

УДК

© Н.Т.Алексеева, А.А.Глухов, А.П.Остроушко

## Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран

Н.Т.АЛЕКСЕЕВА, А.А.ГЛУХОВ, А.П.ОСТРОУШКО

## The role of fibroblastic cells differona in the process of wound healing

N.T.ALEKSEEVA, A.A.GLUKHOV, A.P.OSTROUSHKO

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Закономерности восстановительных процессов определяются участием разных типов клеток в различные фазы раневого процесса. В зависимости от клинических задач, с учетом применяемых методов лечения следует воздействовать на те клеточные диффероны, функции которых являются определяющими на соответствующих периодах заживления [3, 13, 21, 24]. Правильное понимание особенностей, свойственных каждому типу клеток, участвующих в восстановительных процессах, обеспечивает успех в выборе метода лечения и позволяет оптимизировать течение раневого процесса [4, 5].

При возникновении раны основной задачей является ликвидация дефекта кожи с целью восстановления целостности покровных тканей и поврежденных глубжележащих структур путем регенерации тканей на всем протяжении дефекта. Установлено [18, 27, 8], что в основе регенерационного гистогенеза лежат процессы физиологической регенерации. В каждой ткани регенерация протекает в соответствии с общими закономерностями эмбрионального гистогенеза [2]. При регенерации соединительной ткани основными клетками, обеспечивающими создание структурной основы для формирования тканей, являются фибробласты [38]. Они восстанавливают поврежденную дерму, обеспечивая синтез внеклеточного матрикса, а покрытие новообразованной соединительной ткани обеспечивается за счет эпидермиса. Основным результатом регенерации должен быть направлен не только на закрытие раневого дефекта, но и на нормализацию соединительнотканного компонента, поэтому приобретает особое значение потенциал основных клеток соединительной ткани, составляющих фибробластический дифферон.

Дифферон (или гистогенетический ряд) – это совокупность клеточных форм, составляющих определенную линию дифференцировки. Клетки являются функционально определяющими компонентами тканей и находятся на разных этапах зрелости. По Клишову А.А. (1984) [15, 16] дифферон представляет собой ряд клеток одной детерминации от наименее дифференцированной до терминально дифференцированной.

Впервые представление о диффероне дал А.А. Заварзин (1933) [12], когда подробно описал, как изменяются клетки по пути их дифференцировки от исход-

ного не дифференцированного камбия через переходные формы до окончательного дифференцированного состояния. В настоящее время к фибробластическому дифферону относят: стволовые клетки, органоспецифические клетки-предшественники (префибробласты), дифференцирующиеся фибробласты, зрелые фибробласты, репаративные фибробласты, миофибробласты, фиброкласты, фиброциты [29]. Стволовые клетки и органоспецифические клетки-предшественники являются камбиальными, резервными клетками. Зрелые фибробласты – дифференцированные клетки, самые активные в функциональном отношении, обеспечивают поддержание гомеостаза, выполняют синтетическую, резобрующую и регуляторную функции при обновлении или ремоделировании тканей. Они синтезируют белки волокон (эластин, коллаген), компоненты межклеточного матрикса (фибронектин, гликозаминогликаны). Это белоксинтезирующие клетки обеспечивающие нормальное состояние соединительной ткани в норме и при репаративных процессах.

Фибробласты участвуют в реакциях иммунитета, организуя ответы ткани на раневой процесс. Они синтезируют посредников воспаления, например фактор транскрипции RelB ядерного фактора. При его недостатке фибробласты не контролируют инфильтрацию воспалительных клеток, что заканчивается повышением содержания гранулоцитов в ткани [29].

Исследованиями [37] было доказано существование 2-х типов фибробластов. Наиболее многочисленный тип включает в себя короткоживущие фибробласты, для которых характерна интенсивная пролиферация. Они имеют наибольшее значение при заживлении ран. Второй тип – это долгоживущие фибробласты, для которых характерен меньший уровень синтетических процессов.

Согласно другой классификации [34] дифференцированные фибробласты делятся на клетки с умеренной продукцией коллагена и клетки с интенсивными процессами коллагенеза, последние преобладают в зонах регенерации.

Существует мнение о том, что в норме зрелая кожа человека содержит три субпопуляции фибробластов [25], имеющих свою локализацию. Они играют важную роль в структурных перестройках кожи.

Различают:

- папиллярные дермальные фибробласты, расположенные в поверхностной дерме;
- ретикулярные фибробласты, залегающие в глубоких слоях дермы;
- фибробласты, ассоциированные с волосными фолликулами.

