

РОЛЬ РАНЕВЫХ ПОВЯЗОК В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.М. Маликов

*Ассистент кафедры общей хирургии №2
Ташкентская медицинская академия*

Резюме

Работа посвящена обзору вариантов применения коллагена и материалов на основе коллагена в медицине и фармацевтической промышленности. Проблема эффективного воздействия на локальное проявление раневого процесса и на современном этапе развития медицины остается нерешенной, несмотря на появление разнообразных препаратов и методик. Среди множество типов клеток, способных оказывать клинический эффект, особый интерес вызывают дермальные фибробласты, которые представляют собой гетерогенную популяцию клеток мезенхимного ряда и играют ключевую роль в процессах регуляции клеточных взаимодействий и поддержании гомеостаза кожи. В настоящее время существует более 60 современных клеточных или тканевых препаратов для лечения ран, что затрудняет выбор подходящей, безопасной и эффективной вспомогательной терапии. Представлен обзор мировой литературы, посвященный роли коллагена в процессе заживления ран. Рассмотрены проблемы эпидемиологии хронических ран и язв различного генеза, физиология и патофизиология фаз заживления ран. Обсуждена патогенетическая роль разных типов коллагена, а также механизмы работы коллагена, макрофагов, фибробластов, матриксных металлопротеиназ и других цитокинов при заживлении язв.

Ключевые слова: Коллаген, «коллост», биоматериал, аллогенные фибробласты, фибробласты человека в виде заменителя кожи, репарация поврежденных тканей, хронические раны.

Abstract

The work is devoted to a review of the options for the use of collagen and materials based on collagen in medicine and the pharmaceutical industry. The problem of effective impact on the local manifestation of the wound process and at the present stage of development of medicine remains unresolved, despite the emergence of various drugs and techniques. Among the many types of cells that can have a clinical effect, of particular interest are dermal fibroblasts, which are a heterogeneous population of mesenchymal cells and play a key role in the regulation of cell interactions and maintaining skin homeostasis. Currently, there are more than 60 modern cellular or tissue drugs for the treatment of wounds, which makes it difficult to choose an appropriate, safe and effective adjuvant therapy. A review of the world literature on the role of collagen in the wound healing process is presented. The problems of the epidemiology of chronic wounds and ulcers of various origins, the physiology and pathophysiology of the phases of wound healing are considered. The pathogenetic role of different types of collagen, as well as the mechanisms of

functioning of collagen, macrophages, fibroblasts, matrix metalloproteinases, and other cytokines during ulcer healing, are discussed.

Key words: Collagen, "collost", biomaterial, allogeneic fibroblasts, human fibroblasts as a skin substitute, repair of damaged tissues, chronic wounds.

Введение

Коллаген – фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма и обеспечивающий ее прочность и эластичность. В соединительной ткани содержится от 1 до 9 % коллагена. Коллаген относится к классу белков, именуемых склеропотеинами. Особенностью белков данного класса является их филогенетическое родство у разных видов животных и человека. Термином «коллаген» называют специфические мономерные белковые молекулы и агрегаты этих молекул, которые образуют во внеклеточном матриксе соединительной ткани фибриллярные структуры (рис 1.). В молекуле коллагена каждая третья аминокислота является глицином. Также для коллагена характерны аминокислоты, не встречающиеся в других белках, такие как оксипролин и оксилизин, содержание которых составляет 23% всего аминокислотного состава молекулы коллагена [1].

