

С. 33-35.
Чернявская З.П. Определение возраста по стертости зубов при судебно-медицинской экспертизе. - М., (НИИ-ИСМ): автореф. дис. канд. мед. наук (14.01.24) / З.П. Чернявская. - М. - 1983. - 22 с.
Щербаков В.В. Организационные и научно-методические принципы медико-криминалистической иденти-

фикации в условиях чрезвычайных ситуаций с массовыми человеческими жертвами: дис. ...канд. мед. наук / Щербаков В.В. - М., 2000. - 155 с.
Щербакова Е.В. Алгоритм компьютеризированного анализа молекулярно-генетических данных для решения задач идентификации личности по исходам событий с

массовыми человеческими жертвами / Е.В. Щербакова, В. В. Щербаков, П.Л. Иванов // Судебно-медицинская экспертиза. - 2005. - № 1. - С. 21-24.
Яковлев Д. Ю. Комплексная идентификация останков человека при расследовании авиационных катастроф: дис. ... канд. юрид. наук / Д. Ю. Яковлев. - Иркутск, 2002. - 177 с.

Костенко Е.Я.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛИЧНОСТИ ПУТЕМ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ АТРОФИИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПО ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫМ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМ ИНДЕКСАМ - ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ СУДЕБНОЙ ОДОНТОЛОГИИ

Резюме. В статье показано одно из перспективных направлений судебной одонтологии - разработка метода идентификации путем использования антропометрических индексов нижней челюсти, расчет которых осуществлялся на отношениях специфических расстояний между конкретными анатомическими ориентирами с последующим сведением результатов в систему математических матриц, что может быть возможным при определении уровня атрофии альвеолярной части нижней челюсти как в условиях физиологических изменений, так и при патологических процессах с последующим вычислением конечного комплексного индекса атрофии.

Ключевые слова: антропометрические индексы, идентификация цифровые ортопантограммы, графический анализ, нижняя челюсть, анатомические ориентиры.

Kostenko Ye.Ya.

IDENTIFICATION OF A PERSON BY COMPARATIVE ASSESSMENT OF ATROPHY OF THE LOWER JAW BY PROPORTIONAL ANTHROPOMETRIC INDICES - A PERSPECTIVE DIRECTION OF FORENSIC ODONTOLOGY

Summary. One of the perspective direction of forensic odontology is given in the article - the development of the method of identification with the use of steady anthropometric indices of the lower jaw, their calculating has been based on the ration of the specific distance between the concrete anatomic points with the following the summary of the results in the system of the mathematical matrices that can be possible and in the case of taking into account the level of atrophy alveolar part of the lower jaw in both conditions of physiological changes and at the presence of pathological processes.

Key words: anthropometric indices, person's identification, digital panoramic x-rays, atrophy of the lower jaw, anatomical points.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2013 р.

Костенко Євген Якович - к.мед.н., доцент, завідувач кафедри ортопедичної стоматології Ужгородського національного університету; (067) 5004660.

© Мнихович М.В., Еремін Н.В., Фомина Л.В., Вернигородский С.В., Гаврилюк А.А., Гуминский Ю.И., Мигляс В.Г.

УДК: 616.5-001.4-08:546.33.131.001.6

Мнихович М.В.^{1,2}, Еремін Н.В.¹, Фомина Л.В.³, Вернигородский С.В.³, Гаврилюк А.А.³, Гуминский Ю.И.³, Мигляс В.Г.⁴

¹ФГБУ "Научно-исследовательский институт морфологии человека" РАМН (г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3, 117418, Россия); ²ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России (г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, 117997, Россия); ³Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина); ⁴Ужгородский национальный университет, медицинский факультет (г. Ужгород, ул. Народная, д. 3, 88000, Украина)

КЛЕТОЧНО-МАТРИКСНЫЕ И МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ РАН

Резюме. В виде лекции представлен обзор молекулярных механизмов межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий при заживлении ран.

Ключевые слова: раны, регенерация, клеточно-матриксные взаимодействия.

Важность изучения проблемы регенерации ран обусловлена высокой частотой встречаемости: большие с длительно незаживающими ранами составляют около 10% от общего числа пациентов общехирургических стационаров в России, при этом на протяжении последних десятилетий сохраняется тенденция к увеличению числа больных этой категории [Берченко, 1997;

Берченко, 1990; Толстых и др., 2007, Bulgrin, 1995].