Папиллярные фибробласты образуют основные компоненты рыхлой волокнистой соединительной ткани [29], ряд коллагеновых белков, эластин, гликозаминогликаны, протеогликианы, ферменты, участвующие в катаболических реакциях. Так как поверхностный уровень дермы содержит клетки воспалительного ряда, фибробласты вырабатывают биологически активные вещества, стимулирующие эти клетки. В тонких коллагеновых и эластических волокнах преобладает параллельное направление к поверхности тела. Функциональное назначение поверхностного слоя дермы заключается в трофическом обеспечении эпидермиса, сопротивлении кожи растяжению, восприятию внешних сигналов и формировании начальных этапов реакции на них. Реализация этих задач осуществляется при значительном участии фибробластов [14].

Ретикулярные фибробласты характеризуются отличительным функциональным назначением. Они продуцируют фибриллярные компоненты, характерные для плотной волокнистой неоформленной соединительной ткани, эластин, протеогликианы. Клеточный компонент представлен в основном дифференцированными фибробластами и фиброцитами [7], с преобладающей функцией – обеспечение гомеостаза кожи.

Папиллярные фибробласты продуцируют большое количество коллагена III по сравнению с клетками ретикулярного слоя, это можно обосновать повышенной плотностью сосудов в поверхностных слоях, что связано с необходимостью обеспечения трофики эпидермиса и терморегуляционной функцией кожи [50].

Оценивая пролиферативные свойства фибробластов дермы, эти клетки разделили на два типа – митотически активные фибробласты и постмитотические фибробласты. В коже человека соотношение этих типов постоянно, не зависит от возраста и составляет 2:1. Митотически активные фибробласты в зависимости от способности синтезировать факторы роста и уровня пролиферативного потенциала подразделяются на три, переходящие одна в другую, подгруппы с понижением количества клеточных делений I, II, III [53].

Репаративные фибробласты активно синтезируют компоненты межклеточного матрикса соединительной ткани при репаративных процессах. Эти клетки лежат на поверхности образованных коллагеновых волокон. Активные синтетические процессы обуславливают наличие у некоторых репаративных фибробластов голокриновый тип секреции, когда клетки освобождаются от синтезированных продуктов путем частичного разрушения [34]. Высокая активность син-

теза компонентов внеклеточного матрикса, обеспечивающего более быстрое закрытие тканевого дефекта, преобладание коллагена III типа, отсутствие органоспецифичности во вновь образуемой основе в области дефекта – характерные черты для этих клеток. Для 2-й фазы заживления раны характерна не только пролиферация клеток, но и коллагеногенез. Фибробласты являются главными поставщиками коллагена. Синтез коллагена начинается внутриклеточно, а затем переходит в околкеклеточное пространство и после полимеризации трансформируется в коллагеновые фибриллы, которые объединяясь образуют коллагеновые пучки. При этом не достигается прочности неповрежденной кожи. В настоящее время описано 25 типов коллагена [29], которые подразделяют на несколько классов. Значительное количество всего коллагена в организме человека (95 %) составляют коллагены I, II, III типов, образующие прочные фибриллы и являющиеся основными структурными компонентами органов и тканей, которые испытывают механическую нагрузку. В нормальной коже коллагены типа I и III существуют в пропорции 4:1; в гипертрофированных рубцах это соотношение изменяется до 2:1.

Наряду с синтезом коллагена, в зоне восстановления тканей в области раневого дефекта происходит его лизис, этот баланс регулируется ферментом коллагеногеназой, на активность которого влияет цитокин интерлейкин-1, синтезируемый преимущественно лимфоцитами. Снижение синтеза коллагена фибробластами на этапе ремоделирования раны обусловлено снижением выработки факторов роста макрофагами в результате уменьшения содержания клеток воспалительного ряда. На активность коллагеногеназы оказывает влияние состояние нейроэндокринной системы организма, включая паратиреоидные гормоны, адренкортикостероиды, что является важной составляющей для коррекции в формировании рубца.

Часть фибробластов трансформируется в фиброциты. Дифференцирующиеся фибробласты в значительном количестве встречаются в репаративной соединительной ткани. Для фибробластов характерна способность к пролиферации, что определяет физиологическое и репаративное состояние соединительной ткани. Еще Максимов А.А. (1927) [51] обратил внимание на различное состояние «юных» и дифференцированных форм фибробластов в различных тканях, причем в этот исторический период термин «фиброцит» в гистологии не употребляли. Труды Максимова А.А. легли в основу регенеративной медицины. Он разработал гипотезу о «полибластах», проникающих при воспалении в соединительную ткань из сосудистого русла.

Изменениям в соединительной ткани в условиях экспериментального асептического воспаления посвящены работы Заварзина А.А. (1938) [10], который считал, что фибробластический дифферон включает в себя камбиальную клетку, фибробласт и фиброцит.