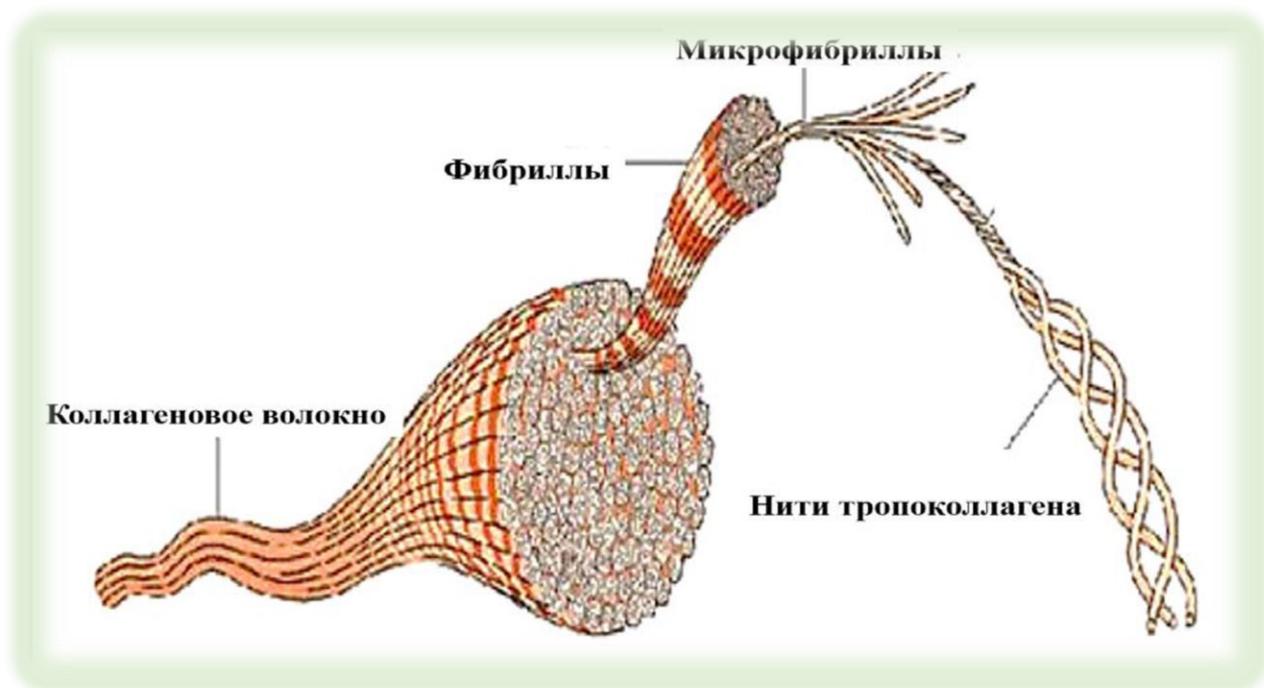


Рисунок 1 – Структура коллагенового волокна

В фармацевтической и медицинской промышленности коллаген нашел широкое применение. На его основе разработаны различные лекарственные формы (мягкие и жидкие), специальные пластыри и губки (губка гемостатическая коллагеновая, губка коллагеновая с метилурацилом, губка коллагеновая с сангвиритрином и др.), а также разнообразные средства для быстрой остановки кровотечений (средства местно-го гемостаза), изделия медицинского назначения для лечения ран, ожогов, трофических язв, пролежней и других дефектов мягких тканей различного генеза [2]. Сложная трехспиральная молекула упорядочена та-ким образом, что свободные боковые цепи глицина каждой полипептидной цепи находятся внутри общей спирали, а

кольца пролина, оксипролина и боковые группы аминокислот выступают наружу (рис. 2.). Уникальные физико-химические, физико-механические и биологические свойства коллагена позволяют широко использовать его в качестве вспомогательного вещества при производстве пролонгированных лекарственных форм, в качестве гемостатического средства и матрицы для направленной тканевой регенерации в виде мембран, губок, покрытий, а также в качестве компонента сложных комбинированных лекарственных систем, включающих депо-матрицу на основе коллагена, лекарственное вещество (или комбинацию веществ) и модулятор высвобождения. К тому же, сам коллаген ввиду своей «типовой» специфичности как высокомолекулярное соединение обладает высоким потенциалом для фармацевтической разработки [2,3]. На сегодняшний день учёные выделили более 40 генов, которые в совокупности кодируют 28 типов коллагена. Их обозначают римскими цифрами I–XXVIII. Столь выраженное многообразие типов коллагена необходимо для обеспечения разных физиологических ролей в различных тканях и органах [9].