Клеточно-матриксные взаимодействия и механизмы, участвующие в развитии заживления раны, в настоящий момент изучены недостаточно. Исследование экспрессии цитокинов и факторов роста, задействованных в регуляции воспалительной реакции, их влияние на формирование внеклеточного матрикса и закрытие

раневого дефекта составляют основу для понимания механизмов репарации в длительно незаживающих ранах.

Кроме того, некоторые возрастные заболевания, в частности сахарный диабет I и II типов, способствуют значительному замедлению регенеративных процессов и могут сопровождаться развитием длительно незаживающих ран. Также, исследования в данной области имеют большую практическую значимость, так как создают основу для разработки новых, более эффективных методов лечения [Амбросимова, 2005, Блатун, 2007, Jude 2001, Tonnesen 200]. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, происходящие в области раны, формируют достаточно сложный каскад тесно связанных между собой событий, включающий коагуляцию, воспалительную реакцию, синтез и накопление компонентов внеклеточного матрикса, неоваскуляризацию, контракцию, ремоделирование внеклеточного матрикса и реэпителизацию [Давыдовский 1946, Кауфман и др., 1995, Лифшиц 1997, Пономарева 1985, Schultz 2005, Loots, 2008]. Непосредственно после альтерации, сопровождающейся разрушением эпителиального покрова, внеклеточного матрикса и эндотелия кровеносных сосудов в области раны, запускается процесс свертывания крови. Формирующийся кровяной сгусток, помимо гемостатической функции, выполняет роль своеобразного провизионального внеклеточного матрикса, обеспечивающего миграцию клеток в область повреждения. Первые нейтрофилы появляются в ране уже через несколько минут после повреждения, однако их количество становится максимальным через 24-48 ч, после чего оно постепенно уменьшается, однако даже на поздних стадиях заживления ран нейтрофилы в незначительном количестве входят в состав сохраняющегося воспалительного инфильтрата. Лейкоциты, мигрирующие в данной фазе воспалительно-репаративной реакции в область повреждения, активируют систему комплемента, взаимодействуют с калликреин-кининовой системой, системами свертывания и фибринолиза, фактором Хагемана, производными арахидоновой кислоты. В области повреждения под влиянием протеолитических ферментов нейтрофилов происходит частичный лизис свертка крови, бактериальной флоры, инородных тел, тканевого детрита [Давыдовский, 1946, Кауфман и др., 1995, Лифшиц, 1997, Шехтер, 1995, Shleiffenbaum, 2006, Howlader, 2002, Mesëe, 2007].

Дегрануляция тромбоцитов приводит к высвобождению ТФР β - одного из основных регуляторов репаративных процессов, а также ТцФР. Местное выделение ТцФР усиливает пролиферацию мезенхимальных клеток, в частности фибробластов [Иванов, 2002; Trovato-Salinaro, 2006; Beele, 2010; Gibson, 2009]. TGF β вызывает усиление экспрессии гена рецепторов ТФР β в клетках-мишенях и влияет на продукцию ими других цитокинов ростовых факторов (ТцФР, ИЛ-1, ФНО α , ФРФ-2, ФРФ-7 и ЭФР/ТФР α) [Slavin, 1996; Lundberg,

1984; Moore, 1997; Franks, 1995]. Кроме того, ТФР? является мощным хемоаттрактантом для моноцитов, макрофагов, которые инфильтрируют зону повреждения и на более поздних этапах раневого заживления и становятся основным источником как провоспалительных цитокинов, так и фиброгенных факторов роста [Agren, 2000; Salim, 1991].

Смена состава воспалительного инфильтрата связана также и с изменением спектра адгезивных молекул, представленных на поверхности эндотелиальных клеток. Комплексное действие провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО α , ИФН γ) обуславливает начало экспрессии на поверхности эндотелиальных клеток адгезивной молекулы VCAM-1, соответствующей лиганду на моноцитах - VLA-4 (молекула семейства β - интегринов), и исчезновение E-селектина [Вялов, 1999; Федоров, 2001; Dimri, 2005; Wang, 2007]. Появление в зоне повреждения хемоаттрактантов MCP-1 и MIP-1 α с одновременной экспрессией VCAM-1 и VLA-4 способствует смене клеточной популяции в воспалительном инфильтрате.

Одновременно с началом накопления в воспалительном инфильтрате моноцитов/макрофагов в зоне повреждения появляются лимфоциты, но при отсутствии выраженной инфицированности раны или других антигенных стимулов роль лимфоцитов при неспецифическом повреждении и воспалении не столь важна для начала репаративной регенерации, как роль мононуклеарных фагоцитов [Берченко, 1990; Кауфман, 1995; Hartmann, 200].