Вместе с Заварзиным А.А. у истоков создания учения об эволюционной и онтогенетической детерминации тканей стоял Н.Г. Хлопин [36]. По Хлопину Н.Г. фибробластический дифферон включает в себя ретикулоцит, десмобласт и десмоцит.

Фибробласты определяют не только регенерационные изменения в коже, но и возрастные превращения, ассоциированные с количеством, пролиферативным потенциалом и биосинтетической активностью этих клеток [57, 60]. Количество коллагеновых волокон с возрастом уменьшается, так как снижаются синтетические особенности фибробластов, нарушается состав внеклеточного матрикса, стареющие фибробласты обладают малой подвижностью [46]. Все эти составляющие неблагоприятно отражаются на раневой регенерации в пожилом возрасте.

Представители этого дифферона активизируются при репаративной регенерации соединительной ткани [11, 27], а так же при физиологической регенерации, когда фибробласты подвергаются естественной гибели [34].

В фибробластическом диффероне особое место занимают миофибробласты, которые были открыты в начале 70-х годов прошлого века группой швейцарских ученых [47]. Миофибробласты содержат в цитоплазме  $\alpha$ -гладкомышечный актин, что обеспечивает сокращение межклеточного матрикса. Миофибробласты присутствуют при сокращении заживающих ран, уменьшают площадь дефекта. Они преобразуются из фибробластов при действии механического напряжения. Обнаружение в стенках раны миофибробластов подтверждает одно из фундаментальных положений регенерации о возможности дивергенции тканевых элементов [36]. Миофибробласты исчезают с помощью апоптоза из грануляционной ткани после закрытия раны, но могут сохраняться и способствовать формированию рубца. Дифференциация миофибробластов и апоптоз модулируются цитокинами, механическими воздействиями, а так же межклеточными взаимодействиями. Эти клетки позволяют тканям частично возвращать свойства, нарушенные при раневом процессе. Центральное место в процессе ремоделирования раны играют взаимоотношения между фибробластами и миофибриллами [56].

Грануляционная ткань, содержащая миофибробласты, обеспечивает контракцию раны. В ушитых ранах миофибробласты отсутствуют. Существует 2 теории сокращения раны – теория клеточного сокращения и теория фибробластов; данные механизмы работают в различные периоды заживления раны [54].

Сокращение раны позитивно влияет на процесс восстановления кожных покровов, приводит к уменьшению грануляционной ткани, заполняющей раневой дефект, и, следовательно, к уменьшению периода заживления, края раны перемещаются навстречу друг другу [58]. Участие фибробластов и миофибробластов в сближении краев раны происходит отдельно [52].

Фибробласты образуют силу, необходимую для сокращения раны, реорганизуют и уплотняют межклеточный матрикс. При этом реорганизация коллагеновых волокон происходит без влияния миофибробластов. Фибробласты появляются в ране на 2-3 сутки, а миофибробласты преобладают к 12-м суткам, когда сокращение раны достигает 80 %.

Миофибробласты обеспечивают сокращение по типу гладкой мускулатуры; когда рана закрывается, миофибробласты погибают. Миофибробласты являются фенотипически измененными фибробластами [45].

Фиброкласты – это специализированные формы фибробластов с хорошо развитым лизосомальным аппаратом и выраженной фагоцитарной функцией. Термин «фиброкласт» введен в 1965 г. [59]. В отличие от макрофагов фиброкласты не имеют на поверхности рецепторов к иммуноглобулинам [55]. В физиологических условиях фиброкласты практически не встречаются, функцию утилизации внеклеточного матрикса выполняют фибробласты. Фиброкласты участвуют в процессах резорбции при заживлении ран или гипертрофии, когда поглощают излишки не разрушенного межклеточного матрикса соединительной ткани при восстановительных процессах в соединительной ткани. Макрофаги способны поглощать только частично разрушенный межклеточный матрикс. При репаративных процессах, в зависимости от функционального назначения, одна и так же клетка может обеспечивать синтез или утилизацию межклеточного вещества. Фиброкласты имеют фибробластическое происхождение [34].

В основной своей массе фибробласты трансформируются в фиброциты, главная функция которых заключается в поддержании стабильности межклеточного матрикса. При заживлении ран повышается синтетическая активность фиброцитов и они приобретают морфологические свойства зрелых фибробластов [35]. По локализации фиброциты преобладают в сетчатом слое дермы. В период фазы пролиферации значительно увеличивается количество фибробластов. Они становятся преобладающими клетками в грануляционной ткани. Существует мнение, что быстрое накопление фибробластов происходит за счет митозов этих клеток в грануляционной ткани и в подлежащих ее слоях на 4–5-е сутки [1], но также фибробласты развиваются из мигрирующих от сосудов субэндотелиальных и адвентициальных клеток.