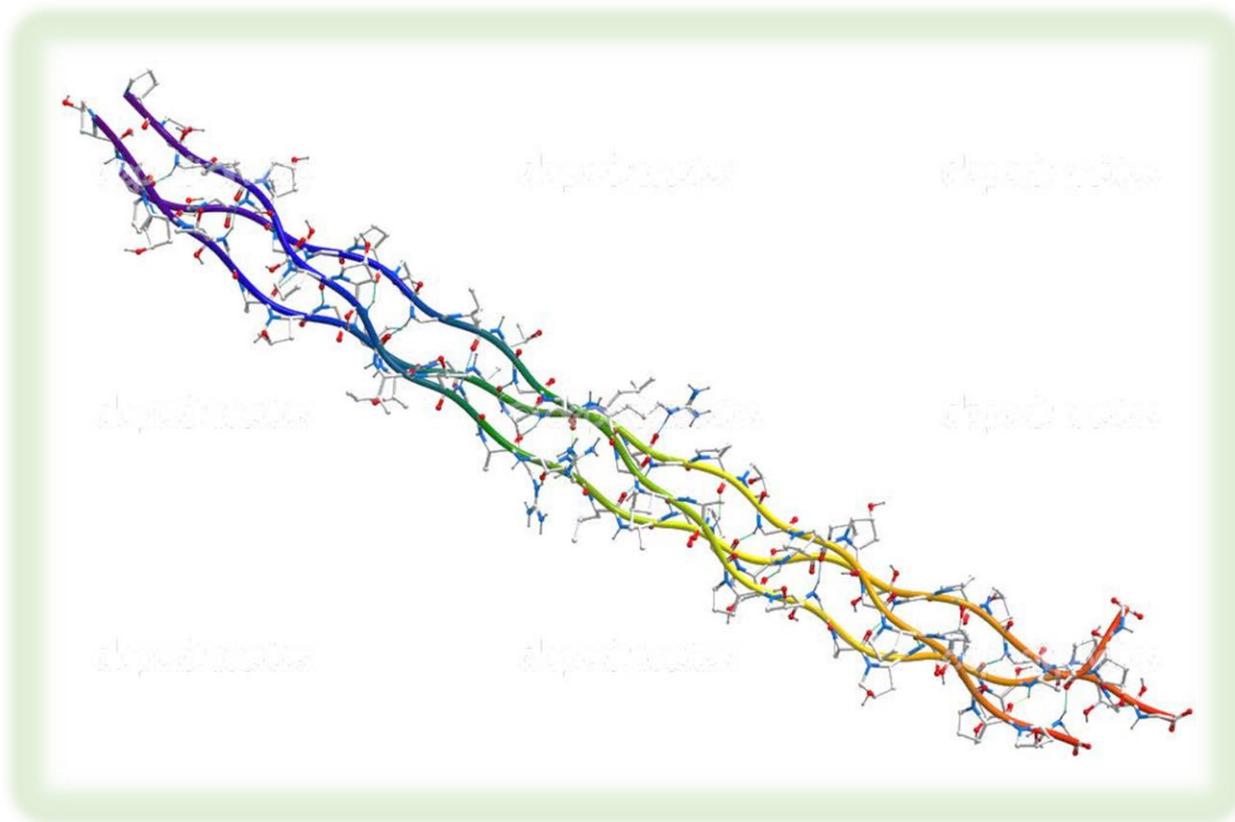


Рисунок 2 – Троично-спиральная модель молекулы коллагена

Биоматериал «Коллост» имплантировали начиная со 2-й фазы раневого процесса. «Коллост» – биопластический материал на основе нативного нереконструированного бычьего коллагена с полностью сохраненной структурой. Для закрытия плоскостных ран и язвенных дефектов применяли биоматериал «Коллост» в виде мембран. На обработанную ультразвуком рану накладывали мембрану, предварительно вымоченную в теплом (38 °С) стерильном физиологическом растворе в течение 15 мин. При локализации

раневого дефекта на подошвенной поверхности мембрану фиксировали 3–4 лигатурами Tisorb 00. По завершении манипуляции накладывали гелевую повязку (Hydrosorb, Гелепран) [4]. «Коллост» представляет собой стерильный биопластический коллагеновый материал с полностью сохраненной волокнистой структурой, обеспечивающий регенерацию тканей. Механизм действия «Коллоста» обусловлен тем, что его основой является коллаген I типа, выступающий в роли внеклеточного матрикса и обеспечивающий направляемый контакт эпителиальных клеток и фибробластов, создавая их оптимальную миграцию и ориентацию, а также связывая клетки для формирования новой ткани. Применение ультразвуковой кавитации и биопластического материала «Коллост» способствует ускорению процессов очищения ран от девитализированных тканей и микробной контаминации ран, а также предупреждает вторичное инфицирование. Использование УЗК и биопластического материала «Коллост» значительно улучшает цитологическую картину ран, влияющую на ускорение репаративных процессов и сроков эпителизации. [5].