Взаимодействие моноцитов/макрофагов с другими клеточными популяциями и межклеточным матриксом реализуется благодаря большому количеству (более 40) секретируемых ими медиаторов. С помощью интегриновых рецепторов (β 1-интегрины) макрофаги связываются с компонентами внеклеточного матрикса, что обуславливает активацию фагоцитоза, а также стимулирует синтез активированными макрофагами ФНО α - одного из основных факторов воспаления, и КСФ-1, необходимого для поддержания постоянного количества клеток в зоне повреждения. Для активизации репаративных процессов мононуклеарные лейкоциты синтезируют ТцФР, ТФР β , ИЛ-1, ЭФР/ТФР α и ФРФ-2 [Maschek, 1997; Herrick, 2002; Loots, 2008].

Инфильтрация зоны повреждения моноцитами/макрофагами приводит к дополнительной продукции ТФР β , миграции и пролиферации фибробластов и соответственно к выраженному накоплению компонентов внеклеточного матрикса. Одновременно ТФР β блокирует процесс деградации ВКМ путем снижения синтеза протеиназ и увеличения уровня ингибиторов протеиназ [Salim, 1991; Howlader, 2002]. Однако существует и обратная сторона биологических эффектов ТФР β индукция накопления компонентов внеклеточного матрикса в зоне повреждения из адаптивной реакции может перерасти в патологическую, приводя к разви-

тию фиброза и рубца [Mori, 2006; Trovato-Salinaro, 2006; Enoch, 2004] (рис. 1).

ВКМ представляет собой супрамолекулярный комплекс, образующий внеклеточное окружение, которое играет ключевую роль как в органогенезе, эмбриогенезе, посттравматическом заживлении, так и в канцерогенезе, опухолевой инвазии и хоминге метастатических опухолевых клеток. На долю ВКМ приходится значительная часть объема любой ткани. Он состоит из структурных фибриллярных белков и интерстициального (межуточного) матрикса. Фибриллярные структурные белки представлены коллагеном разных типов и эластином. Интерстициальный матрикс, образованный адгезивными гликопротеидами, заключенными в гель из протеогликанов и гликозаминогликанов, обеспечивает тургор мягких тканей и ригидность архитектоники ткани. В частности, к интерстициальному матриксу относят базальные мембраны (БМ), окружающие эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные структуры. Помимо ограничительного значения, БМ играют важную роль в качестве субстрата, способствующего адгезии, миграции и пролиферации клеток, а также непосредственно влияющего на клеточную форму, расположение и некоторые функции [Лифшиц, 1997; Dimri, 2005].

Взаимодействие различных клеток с фибробластами приводит к их миграции и ускоренной пролиферации, дифференцировке, синтезу и секреции коллагена и других компонентов матрикса. Коллаген и эластин - основные структурные компоненты ВКМ. Все типы коллагена составлены из тройной спирали, имеющей три полипептидные α -цепи, в которых содержатся повторяющиеся последовательности $gly-x-y$. Мономеры всех типов коллагена имеют на N- и C-концах неколлагеновые домены. В настоящее время насчитывается 19 различных коллагенов, являющихся одним из основных компонентов ВКМ [Abd-El-Aleem, 2000].

С учетом супрамолекулярной организации и размера молекул коллагены можно разделить на следующие группы: фибриллярные (типы I, II, III, V и XI), формирующие фибриллы и обеспечивающие прочность на растяжение таким тканям, как кожа, кости и связки; коллагены, образующие сеть (IV тип, формирующий опорную сеть базальных мембран); нитевидные фибриллы (VI тип, ассоциирующийся с другими типами коллагена при формировании гетерогенных волокон в большинстве тканей); коллагены с короткими цепями (VIII тип, обнаруживаемый в роговице); коллагены с длинными цепями (VII тип, прикрепляющий базальную мембрану к строме наподобие якоря); фибриллассоциированные коллагены с прерывающейся тройной спиралевидной нитью (типы IX, X, XII), находящиеся на поверхности больших фибрилл и обеспечивающие связь с другими компонентами внеклеточного матрикса в хрящах, связках [Beele, 2010; Schultz, 2005].