В процессе заживления раны важную роль играет фибронектин – это один из коллагеновых белков межклеточного матрикса, неколлагеновый гликопротеин. Он может связывать коллаген, гиалуроновую кислоту, углеводы плазматических мембран, гепарин, протеогликаны, поэтому он выполняет интегрирующую роль в организации межклеточного вещества. Тканевой или нерастворимый фибронектин синтезируется фибробластами, эндотелиоцитами, эпителиальными

клетками. Плазменный или растворимый фибронектин является производным гепатоцитов. Фибронектин способствует распространению и адгезии эпителиальных и мезенхимальных клеток, стимулирует процессы пролиферации, контролирует поддержание цитоскелета клеток, образует комплексы с продуктами распада коллагена, участвует в репаративных процессах, обеспечивая их благоприятное течение. Последнее свойство обусловлено способностью к очищению раны от продуктов распада тканей на фоне повреждения при раневом процессе, а также адгезивными свойствами, улучшающими сближение краев раны. На этом основано положительное действие фибронектина для стимуляции восстановительных процессов в длительно не заживающих ранах [20].

Для восполнения раневого дефекта необходимо повышение синтетической и пролиферативной активности фибробластов, а также использование методов стимуляции дермы с помощью аллогенных фибробластов для лечения рубцов [42].

Разработка и внедрение инновационных способов восстановления целостности кожного покрова с применением клеточных культур фибробластов позволяет оптимизировать течение восстановительных процессов в ране и снизить риск формирования рубцовых изменений. Фибробласты ускоряют процессы регенерации кожи за счет вырабатываемых ими факторов роста [9, 49].

В ходе разрешения раневого процесса формируется грануляционная ткань, что соответствует II фазе заживления раны [32]. В этой ткани, по мере ее созревания, изменяются виды клеток и степень их дифференцировки, формируется регенерационный гистион [17, 7], имеющий сложный клеточный состав, изменения в котором составляют морфологический эквивалент для диагностических и прогностических критериев оценки течения восстановительных процессов. Разработанная концепция о гистоне [39] дает возможность по-новому оценить межклеточные взаимоотношения, с учетом их трансформации, в зависимости от фазности раневого процесса. Фибробласты осуществляют обновление соединительной ткани в норме и способствуют быстрейшему закрытию дефекта при повреждении, то есть это основные клетки регенераторного процесса.

Вокруг раневого дефекта формируется зона первичного некроза и перинекротическая область [39]. Изменения в этих областях имеют выраженные особенности, в зависимости от фазности процесса, происходит трансформация клеточного состава функционального гистиона нулевой фазы регенерации, который переходит в гистион воспаления, а далее – регенерационный гистион. Длительно формируется гистион адаптивной фазы регенерационного гистогенеза. До 3-х суток эксперимента на долю клеток фибробластического дифферона приходится около 20% клеток гистиона воспаления. Для регенерационного гистиона характерно

увеличение содержания фибробластов, количество их повышается с 3-х суток, с 15 по 25-е сутки доля фибробластов в новообразованной соединительной ткани в зоне раневого дефекта увеличивается до 90%, что соответствует количественной перестройке регенерационного гистиона.

В клинической практике для восстановления тканей в области раневого дефекта применяются клеточные продукты. Установлено, что дермальный эквивалент на основе фибрина более адекватен для клиники, так как фибрин, являясь белком плазмы крови, входит в состав фибринового сгустка, вместе с другими белками, и формирует структурную основу для миграции клеток, обеспечивающих раннюю стадию заживления [44]. В этот период происходит значительное возрастание клеточного метаболизма и роста фибробластов. В первые 3-е суток фибробласты преимущественно способствуют репликации и миграции клеток, а на 3–4-е сутки основная функция фибробластов – коллагеновый синтез. Синтез коллагена начинается внутриклеточно, а затем продукт секретируется во внеклеточную раневую среду и подвергается полимеризации, образуя коллагеновые фибриллы. Установлено, что фибробласты, заключенные в фибриновый гель, потенцируют процесс репарации, так как активно синтезируют экстрацеллюлярные белки [48]. Проведение сравнительной оценки течения раневого процесса с применением дермального эквивалента на основе фибрина и коллагена в эксперименте показало, что более эффективно использование фибрина, что обеспечивает активацию фибробластов, выраженный коллагеногенез и ангиогенез в грануляционной ткани [43].

