включает селективный апоптоз многих недавно сформированных капилляров с последующим созреванием оставшихся. Утрата проангиогенного стимула, по-видимому, является лишь одной из причин регресса капилляров. В ране на стадии разрешения продуцируется несколько отрицательных регуляторов ангиогенеза, включая Sprouty2, фактор, полученный из пигментного эпителия, и лиганды CXCR3, такие как ИФН- γ -индуцируемый белок-10 (CXCL10) (Wietecha M.S., et al., 2015).

У взрослого человека любое повреждение, за исключением самого поверхностного, всегда заживает без полного восстановления изначальной структуры ткани и с хотя бы слабо выраженным рубцом. В отличие от кожи,

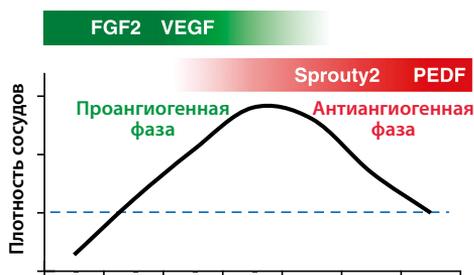


Рис. I-1-5. Регуляция ангиогенеза в коже после повреждения (DiPietro L.A., 2016)

несколько типов ран имеют способность заживать очень быстро и без каких-либо заметных рубцовых изменений.

В первую очередь это относится к повреждению кожи у плода на сроке до 24 нед беременности. Этот феномен был хорошо описан и объясняется как меньшей выраженностью воспалительного ответа на повреждение, так и уменьшением фиброза. Различия между заживлением ран у плода и у взрослых можно заметить уже на стадии воспаления. Как описано ранее, у взрослых в области раны наблюдается массивная инфильтрация нейтрофилами и макрофагами, которые секретируют цитокины. Тучные клетки также участвуют в заживлении ран у взрослых, дополнительно привлекая нейтрофилы и стимулируя переход фибробластов в миофибробласты, что усугубляет накопление внеклеточного матрикса. Для сравнения: в ране плода меньше нейтрофилов, макрофагов и тучных клеток, что способствует общему снижению воспалительного ответа и меньшему образованию рубцовой ткани (Larson B.J., et al., 2010).

Второй тип раны, которая быстро заживает со слабовыраженным образованием рубцов, это повреждение слизистой оболочки полости рта, как известно, являющейся привилегированным участком восстановления, подобно коже плода. В этом случае заживление также характеризуется менее выраженным воспалением и ангиогенезом по сравнению с заживлением поврежденной кожи взрослых (**рис. I-1-6**) (Szpaderska A.M., et al., 2005).

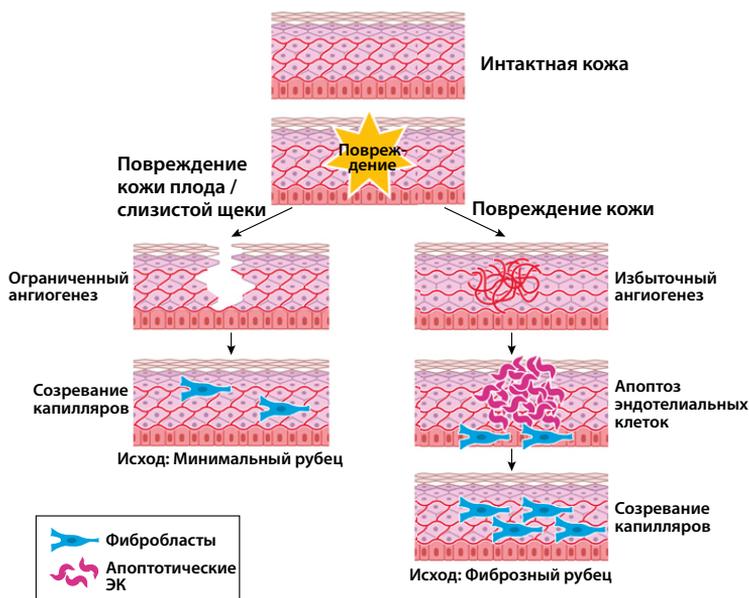


Рис. I-1-6. Сопоставление процесса ангиогенеза в коже взрослого человека и плода, а также в слизистой щеки после повреждения; ЭК — эндотелиальные клетки (DiPietro L.A., 2016)