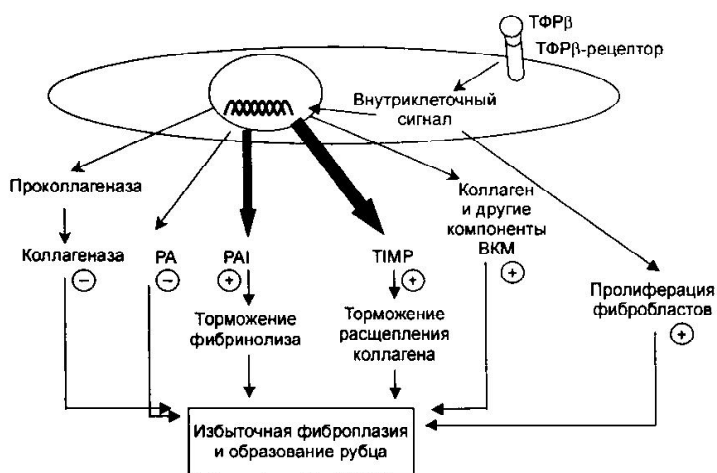


Рис. 1. Морфогенетические механизмы формирования рубца (по Yang L., 1999; Tnan T., 2008).

Интерстициальные коллагены представляют основной компонент всей соединительной ткани в заживающих ранах, а также в рубцах. Интерстициальные коллагены (I, III типов) связывают и таким образом, в сборке БМ; взаимодействуют с фибронектином при формировании фибриллярной основы ВКМ. Имеются данные о том, что во время репаративной стадии воспалительного процесса в легких увеличивается количество коллагена III типа. Возросший синтез фибробластами коллагена I, III типов и его избыточное отложение в комплексе с фибронектином - основа для развития фиброза многих органов [Trovato-Salinaro, 2006; Grinnell, 2006; Loots, 2008].

Молекулы коллагена IV, XV, XVIII типов обеспечивают нерастворимость и механическую стабильность базальных мембран (БМ), образуя их опорную сеть. Вновь образуемая строма, называемая грануляционной тканью, начинает заполнять раневое пространство; по времени начало данного процесса совпадает с 4-5-ми сутками после повреждения.

В грануляционной ткани активно протекает процесс неоваскуляризации.

Неоваскуляризация - сложный комплексный процесс, тесно связанный с ремоделированием внеклеточного матрикса в области раневого дефекта и митогенной активацией эндотелия клеточным окружением [Tonnesen, 2000; Lauer, 2000]. Больше всего данных о регуляции ангиогенеза ФРФ-1 и -2. В дальнейшем была доказана ангиогенная активность и других молекул (ТФРβ, ангиогенин, ангиотропин, ангиопоэтин-1, соединительнотканый фактор роста и т. д.) [Ignarro, 2007; Lauer, 2000]. Основными источниками этих факторов являются мононуклеарные фагоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. ФРФ-2 необходим для запуска репаративной регенерации в первые 3-4 дня после повреждения, тогда как ФРГ, VEGF и CTGF задействованы в основном в поддержании роста сосудов и регуляции образования грануляционной ткани, которая

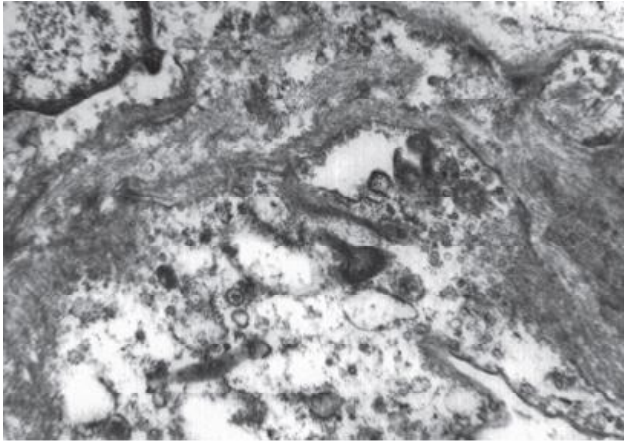


Рис. 2. Разрыв межклеточных десмосомальных контактов и ослабление межклеточных контактов и контактов клеток с базальной мембраной, формирование периферических цитоплазматических актиновых филаментов в ране в первые часы повреждения.