Фибробласты являются основными клетками дермы, определяющими морфофункциональное состояние кожи при восстановительных процессах в зоне раневого дефекта. Проведенные морфологические исследования под руководством профессора Д.С.Саркисова обосновали необходимость создания направления клеточных биотехнологий с использованием фибробластов [33]. Эта клеточная терапия в настоящее время широко применяется для лечения поврежденных тканей. Существуют биотехнологические проблемы, связанные с переносом культивируемых клеток на поврежденный участок. Данные клетки обычно культивируют на твердых подложках, что приводит к частичному повреждению фибробластов. Целесообразно перенесение клеток вместе с подложкой, которая в дальнейшем подвергалась бы деградации. Установлено, что культивируемые клетки хорошо взаимодействуют с гидрофильными поверхностями. Исследование влияния гидрофильности пленок полимолочной кислоты с применением различных растворителей показало, что пленка, полученная из ацетона, более благоприятна для фибробластов, клетки на ней лучше прикрепляются, распластаются и пролиферируют [40].

Доказана эффективность использования культуры аллофибробластов для оптимизации заживления поверхностных кожных ран [19]. Данный метод лечения сопровождается выраженными репаративными процессами с повышенным количеством пролиферирующих фибробластов. Это поддерживает большой потенциал этих клеток в осуществлении репаративных процессов. Технология использования культивированных *in vitro* аутогенных и аллогенных фибробластов имеет большие перспективы.

Установлена зависимость клеточных превращений в пределах регенерационного гистиона при различных способах подготовки шовного материала. При использовании шелка, стерилизованного 10% раствором моносепта, через 5 суток в раневом дефекте определяется зрелая грануляционная ткань с преобладанием пролиферирующих фибробластов, меньшей нейтрофильной инфильтрацией. В зоне раневого дефекта количество коллагеновых волокон преобладает над клеточным компонентом, что способствует быстрому формированию полноценного в морфологическом отношении рубца [30].

На 13% сокращается скорость заживления ран в условиях применения раствора L-цистеина-нитрата серебра [31]. Стимулирующий эффект наиболее выражен в усилении фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, что способствует купированию воспалительной реакции, активизирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагеновых волокон.

Экспериментальное исследование по выявлению морфофункциональных особенностей фибробластов после культивирования и аллотрансплантации в дерму показало, что полученная для трансплантации суспензия клеток содержала в основном фибробласты. Иммуноцитохимически установлена способность этих клеток к пролиферации через 3-е суток после трансплантации. В дальнейшем отмечалась дифференцировка клеток, что подтверждает гетероморфность данного клеточного дифферона [28].

Применение дермального эквивалента, представляющего собой коллагеновый гель, содержащий аллогенные дермальные фибробласты человека, дало положительные результаты при лечении трофических язв венозной этиологии [26]. Источником дифференциальных фибробластов являлись ткани кожи, полученные при выполнении пластических операций. Культивирование фибробластов осуществлялось в питательной среде DMEM с добавлением 10% фетальной сыворотки коров в течение 2–8 суток с периферической сменой среды; применялся коллаген I типа. Отмечалось ускорение процесса закрытия дефекта кожи, что сопровождалось сокращением сроков формирования и созревания грануляционной ткани, что связано с функциональной активностью фибробластов; а также активацией формирования эпидермиса, как результат непосредственного действия фибробластов на кератиноциты, посредством выделения факторов роста. Было

доказано, что использование дермального эквивалента, содержащего фибробласты, способствует увеличению скорости репаративных процессов.

На реактивные свойства различных типов клеток, участвующих в регенерации тканей кожи оказывают влияние медиаторы нервной системы (норадреналин, ацетилхолин), предопределяя течение восстановительных процессов [6]. Обработка ран норадреналином и атропином уменьшает толщину грануляционной ткани и содержание клеточных элементов в ней, снижает усиление базофилии клеток. Воздействие ацетилхолина и пропранолола на рану вызывает утолщение грануляционной ткани и повышение содержания в ней клеток воспалительного ряда. Ацетилхолин увеличивает количество и диаметр новообразованных сосудов. Пропранолол увеличивает количество сосудов, уменьшает их диаметр. В противоположность норадреналину ацетилхолин уменьшает базофилию цитоплазмы фибробластов. В динамике раневого процесса определяется различная степень изменения содержания клеток в регенерате дермы в ответ на воздействие нейротрансмиттеров и их антагонистов. К 3-м суткам норадреналин и атропин увеличивают содержание фибробластов, уменьшают количество гранулоцитов. Ацетилхолин и пропранолол вызывают противоположные эффекты. К 7-м суткам норадреналин значительно увеличивает содержание фибробластов на фоне уменьшения количества макрофагов, ацетилхолин вызывает обратные изменения. Полученные данные указывают на участие эндогенных нейротрансмиттеров в регуляции процесса посттравматической регенерации кожи. Существует определенное динамическое равновесие между катехоламиновой и ацетилхолиновой системами регуляции восстановительных процессов при заживлении ран кожи.

