

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.Н. ПАЛЫМБЕТОВА¹, Р.Р. САДЫКОВ¹, Р.А. САДЫКОВ²

1 - Ташкентская Медицинская Академия,

2 - ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова», Республика Узбекистан, г.Ташкент

ТАДҚИҚОТЛАРДА КУЙГАН ЖАРОҲАТЛАР БИТИШИНИНГ МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Д.Н. ПАЛИМБЕТОВА¹, Р.Р. САДИКОВ¹, Р.А. САДИКОВ²

1 - Тошкент Тиббиёт Академияси,

2 – “Академик В.Вохидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF WOUND BURN HEALING IN THE EXPERIMENT

D.N. PALIMBETIVA¹, R.R. SADYKOV¹, R.A. SADYKOV²

1 - Tashkent Medical Academy,

2 - Republican Specialized Center of Surgery named of academician V.Vakhidov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Термик куйиш - шикасталнишининг оғир шакли бўлиб, кўплаб тана тизимларида тизимли ва функционал касалликларга олиб келади. Жараённинг мураккаблиги ва бир нечта танадаги тизимларнинг иштироки туфайли in vitro экспериментларда бу ҳолатни текшириш мумкин эмас. Сўнги йигирма йил ичида бир қатор экспериментал куйиш моделлари ишлаб чиқилди. Тадқиқот жараёнларида куйиб шикасталланган ҳайвонларда жароҳатни даволашнинг ушбу моделлардан оқилона фойдаланишнинг афзалликлари ва камчиликлари хусусиятлари кўриб чиқилипти. Мақолада куйиш жароҳатларини моделлаштириши учун ишлатиладиган учта асосий турдаги ҳайвонлар кўриб чиқилган.

Калит сўзлар: куйган жароҳат, термал жароҳат, экспериментал модел.

Thermal burn is a severe form of injury, causing structural and functional disorders in numerous body systems. Because of the complexity of the process and the involvement of several body systems, it is impossible to analyze this state by in vitro experiments. Over the past two decades, a number of experimental burn models have been developed. The review examines the healing of wounds in animals with burn injury, the advantages and disadvantages of these models for rational use. The paper considers three main types of animals used for modeling burn wounds.

Keywords: Burn, thermal trauma, experimental model.

Введение. Ожоговая травма является одной из наиболее тяжёлых травм у людей. По данным ВОЗ за 2017 год, на долю ожогов приходится почти 265 000 смертей во всем мире. Проблема лечения больных с последствиями ожогов продолжает оставаться актуальной и одной из самых сложных проблем реконструктивной и пластической хирургии [1]. Этот вид травм вызывает многочисленные патологические изменения функции органов, что приводит к высоким уровням заболеваемости и смертности [14]. В частности, при обширных ожогах возникают системные нарушения, такие как гиперметаболизм [13] и сепсис [11, 13]. Несмотря на снижение смертности при ожогах, лечение ожоговых больных еще далеко от совершенства.

Лабораторные животные являются хорошей моделью организма человека, вследствие чего планированию и использованию лабораторных животных в экспериментах уделяется особое внимание. [2]. Исследования моделей ожогов invitro не способны осветить все аспекты патофизиологии ожогов и сложных клинических особенностей ожоговой травмы человека [5]. Ожоговые модели на животных необходимы для выявления молекулярных [10] и клеточных [6] аспектов, характеризующих ожоговые травмы человека, а также для получения возможности, протестировать новые терапевтические подходы.

В последние годы отмечается тенденция использования моделей животных для изучения механизмов заживления ран. У большинства видов раневой процесс состоит из трех последовательных фаз: воспаления (включающего в себя стадию гемостаза), пролиферации (грануляции) и ремоделирования (созревания) [6]. При этом процессы восстановления хотя и имеют строгую последовательность, но могут накладываться во времени или протекать одновременно [4]. Воспалительная фаза возникает сразу же после повреждения. Развивается острое воспаление с местными гемостатическими реакциями, которые характеризуются вазоконстрикцией микрососудов, сменяющейся вазодилатацией и появлением кро-