Фибробласты – одни из основных секреторных клеток организма, участвующие в формировании внеклеточного матрикса, репарации повреждений кожи, стимуляции роста кератиноцитов и сосудов. В соответствии со своим расположением в тканях и выполняемыми функциями фибробласты способны продуцировать проколлаген, фибронектин, гликозаминогликаны, проэластин, нидоген, ламинин, хондроитин-4-сульфат, тенасцин [6]. Трансплантация культивированных аллогенных фибробластов улучшает клинические показатели течения раневого процесса, достоверно сокращая сроки заживления ран по сравнению с традиционными методами лечения в среднем на 7-8 дней, что значительно сокращает сроки лечения, летальность, а также затраты на пострадавших. Для современного уровня оказания помощи тяжелообольных наиболее приемлемым является трансплантация культивированных *in vitro* аллогенных фибробластов. Дермальные фибробласты представляют собой гетерогенную популяцию клеток мезенхимального ряда и играют ключевую роль в процессах регуляции клеточных взаимодействий и поддержании гомеостаза кожи [7,10]. Соединительнотканый каркас сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, мышц и других органов содержат фибробласты, выполняющие специализированные функции. Показаны различия в экспрессии генов между фибробластами дермы и дериватов кожи, фибробласты, полученные из различных анатомических участков, имеют тканеспецифические цитофизиологические отличия [19].

В регенерации тканей пародонта участвуют: трансформирующий фактор роста альфа (влияет на ангиогенез), фактор роста бета (стимулирует синтез коллагена I-го типа, фибронектина и остеоонектина) и основной фактор роста фибробластов (влияет на рост всех типов клеток в тканях). В экспериментальных исследованиях также было установлено влияние ОФРФ (общий фактор роста фибробластов) на ускорение процессов ангиогенеза (он усиливает пролиферацию эндотелиоцитов капилляров, гладкомышечных клеток и перицитов, которые играют важную роль в формировании сосудов). Также

ОФРФ является мощным митогенным фактором для клеток мезенхимального происхождения, он значительно сокращает время их удвоения [8]. Экспериментальную модель раневого процесса формировали у крыс-самцов линии Wistar на фоне аллоксанового диабета. Исследования клеточных структур ран демонстрируют положительную динамику течения репаративных процессов у экспериментальных животных с аллоксановым диабетом при местном введении сорбента — препарата Бэта-Beta. Это проявилось в улучшении процессов ангиогенеза, развитии грануляционной ткани и эпителизации раневых поверхностей. Сформирована экспериментальная модель аллоксанового диабета для изучения лечебных репаративных эффектов воздействия препарата Бэта-Beta при его местном применении в условиях гнойнонекротических ран мягких тканей крыс [12].

Лечение хронических ран – это непрерывно развивающееся направление. Проблемы избыточных механических сил, инфицирования, воспаления, уменьшенной выработки факторов роста и, конечно же, недостаток коллагена будут влиять на результаты лечения. Многочисленные исследования показали, что препараты коллагена являются биоактиваторами и способствуют собственной регенерации тканей, интегрируясь в окружающие естественные ткани. Главными преимуществами их являются регулирование биохимической среды раны, стимуляция хемотаксиса и ангиогенеза. Они обладают свойствами тонкого слоя естественной кожи, но лишены недостатков, присущих чужеродным клеточным элементам, способствующим отторжению кожного трансплантата [9].

Язвы на стопах у пациентов с диабетом встречаются чаще и часто приводят к ампутации нижних конечностей, если не принять оперативный, рациональный междисциплинарный подход к терапии. Основные компоненты лечения, которые могут обеспечить успешное и быстрое заживление диабетической язвы стопы, включают обучение, контроль уровня сахара в крови, санацию раны, расширенную повязку, разгрузку, хирургию и передовые методы лечения, которые используются в клинической практике. Эти подходы следует использовать всякий раз, когда это возможно, чтобы снизить высокую заболеваемость и риск серьезных осложнений, возникающих в результате язвы стопы [18].