Динамика раневого процесса характеризуется сложными межклеточными взаимоотношениями с участием фибробластов. В развивающейся соединительной ткани возрастает внутридифферонная гетероморфия фибробластов, обусловленная функциональным участием данного типа клеток в регенерации в области дефекта тканей, а также междифферонная гетероморфия за счет миграции клеток из кровяного русла [22]. Моноциты мигрируют в рану из сосудов вместе с гранулоцитами, под действием факторов, вырабатываемых тромбоцитами, фибробластами; моноциты трансформируются в макрофаги, которые фагоцитируют продукты распада активируют и вырабатывают факторы роста фибробластов, что стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, коллагеногенез. Это является морфологическим обоснованием эффективности применения коллагеновых препаратов при лечении ран. По мере созревания грануляционной ткани и накопления фибробластов, рост их тормозится, так как функция клеток переориентируется с деления на биосинтез коллагена. Образование новых клеток не происходит вследствие истощения

ростковых факторов на фоне уменьшения клеток воспалительного ряда [41]. Кроме того, фибробласты сами вырабатывают кейлоны, которые ингибируют рост клеток. Фибробласты занимают активную позицию по отношению к другим клеткам и вырабатывают фиброкинины, оказывающие стимулирующее или ингибирующее влияние на макрофаги и лимфоциты. К ним относятся фактор роста макрофагов, фактор, угнетающий миграцию макрофагов, интерлейкин-У. Доказано, что пролиферативная активность клеток в зоне раневого дефекта, а также морфофункциональные изменения в коже могут быть целенаправленно модулированы с помощью специфического воздействия, например, ретиноидными препаратами, или неспецифического воздействия углеродминеральными сорбентами [23].

Современные данные о процессе заживления раневого дефекта позволяют сделать вывод о том, что только тесная связь в научных исследованиях хирургов и морфологов позволит обеспечить эффективный поиск радикальных и рациональных методов лечения ран мягких тканей. На разных этапах воспалительной реакции мы сталкиваемся с конкретным местным ответом, имеющим место в каждом из многих типов

клеток, участвующих в репаративной регенерации. Применение современных методов (электронной микроскопии, иммуногистохимических, автордиографии) обеспечивает глубину исследований по изучению общей морфологии заживления ран, расширяет сложившийся за последние 100 лет стереотип классических представлений о динамике раневого процесса, выявляет морфологический эквивалент, позволяющий обосновать применение новых методов региональной терапии в хирургии ран, так как очевидно, что в течении всего процесса ликвидации раневого дефекта и восстановления тканей фибробласты и другие типы клеток проходят структурно-метаболическую эволюцию, оказывая строго специфическое влияние на регенеративные процессы. Вопросы стимуляции различных звеньев восстановительного процесса очень сложны, так как необходимо исключить отрицательное воздействие апробируемых методов, в результате чего может возникнуть дисбаланс общей реакции заживления. Только глубокий морфологический анализ внутриклеточных взаимоотношений приведет нас к пониманию глубинных механизмов раневого процесса и адекватной лечебной тактике при раневом процессе.