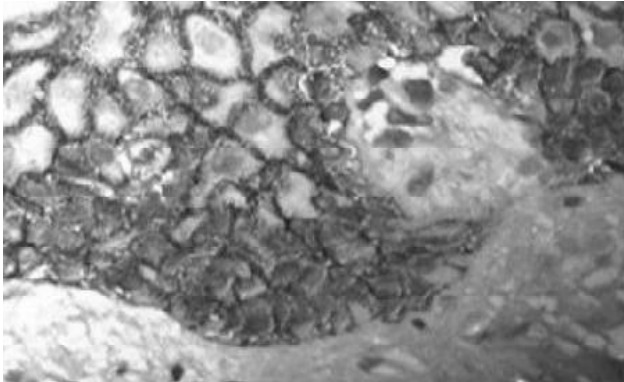


Рис. 3. Выраженная экспрессия Ki 67 в краях раны.

формируется на 4-7-е сутки [Vasquez, 2004; Faraci, 2002]. Кроме того, в процессе неоваскуляризации раневого дефекта принимают участие различные рецепторы внеклеточного матрикса и эндотелия к провизиональному матриксу. Проллиферирующие эндотелиальные клетки, формирующие новые микрососуды, экспрессируют на поверхности фибронектиновые рецепторы. При этом расположенный периваскулярно фибронектин играет роль своеобразной направляющей для растущих кровеносных сосудов. Синтез и активация протеиназ также необходимы для нормального протекания процессов ангиогенеза.

Анализ синтеза компонентов внеклеточного матрикса в ответ на действие фиброгенных цитокинов сфокусирован в основном на коллагенах I и III типов - доминирующих элементах соединительной ткани, появляющихся в очаге повреждения. При изучении синтеза компонентов соединительной ткани *in vitro* установлено, что микроокружение вызывает качественные и количественные изменения синтеза коллагенов, в частности влияет на соотношение между I и III типами в ту или иную сторону (в том числе за счет изменения спектра синтезируемых субстратспецифичных протеиназ и

их ингибиторов). Медиаторы эффекторных клеток (макрофаги, тромбоциты, лимфоциты), так же как и межклеточные контакты, участвуют в индукции синтеза коллагенов [Берченко, 1990; Лифшиц, 1997; Толстых, 2007].

Кератиноциты, прилегающие к области повреждения, также оказывают влияние на ход процесса раневого заживления. Синтезируемые ими различные изоформы ТФР α , а также ТцФР регулируют действие на пролиферацию фибробластов, их миграцию в область повреждения и продукцию ими компонентов ВКМ. Проллиферация кератиноцитов в свою очередь регулируется ИПРФ-1, ЭФР и ФРФ-7. Изменения в клетках эпидермиса и дермы, окружающих рану, можно обнаружить уже через несколько часов после повреждения: в них наблюдают ретракцию внутриклеточных тонофиламентов, разрыв большинства межклеточных десмосомальных контактов, обеспечивающих механическое соединение клеток (рис. 2).

Ослабление межклеточных контактов и контактов клеток с базальной мембраной, формирование периферических цитоплазматических актиновых филаментов делают возможным движение эпителиальных клеток в сторону поврежденных тканей. Этому также способствует потеря на поверхности эпидермальных клеток интегриновых рецепторов, которые обеспечивают взаимодействие с различными компонентами внеклеточного матрикса (фибронектином, витронектином и др.), заполняющими вместе с фибриновыми сгустками раневое пространство (провизиональный матрикс).

Через 1-2 дня после повреждения эпителиальные клетки, расположенные на краю раны, начинают активно пролиферировать и мигрировать (рис. 3).

Причины данного процесса на сегодняшний день до конца не выявлены, хотя предполагается, что отсутствие плотных контактов между клетками, наличие свободного края области раны, свободной от эпителиального покрова, могут стимулировать пролиферацию и миграцию эпидермальных клеток при реэпителизации. Большое влияние оказывают ростовые факторы, в высокой концентрации содержащиеся в области повреждения (ЭФР/ТФР α , ФНО α , ФРГ, ТцФР, ИПРФ-1), а также повышенная экспрессия рецепторов к ним. По мере продвижения процесса реэпителизации заново формируется базальная мембрана. Эпителиальные клетки, восстановившие обычный фенотип, закрепляются на вновь образованной базальной мембране и формируют нормальные структурные связи с ней и подлежащей дермой [Schultz, 2005; Langlois, 2007].

В результате комплексного взаимодействия различных клеток, компонентов внеклеточного матрикса и медиаторов начинается контракция раны. В течение 2-й недели раневого заживления фибробласты приобретают фенотип миофибробластов (рис. 4), появление которых свидетельствует о формировании полноценной соединительной ткани и начале контракции раны.