ви в зоне раны, образованием фибрина и инфильтрацией расположенных вокруг тканей с отграничением зоны повреждения. Активированные тромбоциты привлекают фибробласты [7], кератиноциты, эндотелиальные клетки и макрофаги посредством дегрануляции с выбросом фактора роста тромбоцитов, инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста эпидермиса [5]. В течение нескольких часов гранулоциты мигрируют через стенку сосудов в зону повреждения, через 16-24 часа в ране преобладают моноциты и макрофаги. На первые сутки после ранения кожи наблюдается утолщение эпидермиса, окружающего рану, в результате увеличения объема клеток и расширения межклеточных пространств, а также его полное или частичное отслоение от подлежащей дермы [4]. Во вторую пролиферативную фазу фибробластами синтезируются фибриновая матрица, фибронектин, гиалуронан, коллаген и протеогликаны. Внеклеточный матрикс способствует адгезии клеток нарастающего эпителиального пласта, их направленной миграции и дифференцировке [10]. Особенностью фибробластов является, осаждение коллагена в области дермальной раны. Увеличение синтеза коллагена III типа и фибронектина происходит в течение первых 3 дней после повреждения ткани. Это активирует несколько сигнальных путей, которые стимулируют заживление [13]. Цитокины, выделяющиеся макрофагами, стимулируют пролиферацию сосудов. Образуются петли капилляров, в которые входят фибробласты, синтезирующие коллаген. Коллаген структурируется в волокна, затем в пучки, превращаясь в фиброзную ткань, придающую прочность образуемому рубцу. Содержание коллагена в ране регулируется продукцией и деградацией коллагена посредством коллагеназы. Со временем снижается экссудация, грануляционная ткань целиком заполняет раневой дефект. Уменьшение раневой поверхности также осуществляется вследствие контракции, которую обеспечивают миофибробласты грануляционной ткани [3, 10].

В третьей фазе при нормальном течении раневого процесса снижается плотность капилляров и количество фибробластов. Коллаген подвергается ремоделированию, и прочность реорганизованной рубцовой ткани нарастает. Однако, по мере развития ремоделирования, происходят как синтез коллагена, так и его катаболизм. Дисбаланс либо в виде чрезмерного синтеза коллагена, либо в уменьшении катаболизма коллагена может привести к келоиду [8] и образованию гипертрофических рубцов [10]. Наряду с этим происходит эпителизация – процесс миграции кератиноцитов от краев раны, их пролиферация и дифференцировка. Она начинается одновременно с образованием грануляционной ткани. Когда внеклеточный

матрикс реорганизуется и реконструируется, вновь образованные кровеносные сосуды продолжают созревать и образуют функциональные сосудистые сети. В зависимости от размера раны, этап ремоделирования может длиться от нескольких недель до нескольких лет.

Мышь является одной из наиболее часто используемых моделей животных в исследованиях, связанных с заживлением ран. В ходе изучения данной модели были получены сведения о сигнальных путях, участвующих в процессе заживления, в значительной степени из-за множества специфических для мыши реагентов и трансгенных свойств мыши. Хотя модель мыши имеет свои специфические преимущества, ее основным недостатком является неспособность полностью имитировать процесс заживления ран у людей. Заживление ран у мышей происходит в основном путем сокращения [11, 13], что делает срок заживления довольно коротким. Еще одним потенциальным препятствием в использовании мышей для изучения заживления ран является неспособность формирования гипертрофических или келоидных рубцов. Поскольку мышь обладает густыми волосяным покровом, а волосяные фолликулы богаты клетками-предшественниками, то ее кожа имеет большой запас клеток-предшественников, что способствует быстрому заживлению кожи и кератинизации [13]. Таким образом, при попытке экстраполяции любых результатов исследований мыши на человека следует учитывать разницу в процессе заживления ран (сокращение раны) и различия в иммунной системе.

Ранозаживляющий механизм крыс также существенно отличается от механизма человека. Сокращение раны считается основным методом заживления крыс, в отличие от повторной эпителизации, наблюдаемой у людей. Это происходит потому, что крысы, обладают подкожной мышцей паннокулюс, которая облегчает заживление кожи как сокращением раны, так и образованием коллагена [11]. Общее время заживления ран у крыс существенно ниже. Таким образом, крысы менее подвержены системному сепсису [11] и иммуносупрессии [9], наблюдаемым у более крупных животных. Сокращение времени заживления в моделях ожога у грызунов позволяет исследователям сократить время изучения механики заживления ран. Архитектоника кожи, васкуляризация, процесс заживления ран у свиньи схожи с человеческими [14]. Временная шкала заживления ран у свиней и людей довольно изменчива из-за ряда факторов, таких как размер раны, причина травмы, условия заживления и общий статус здоровья. Ожоги свиней обычно заживают на 21 день, причем повторная эпителизация, происходит между 7 и 14 днями после ранения. Аналогичные сроки также наблюдались у человека. Для оптимального

закрытия раны ряд факторов роста выделяется на сложных стадиях воспаления, пролиферации и ремоделирования. Анализ этих факторов роста у свиней выявил сходные закономерности экспрессии и концентрации во время заживления ран человеку [5]. Однако существенным недостатком использования свиньи в качестве экспериментальной модели, является высокий риск инфицирования, развития сепсиса и летальности.