### Список литературы

1. Аничков Н.Н. Морфологические заживления ран 1951; 123.
2. Валькович Э.И. Общая и медицинская эмбриология СПб.: Фолиант, 2003; 320.
3. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И., Теплякова О.В., Пожилянкова Е.А., Котиков А.Р. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран Новости хирургии. 2011; 19: 3: 101–110.
4. Глухов А.А. Алексеева Н.Т., Лобцов А.В. Клинико-морфологическое обоснование применения гидропресивной санации и поляризованного облучения при лечении ран мягких тканей в эксперименте Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010; 3: 2: 133–145.
5. Глухов А.А. Семенов С.Н., Алексеева Н.Т., Остроушко А.П. Гистохимический анализ репаративных процессов в асептических экспериментальных ранах при использовании гидроимпульсной санации и тромбоцитарного концентрата Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010; 3: 4: 368–372.
6. Грабовой А.Н. Содержание фибробластов, макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов в соединительнотканном регенерате кожи при заживлении ран в условиях воздействия норадrenalина, ацетилхолина, пропранолола и атропина Морфология. – 1999; 116: 4: 41–45.
7. Данилов Р.К. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей. Руководство по гистологии— СПб.: СпецЛит. 2001; 1: 328.
8. Данилов Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова. 2008; 380.
9. Дорожкина Е.Б. Комплексная оценка репаративного процесса при использовании культуры фибробластов для закрытия раневых дефектов кожи после микрокристаллической дермабразии (экспериментальное исследование) Саратов дис... канд. мед. наук. 2008; 126.
10. Заварзин А.А. Курс гистологии и микроскопической анатомии Л.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1938; 634.
11. Заварзин А.А. Щелкунов С.И. Руководство по гистологии. Л. Ленмед изд-во. 1954; 699.
12. Заварзин А.А. Курс гистологии ч. 1 Общая гистология. изд. 2-е Л., М.: Огиз. 1933.
13. Земсков М.А. Хоронилов А.А., Ильина Е.М., Домнич О.А. Гнойно-воспалительные заболевания – актуальные проблемы хирургии Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011; 4: 3: 468–473.
14. Зорина А.И. Бозо И.Я., Зорин В.Л., Черкасов В.Р., Деев Р.В. Фибробласты дермы: особенности цитогенеза, цитофизиологии и возможности клинического применения Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; VI: 2: 15–26.
15. Клишов А.А. Графова Г.Я., Гололобов В.Г. и др. Клеточно-дифференциальная организация тканей и проблема заживления ран Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1990; 98: 4: 5–23.
16. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей Л.: Медицина, 1984; 232.
17. Клочков Н.Д. Гистон как элементарная морфофункциональная единица Морфология. 1997; 112: 5: 87 – 88.
18. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки)— М.: Медицина, 1971; 432.
19. Колсанов А.В. Иванова В.Д., Чаплыгин С.С. Применение культуры аллофибробластов в местном лечении ран кожи после операции дермабразии Морфология. – 2009; 136: 4: 78.
20. Лавров В.А. Заяц Т.Л. Фибронектин как составная часть раневого экссудата и его значение в заживление ран Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998; 3: 355 – 357.
21. Лазуткин М.Н. Намоконов Е.В., Мироманов А.М., Смекалов В.П. Патоморфологическая оценка клинической