Тканевое повреждение сопровождается травмой микрососудов и активацией коагуляционного каскада, направленного на остановку кровотечения и формирование тромбоцитарного сгустка. Последний содержит фибрин, фибронектин, витронектин, фактор Фон Виллебранда, тромбоспондин, формирующие матрикс для клеточной миграции. Сразу же после повреждения с кровью раневой поверхности начинает контактировать коллаген, что способствует агрегации тромбоцитов и активации ряда химических факторов [17].

Проблема лечения длительно незаживающих ран является одной из наиболее актуальных в медицине в связи с большим разнообразием возможных причин их возникновения, трудностями подбора лечения. В статье представлены результаты исследования возможных причин нарушения заживления ран, среди

которых одной из наиболее значимых является нарушение синтетической функции фибробластов. При этом происходит изменение спектра экспрессируемых цитокинов и факторов роста, включая повышение экспрессии провоспалительных цитокинов. Указанные факторы приводят к невозможности формирования полноценного внеклеточного матрикса, а значит, невозможности миграции фибробластов, нарушению клеточной дифференцировки и заживления раны. Таким образом, длительно незаживающие раны характеризуются стереотипными изменениями вне зависимости от их этиологии и локализации [13].

В настоящее время быстро развивающимся направлением медицины является регенеративная медицина, где применяются клеточные технологии с использованием культивируемых клеток человека. Предлагаемый инновационный метод лечения представляет собой полное закрытие язвы после имплантации клеточного продукта. В результате частота и длительность диспансеризации значительно снижаются, улучшается качество жизни и социальная активность пациента. Не менее сотни пациентов, которые получили такое лечение за период с 2000 по 2015 годы в процессе клинических исследований, не имели повторных обращений. Применение этого метода чрезвычайно важно и для той части пациентов, у которых имеющаяся открытая язва небольшой площади не позволяет выполнить хирургическую операцию по основному заболеванию. По некоторым данным в г. Санкт-Петербурге не менее 2 000 пациентов в год нуждаются в лечении трофических язв [11]. Кроме того, высокая активность в длительно незаживающих ранах протеолитических ферментов, в первую очередь сериновых, и матриксных металлопротеиназ в сочетании с недостатком их ингибиторов может являться причиной повышенной утилизации различных цитокинов и факторов роста, тем самым обуславливая их дефицит и в сочетании с другими факторами приводя к развитию длительно протекающего, функционирующего по принципу порочного круга патологического процесса. На основании проведенных морфологических и иммуногистохимических исследований можно говорить, что длительно незаживающие раны характеризуются наличием хронического воспаления, особенностью которого является преобладание в инфильтрате клеток моноцитарно-макрофагального ряда в сочетании с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов и нарушением их нормального соотношения. Кроме того, происходит повышение протеолитической активности в области раны в сочетании со снижением активности ингибиторов протеаз. Снижается экспрессия фиброгенных факторов роста. Нарушение формирования нормальной соединительной ткани проявляется снижением содержания коллагена III типа, накоплением тенастина и плазменной формы фибронектина в строме, перераспределением ламинина, уменьшением количества миофибробластов в ране. Данные изменения стереотипны для большинства длительно незаживающих ран вне зависимости от их этиологии и локализации [13,14,15].

У пациентов с трофическими язвами венозной этиологии фибробласты кожи сохраняют способность к коллагенообразованию при стимулирующем

действию биологических ростовых факторов. Аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма стимулирует синтез коллагенов культурой фибробластов кожи пациентов с трофическими язвами венозной этиологии, что может являться экспериментальным обоснованием применения тромбоцитарных концентратов в клинической практике [16].