Контракция регулируется в основном балансом

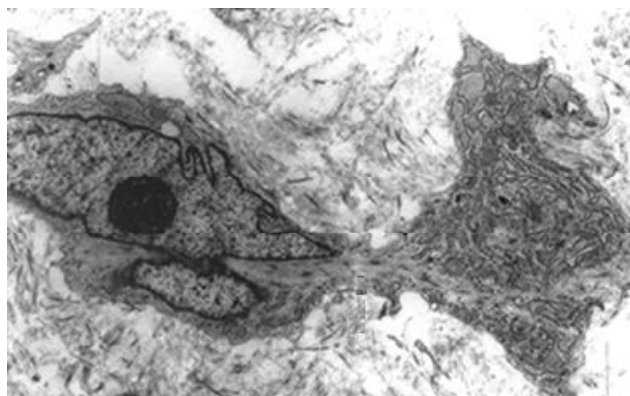


Рис. 4. Типичные миофибробласты в процессе формирования соединительной ткани при заживлении ран.

ТФР β -1, -2 и -3, а также ТцФР, при помощи которых регулируются прикрепление фибробластов к внеклеточному матриксу посредством интегриновых рецепторов и создание связей между отдельными молекулами коллагена.

Ремоделирование внеклеточного матрикса играет ключевую роль в процессе перехода от грануляционной ткани к рубцовой [Mendez, 1999; Langlois, 2007; Loots, 2008]. В обеспечении данного процесса большое значение имеет плазмино-ген/плазминовая система [Vasquez, 2004]. Сериновые и металлопротеиназы играют важную роль на данном этапе, поскольку они активны при нейтральном значении pH и секретируются клетками непосредственно *in situ*.

В течение первых 3 недель раневого заживления ремоделирование матрикса происходит наиболее активно, что и обеспечивает быстрое закрытие раневого дефекта. В последующем периоде обмен компонентов внеклеточного матрикса снижается, молекулы коллагена формируют супрамолекулярные комплексы, призванные обеспечить достаточную прочность новообразованной ткани. Однако было установлено, что новообразованная ткань чаще всего не достигает коэффициента прочности, характерного для неповрежденной ткани.

Кроме описанного выше процесса нормального заживления ран, можно выделить 2 основных варианта патологического заживления - раны, заживающие с избыточным накоплением соединительной ткани и формированием рубца, а также длительно не заживающие раны.

Раны, заживающие с избыточной фиброплазией, хорошо изучены. Одной из основных причин, приводящих к образованию рубца, является избыточная продукция фиброгенных цитокинов, в первую очередь ТФР β [Fedorov, 2001]. К другим причинам, способствующим избыточной фиброплазии, относят недостаточность ферментных систем, ответственных за деградацию ВКМ, в частности плазминоген-плазминовой, металлопротеиназ; избыточное действие TIMPs [Cook, 200]; усиленную пролиферацию фибробластов и по-

вышение продукции ими компонентов ВКМ (рис. 5).

Нарушения в ходе предшествовавшей воспалительной реакции и связанные с ними изменения спектра выделяемых цитокинов также могут приводить к избыточной фиброплазии. На стадии трансформации грануляционной ткани в зрелую соединительную ткань фибробласты подвергаются апоптозу. Нарушение нормальной экспрессии продуктов генов - регуляторов апоптоза (*bcl-2*, *p53*, *bcl-x*) может способствовать нарушению раневого заживления и развитию келоида. Другим вариантом нарушения нормального заживления является появление длительно не заживающих ран [Gilchrest, 1993; Wetzler, 2000].

В основе механизмов развития длительно не заживающих ран лежат нарушение межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, а также изменения в системах, регулирующих метаболизм внеклеточного матрикса.