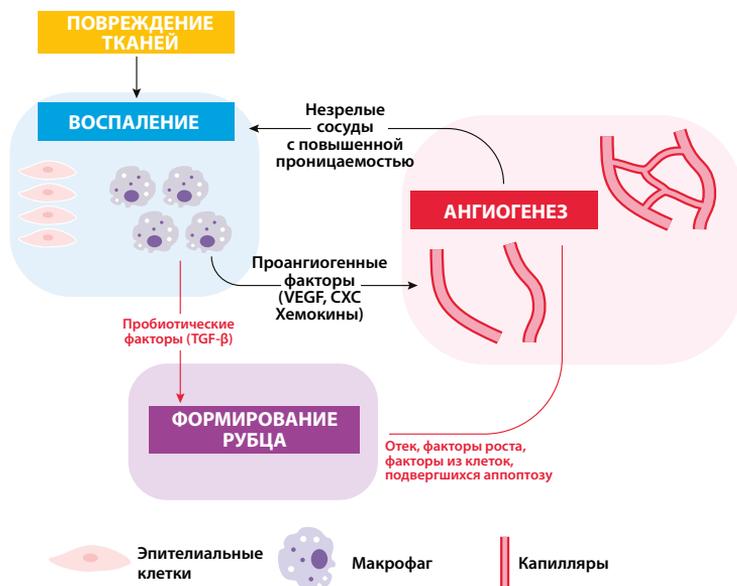


Рис. I-1-7. Взаимосвязанная роль воспаления и ангиогенеза в формировании рубцовой ткани (DiPietro L.A., 2016)

Таким образом, раны, которые заживают быстрее и с меньшим образованием рубцов, характеризуются менее выраженным воспалением, а также менее интенсивным ангиогенезом в сочетании с более быстрым созреванием капиллярной сети (**рис. I-1-7**).

Объяснением того, как успешное заживление раны плода или слизистой оболочки полости рта может происходить в условиях меньшего количества капилляров, вероятно, служит более совершенная организация и высокая производительность капилляров. Большая часть новой сосудистой системы раны кожи в процессе заживления недостаточно эффективно перфузируется, к тому же многие из новообразованных капилляров являются незрелыми и обладают высокой проницаемостью (Wietecha M.S., et al., 2015). Совокупно эти факты показывают, что характерная картина ангиогенеза раны кожи включает плотную капиллярную сеть, которая не очень эффективно обеспечивает ткань кислородом и питательными веществами. При благоприятном заживлении раны, по-видимому, не происходит избыточного развития неполноценной сосудистой сети, а сразу формируются высокофункциональные капилляры.

К другим факторам, способствующим заживлению без формирования гипертрофического рубца, можно отнести наличие жидкой среды, в условиях которой происходит заживление раны, характерную для клеток слизистой ротовой полости высокую скорость пролиферации и миграции, а также присутствие микрофлоры, способствующей процессу заживления.

Хотя антиангиогенная терапия, направленная на улучшение заживления ран, еще не была применена у людей, исследования на животных уже продемонстрировали, что фармакологическое ингибирование ангиогенеза может улучшить результаты заживления. У взрослых мышей при кожных ранах нейтрализация VEGF с помощью обработки антителами приводит к снижению максимальной плотности сосудистой сети в области раны на 50%, что сопровождается значительным уменьшением ширины раны. Аналогичные результаты были получены при уменьшении ангиогенеза путем применения антиангиогенных факторов, таких как фактор, полученный из пигментного эпителия. Подобное фармакологическое ингибирование ангиогенеза раны приводит к более быстрому созреванию сосудистой сети с уменьшением отека и благоприятным заживлением раны. На кроличьей модели образования гипертрофических рубцов было показано, что системное введение ангиогенного ингибитора эндостатина уменьшает образование рубцов.

В целом эти результаты позволяют предположить, что частичное ингибирование ангиогенного ответа может уменьшить образование рубцов или минимизировать вероятность выраженных рубцовых изменений. В некоторых отношениях эти результаты могут показаться удивительными, поскольку более закономерно, что ингибирование ангиогенеза ухудшит заживление. Однако, как обсуждалось выше, частичное уменьшение ангиогенеза не препятствует заживлению раны при условии, что уменьшенное количество капилляров обеспечивает адекватную перфузию (Wilgus T.A., et al., 2008).

1.4. Ремоделирование и реэпителизация

В этой фазе восстанавливаются основные структуры кожи и ее функциональные возможности. Происходят восстановление базальной мембраны эпидермиса и сосудов дермы, реэпителизация и фиброплазия (образование соединительной ткани). Миофибробласты и избыточные капилляры исчезают, временный внеклеточный матрикс сменяется постоянным. Фиброплазия начинается через сутки после образования раны, ее пик — на 5-е сутки. Во время ремоделирования идет переориентация коллагеновых волокон, сплетающихся в параллельные поверхности кожи пучки, что обеспечивает стягивание краев раны.

Основными участниками процесса **ремоделирования** являются протеолитические ферменты — матриксные металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9. Они вырабатываются эндотелиоцитами, макрофагами и фибробластами. Основная функция — разрушение временного внеклеточного матрикса и усиление миграции кератиноцитов, необходимой для эпителизации.

Нарушение функции протеолитических ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс, сопровождается чрезмерным синтезом и накоплением