Таким образом, в последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов основных фаз нормального и осложненного раневого процесса. Фибробласты представляют собой универсальную биологическую модель для изучения *in vitro* динамических молекулярных регуляторных процессов, лежащих в основе роста и пролиферации клеток, метаболизма и трансдукции внутри и внеклеточных сигналов. Новым шагом на пути к эффективному решению социально-значимой проблемы закрытия обширных раневых дефектов может явиться дальнейшее изучение процессов прямого межклеточного взаимодействия и выбор белков коннексинов как индикаторов состояния процесса заживления и мишени для патогенетического воздействия. С учетом выше изложенных данных, лечение хронических язв и другие язвы, осложненные сахарным диабетом остается нерешенным и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Бегма А.Н., Бегма И.В. Оценка эффективности применения коллагеновых губок в лечении хронических ран различной этиологии // Главная медицинская сестра. 2014. №3. С. 56-64.
2. Применение биопластического материала Коллост для лечения раневых дефектов у пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы // Под ред. проф. Б.С. Брискина / МЗСР РФ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет». – М., 2014.
3. Нестеренко В.Г., Сафоян А.А., Суслов А.П. Коллост – биологическая коллагеновая матрица для репарации поврежденной кожи // Тез. 2 Всерос. конгр. дерматовенерологов. – СПб., 2007.
4. М.Д. Дибиров, Р.У. Гаджимурадов, Ф.Ф. Хамитов, М.В. Полянский, С.А. Терещенко, М.Р. Какубава, К.А. Корейба. Применение современных технологий в лечении гнойно некротических осложнений синдрома диабетической стопы. //Журнал имени академика Б.В. Петровского №2/2016 60-68 ст.
5. А.В.Прошин, Р.А.Сулиманов, И.П.Завалий, А.В.Ребинок. Процессы репаративной регенерации в гнойных ранах при местном сочетанном лечении физическими методами и биологически активными материалами. //Вестник новгородского государственного университета №3(101) 2018 61 ст.
6. В.Л. Зорин, А.И. Зорина, О.С. Петракова, В.Р. Черкасов. Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи. //Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. Том IV, № 4, 2014.
7. А.Н. Маркова, А.В. Лизунов, Т.Э. Хамидулин. Использование фибробластов в комбустиологии. Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области №3 (14) Т. 3 2016 87-88 ст.

8. Кяримова Р.Р., Лахонина К.А., Фаркашди Ш. Применение фибробластов в стоматологии. Электронный научно-образовательный вестник "Здоровье и образование в XXI веке" № 12, 2008 г. (Т. 10).

9. Силина Е.В., Ступин В.А., Габитов Р.Б. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы. Клиническая медицина. 2018; 96(2).

10. А.В. Мелешина., А.С. Быстрова., О.С. Роговая., А.В. Васильев., Е.В. Загайнова. Тканеинженерные конструкторы кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов. //СТМ J 2017 — том 9, №1 198-219.

11. Блинова М.И., Юдинцева Н.М., Александрова О.И., Баллюзек М.Ф., Хабарова И.Г., Маркин С.М., Чагунава О.Л. Клинический опыт заживления трофических язв с использованием клеточного продукта «эквивалент дермальный эд». //Хирургические болезни 690-695 ст.

12. И.П.Завалий. Экспериментально-клиническое исследование состояния и лечение гнойных ран при сахарном диабете. //Вестник новгородского государственного университета №1(92) 32-36 ст.

13. Е.М. Фоминых. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия при репарации длительно незаживающих ран. //Вестник медицинского института непрерывного образования / Выпуск № 1, 2022 66-70 ст.

14. Суханов Ю.В., Воротеляк Е.А., Лядова И.В., Васильев А.В. Терапия мезенхимальными стволовыми клетками – сосуд наполовину полон или наполовину пуст? Онтогенез. 2020; 51 (4): 316–320 ст.

15. Васильев А.В., Батин М. «Дорожная карта» регенеративной медицины. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010; 5 (2): 89–90 ст.

16. Богдан В.Г., Толстов Д.А., Зафранская М.М. Оценка стимулирующего влияния обогащенной тромбоцитами плазмы в экспериментальной модели культур фибробластов пациентов с трофическими язвами венозной этиологии. //Медицинские новости №9• 2014 87-89 ст.

17. Ю.С. Винник, А.Б. Салмина, А.И. Дробушевская, О.В. Теплякова, Е.А. Пожиленкова, А.Р. Котиков. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. //Лекции, обзоры 2011.

18. Эргашев У.Ю., Моминов А.Т., Маликов Н.М., Якубов Д.Р. Нарушение целостности стопы у пациентов с синдромом диабетической стопы (обзор литературы). // Volume–7 17_Issue-1_November_2022 7-17 ст.

19. Paquet-Fifield S, Schlüter H, Li A, et al. A role for pericytes as microenvironmental regulators of human skin tissue regeneration. Journal of Clinical Investigation. March 2009. doi: 10.1172/jci38535.