В зоне нарушения заживления ран изменяется состав клеток инфильтрата. Одним из хемокинов, регулирующих миграцию мононуклеарных фагоцитов в очаг воспаления, является MIP-1. Две известные высокомолекулярные изоформы: MIP-1 α и MIP-1 β - оказывают неодинаковый эффект, а в некоторых случаях могут работать как антагонисты, при этом MIP-1 α проявляет себя как более активный провоспалительный хемокин [Погодина, 2007; Dimri, 2005; Lundberg 1984; Schultz, 2008]. Нарушение экспрессии MIP-1 α и -1 β , а также MCP-1 может быть одной из причин изменения хода воспалительной реакции и приводить к возникновению длительно не заживающих ран [Wang, 2007; Bulgrin, 1995; Hartmann 2000]. Снижение или отсутствие экспрессии MIF-фактора, ингибирующего миграцию моноцитов, макрофагов и СХС-хемокинов, регулирующих процессы ангиогенеза и реэпителизации, также может приводить к нарушению заживления ран [Шехтер, 2001; Gibson, 2009; Moore 1997; Franks, 1995]. Мононуклеарные фагоциты наряду с резидентными клетками являются основным источником как провоспалительных агентов, так и большого числа цитокинов и факторов роста, активно участвующих в регуляции репаративных процессов. Часто изменение уровня экспрессии этих факторов служит одной из причин нарушения заживления ран. Снижение уровня экспрессии ТФР β и его рецепторов способствует замедлению репаративных процессов. При этом снижается не только синтез компонентов внеклеточного матрикса, регулируемый ТФР β , но и нарушается синтез α SMA и соответственно трансформация фибробластов в миофибробласты, что в итоге приводит к отсутствию контракции раневого дефекта [Schaffer, 1997; Trengove, 2000].

Снижение экспрессии ТцФР, ростового фактора, играющего ведущую роль в регуляции воспалительно-репаративной реакции, вызывает замедление раневого заживления. Параллельно происходит сниже-

ние экспрессии рецепторов к ТФРβ на клетках-мишенях, что было продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинко-морфологических исследованиях.

ФРФ-2 необходим для нормального хода воспалительно-репаративной реакции. У мышей с выключенным геном ФРФ-2 зафиксировано значительное замедление темпов заживления кожных ран, при этом не происходило компенсации дефицита ФРФ-2 за счет других факторов, относящихся к семейству ФРФ.

Еще одной причиной, приводящей к нарушению действия цитокинов и факторов роста, может быть не снижение или отсутствие их экспрессии, а повышенная утилизация при сохранении нормальных или даже повышенных уровней синтеза, что было продемонстрировано на примере усиления протеолиза VEGF в длительно не заживающих ранах [Herrick, 2002; Trengove, 2000; Vasquez, 2004].

Регуляция ВКМ осуществляется большим количеством протеолитических ферментов, относящихся к разным семействам, в частности сериновых и металлопротеиназ, а также специфических ингибиторов их активности.

При исследовании уровня экспрессии uPA, PAI-1 и MMP-9 в нормально заживающих послеоперационных ранах и трофических язвах, развившихся на фоне варикозной болезни, было выявлено значительное (примерно в 5 раз) повышение уровня экспрессии активных форм uPA и PAI-1 в трофических язвах [Herrick, 2002; Vasquez, 2004]. Одновременно отмечено повышение экспрессии MMP-9, количество которой вдвое превышало таковое в нормально заживающих ранах.

MMPs, являясь эндопептидазами, проявляющими специфическую активность к большинству молекул внеклеточного матрикса, помимо непосредственного участия в процессе ремоделирования ВКМ, обеспечивают миграцию клеток, в том числе реэпителизацию в ходе заживления кожных ран [Ladwig, 2002]. Регуляция экспрессии MMPs достаточно сложна и осуществляется на нескольких уровнях: на этапе транскрипции, при помощи промоторов (AP-1/AP-2, PEA-3) и ингибиторов; на посттранскрипционном этапе происходит активация MMPs, в которой принимают участие как плазминоген/плазминовая система, так и собственно матриксные металлопротеиназы (в том числе мембраноассоциированные формы - MT-MMPs). Кроме того, на функциональную активность MMPs оказывают влияние многие цитокины и факторы роста (ИЛ-1,-6,-18, ФНОα, ТФРβ, ЭФР и др.), адгезивные молекулы (интегрины и катгерины), некоторые ком-