Возможно, наиболее важным фактором клинической значимости является метод, используемый для индукции ожогов у подопытных животных. Методы, которые использовались для создания ожоговых поверхностей в экспериментальных моделях животных, включают прямой контакт с нагретым металлом, электричеством и нагретой водой [10, 11].

Заключение. Исследования на животных имеют большие перспективы в биомедицинских исследованиях, так как модели на животных могут проложить путь к пониманию механизмов развития заболевания, процессов способных их остановить, методов позволяющих их излечить. Изучение экспериментальных моделей ожоговых ран *in vivo* способствуют пониманию физиологических и патофизиологических механизмов, связанных с ожоговой травмой. Молекулярные механизмы, полученные из этих исследований, помогут определить новые стратегии лечения, которые могут быть переведены в клинический опыт. Ни одна из трех моделей ожога на животных, не может считаться превосходящей другие, для проведения экспериментальных исследований, лучше всего рассматривать их как взаимодополняющие. Наиболее подходящей моделью для формирования ожогового рубца является свинья с точки зрения сходства структуры и процессов заживления кожи с человеческой. В связи с высокой летальностью и подверженностью септическим осложнениям, экономической эффективностью наиболее приемлемой является модель на крысах.

Литература:

1. Альтшулер Е.М., Гнедь М.А. Артеменко Л.А. Устранение тяжелых приводящих контрактур плечевого сустава лоскутами широчайшей мышцы спины, *Комбустиолог*(2017), №59-60).
2. Исламов Р.А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных *Вестник КазНМУ* (2016). №1- 491 с.
3. Савельев Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В.С., А.И. Кириенко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Т.1. - 864 с.].
4. Abdullahi A. Amini Nik S. Jeschke M. G. (2014) Animal models in burn research Springer Basel 2014 DOI 10.1007/s00018-014-1612-5.
5. Amini-Nik S, Glancy D, Boimer C, Whetstone H, Keller C, Alman BA (2011) Pax7 expressing cells contribute to dermal wound repair; regulating scar

size through a beta-catenin mediated process. *Stem Cells*. doi:10.1002/stem.688.

6. Blit PH, Jeschke MG (2012) Keloids: what do we know and what do we do next? *Transl Res* 159(3):173–174. doi:10.1016/j.trsl.2011.11.007.
7. Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, Sanford AP, Herndon DN (2009) Emerging infections in burns. *Surg Infect (Larchmt)* 10(5):389–397. doi:10.1089/sur.2009.024.
8. Dahiya P (2009) Burns as a model of SIRS. *FrontBiosci* 14:4962–4967 pii:3580.
9. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG (2011) Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 17(1–2):113–125. doi:10.2119/molmed.2009.00153.
10. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG (2009) Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr* 159(13–14):327–336. doi:10.1007/s10354-009-0651-2.
11. Oshimori N, Fuchs E (2012) Paracrine TGF-beta signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation. *Cell Stem Cell* 10(1):63–75. doi:10.1016/j.stem.2011.11.005.
12. Seok J co-autors (2013) Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(9):3507–3512. doi:10.1073/pnas.1222878110.
13. Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG (2009) The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg* 36(4):583–596. doi:10.1016/j.cps.2009.05.001.
14. Wong VW, Sorkin M, Glotzbach JP, Longaker MT, Gurtner GC (2011) Surgical approaches to create murine models of human wound healing. *J Biomed Biotechnol* 2011:969618.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.Н. ПАЛЫМБЕТОВА¹, Р.П. САДЫКОВ¹,
Р.А. САДЫКОВ²

Термический ожог – тяжелая форма травмы, вызывающая структурные и функциональные нарушения в многочисленных системах организма. В связи со сложностью процесса и вовлеченностью нескольких систем организма, в экспериментах *in vitro* невозможно исследовать это состояние. В течение последних двух десятилетий был разработан ряд экспериментальных ожоговых моделей. В обзоре рассматриваются особенности заживления ран у животных с ожоговой травмой, достоинства и недостатки этих моделей для рационального применения. В статье рассмотрены три основных вида животных, используемых для моделирования ожоговых ран.

Ключевые слова: Ожог, термическая травма, экспериментальная модель.