- эффективности применения диметилселенита при лечении ран в эксперименте Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011; 4: 3: 571 – 574.
22. Ланичева А.Х. Семченко В.В., Степанов С.С. Соотношение фибробластического и макрофагального дифферонов в различных отделах кожи после высококинетического повреждения по данным иммуногистохимического и морфометрического анализа Медицинская наука и образование Урала. – 2010; 11: 3: 58 – 61.
  23. Ланичева А.Х. Иммуногистохимическая характеристика динамики раневого процесса после механической травмы кожи белых крыс и экспериментальное обоснование перспективных направлений его коррекции Медицинский вестник Башкортостана. – 2010; 5: 3: 100 – 104.
  24. Ларичев А.Б. Шишло В.К., Лисовский А.В., Чистяков А.Л., Васильев А.А. Профилактика раневой инфекции и морфологические аспекты заживления асептической раны Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011; 4: 4: 728 – 734.
  25. Макачук А.И. Общие свойства и гетерогенитет субпопуляций фибробластов кожи Морфология. Днепрпетровская государственная медицинская академия. – 2007; 1: 3: 12 – 20.
  26. Мельцова А.Ж. Грищенко В.В., Орловский П.И. и др. Применение дермальных фибробластов в комплексном лечении больных трофическими язвами венозной этиологии Вестник хирургии им. Грекова. – 2007; 166 (1): 72 – 77.
  27. Одицова И.А. Регенерационный гистогенез в кожно-мышечной ране (экспериментально-гистологическое исследование) / И.А. Одицова. – автореф.... докт.дисс. – 2004; СПб. 34.
  28. Озерская О.С. Хожай Л.И., Данилов А.О. Морфофункциональная характеристика фибробластов крыс после культивирования и аллотрансплантации в дерму // Морфология. – 2010; 138: 5: 52 – 54.
  29. Омеляненко Н.П. Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) Под ред. академика РАН и РАМК С.П. Миронова. – 2009; 1: 379.
  30. Перевозчиков С.А. Панфилов А.Б., Созинов В.А. Морфологическая оценка заживления операционных ран при различных способах подготовки шовного материала Морфология. – 2009; 136: 4: 112.
  31. Петрова М.Б. Павлова Н.В., Харитонова Е.А. Морфологические особенности заживления ран кожи в условиях применения раствора L-цистеина-нитрата серебра Морфология. – 2010; 137: 4: 154.
  32. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция – М: Медицина, 1981; 688.
  33. Саркисов Д.С. Алексеева А.А. Теоретические и практические аспекты использования культивированных фибробластов при восстановлении целостности кожного покрова Вестник РАМН. – 1994; 7: 6: 11.
  34. Серов В.В. Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) – М.: Медицина, 1981; 312.
  35. Улумбеков Э.Г. Чельшев Ю.А. Гистология (введение в патологию). – ГЭОТАР, 1997; 960.
  36. Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии – М. – Л.: Изд-во АН СССР, 1946; 491.
  37. Хрущов Н.Г. Гистогенез соединительной ткани. Экспериментальные исследования происхождения фибробластов. – М.: Наука, 1976; 118.
  38. Хэм А. Кормак Д. Гистология – М.: Мир, 1983; 4: 292.
  39. Ченуренко М.Н. Морфологическая характеристика тканей кожи в регенерационном гистогенезе при механической травме в эксперименте – дис...канд.биол.наук. СПб – 2007; 157.
  40. Швед Ю.А. Кухарева Л.В., Зорин И.М. и др. Разработка полимерной подложки для культивирования фибробластов кожи человека Цитология. – 2006; 48: 2: 161 – 168.
  41. Шехтер А.Б. Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) Архив патологии. – 1991; 53: 7: 7 – 14.
  42. Щеголев В.В. Клинико-экспериментальные обоснования применения аллогенных фибробластов для лечения рубцов и атрофий кожи – дис...канд.мед.наук. – 2009; 120.
  43. Юинцева Н.М. Плескач Н.М., Смагина Л.В. и др. Восстановление соединительной ткани в результате трансплантации на раны экспериментальных животных дермального эквивалента на основе фибрина Цитология. – 2010; 52: 9: 724 – 728.
  44. Clark R.A.F. Nielsen L.D., Welch M.P., McPherson J.M. Collagen matrices attenuate the collagen – synthetic response of cultured fibroblasts to TGF-beta J.Cell Sci. – 1995; 99: 1251 – 1261.
  45. Darby I. Skalli O., Gabbiani G. Smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing Laboratory Investigation. – 1990; 63(1): 21 – 29.
  46. Doljanski F. The Sculpturing Role of Fibroblasts – Like Cells in Morphogenesis Perspectives in Biology and Medicine Summer. – 2004; 47(3): 339 – 356.
  47. Gabbiani G. Ryan G.B, Majne G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction Experientia. – 1971; 27: 549 – 550.
  48. Ikada Y. Tissue engineering. Fundamentals and applications Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2006; 103(8): 2480 – 2487.
  49. Kumar S. Wong P.F., Leaper D.J. What is New in Wound Healing? Turc. J. Med. Sci. – 2004; 34: 147 – 160.
  50. Lochner K. Gaemlich A., Südel K.M. Expression of decorin and collagen S I and III in different layers of human skin in vivo: a laser capture microdissection study Biogerontology. – 2007; 8(3): 269 – 282.
  51. Maximov A.A. Morphology of the mesenchymal reactions Arch. Path. And lab. Med. – 1927; 4: 557.
  52. Mc Grath M.H. Hundahl S.A. The spatial and temporal quantification of myofibroblasts Plast. Reconstr. Surg. – 1982; 69(6): 975 – 985.
  53. Nolte S.V. Xu W., Rennekampff H.O. Diversity of fibroblasts – a review on implications for skin tissue engineering cells tissues organs Cells Tissues Organs. – 2008; 187: 165 – 176.
  54. Porter S. The role of the fibroblast in wound contraction and healing Wounds UK. – 2007; 3: 1: 33 – 40.
  55. Rabinovich M. Professional and nonprofessional phagocytes: an introduction Trends Cell Biol. – 1995; 5: 85 – 88.
  56. Sarrazy V. Billet F., Micallef L., Coulomb B., Desmouliere A. Mechanisms of pathological scarring: Role of myofibroblasts and current developments Wound Repair and Regeneration. – V. 19 Issue Supplemouts 1 -2011; September/October: 10 – 15.

57. *Sorrell M. Caplan A.I.* Fibroblasts – a diverse population at the center of it cell. *International Review of Cell and Molecular biology.* – 2009; 276: 161 – 214.
58. *Tejero-Trujeque.* How do fibroblast interact with the extracellular matrix in wound contraction? *J. Wound Care.* – 2001; 10(6): 237 – 242.
59. *Usuku G. Yross G.* Morphologic studies of connect tissue resorption in the tail fin of metamorphosing bullfrog tadpole *Develop. Biol.* 11: – 1965; 352 – 370.
60. *Varani J. Dame M., Rittie L., et al.* Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin. Roles of Age – Dependent alteration in Fibroblast Function and Defective Mechanical Stimulation *AJP.* – 2006; 168: 6: 1861 – 1868.  
Поступила 06.01.2012 г.

### Информация об авторах

1. Алексеева Наталия Тимофеевна – к.м.н., доц. кафедры нормальной анатомии человека Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail: alexeevant@list.ru
2. Глухов Александр Анатольевич – д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей хирургии, директор НИИ хирургической инфекции Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail: surgery-v@ya.ru
3. Остроушко Антон Петрович – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, заместитель директора НИИ хирургической инфекции Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко по инновационным проектам; e-mail: antonostroushko@ya.ru