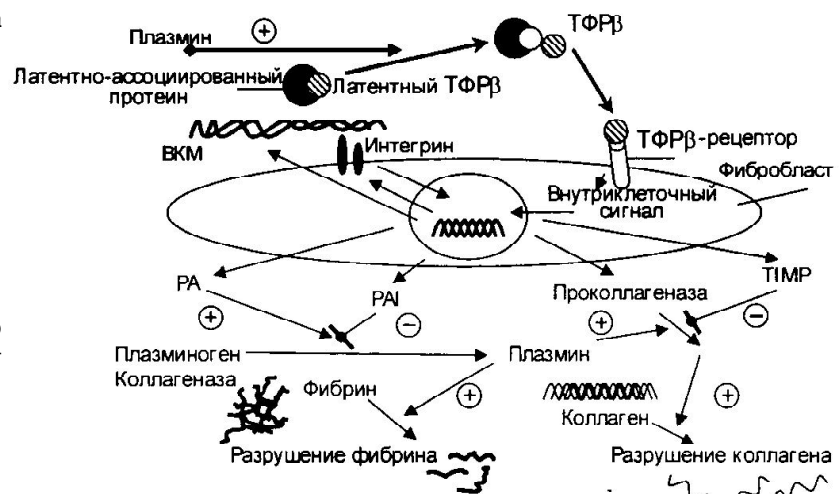


Рис. 5. Регуляция продукции внеклеточного матрикса фибробластами (по Brewk K., 2000).

поненты ВКМ [Wang, 2007].

Учитывая сложность организации данной системы и большое число факторов, вовлеченных в ее регуляцию, вполне естествен тот факт, что при нарушении нормального течения репаративных процессов обнаруживают значительные изменения в функционировании MMPs и TIMPs [Ladwig, 2002; Gibson, 2009].

В результате сравнения экспрессии MMP-1, -3, -10, -13 и TIMP-1 и -3 в трофических язвах и нормально заживающих послеоперационных ранах значительных различий в уровне экспрессии MMPs в обоих случаях выявлено не было, однако при нарушении заживления основным источником металлопротеиназ в ране были фибробласты и макрофаги, локализованные в периваскулярной зоне, в то время как в обычных ранах синтез MMPs осуществлялся преимущественно в эпидермисе. Кроме того, было зафиксировано снижение экспрессии TIMP-1 во всех слоях раны и в зоне дерматоэпидермального контакта на краю раны [Grinnell, 2006].

Повышенная активность желатиназ (MMP-2 и MMP-9) приводит к угнетению роста кератиноцитов, нарушению формирования базальной мембраны, что также затрудняет реэпителизацию раневой поверхности.

Характерной чертой, отличающей длительно не заживающие раны от обычных ран, являются специфические изменения в составе ВКМ как в зоне раневого дефекта, так и в прилегающих областях. Нарушения межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, дисрегуляция систем, ответственных за ремоделирование матрикса, способствуют увеличению количества фибронектина, накоплению тенасцина, снижению содержания уровня в ВКМ интерстициальных коллагенов, влияют на соотношение протеогликанов. Похожие изменения ВКМ наблюдаются и при нормально протекающей репарации, однако при обыч-

ном раневом заживлении они имеют транзитный характер.

При развитии длительно не заживающей раны происходит повышенное накопление тенасцина во всех слоях раны, при этом, проявляя антиадгезивные свойства, тенасцин препятствует ремоделированию ВКМ, формированию базальной мембраны, клеточной миграции и адгезии к субстрату. Одной из причин накопления тенасцина в ране является недостаточная активность сериновых протеиназ, в норме обеспечивающих его деградацию [Langlois, 2007; Waschek, 1997]. Кроме того, синтез тенасцина регулируется действием ТФРр, ФРФ-2 и ИЛ-1, уровень экспрессии которых также меняется при нарушении репарации [Richard, 2000; Wetzler, 2000].

Похожие изменения вызывает нарушение синтеза и функции тромбоспондина, который, являясь эндогенным регулятором ангиогенеза и обеспечивая клеточную миграцию, необходим для нормального процесса репарации. Снижение или повышение уровня экспрессии тромбоспондина приводит к нарушению

организации и ремоделирования ВКМ и замедлению реэпителизации [Gilchrest, 1993; Howlader, 2002; Wei, 2004].

При нарушении репарации характерные изменения происходят со стороны внутриклеточных микрофиламентов и поверхностных адгезивных молекул. Нарушение реэпителизации сопровождается изменением спектра цитокератинов, экспрессируемых эпителиальными клетками (появляющиеся СК16 и СК18 не характерны для нормального эпидермиса). Уменьшение содержания α SMA в миофибробластах вызывает снижение контракции раны. Изменение спектра адгезивных молекул, экспрессируемых на клеточной поверхности и обеспечивающих контакты с микроокружением, также может влиять на ход воспалительно-репаративной реакции за счет снижения миграции клеток воспалительного инфильтрата в зону повреждения, нарушения процессов ангиогенеза в ходе формирования грануляционной ткани, ослабления межклеточных и клеточно-матриксных контактов в более поздние периоды заживления раны.

Список литературы

- Амбросимова О.С. Профилактика развития некрозов у больных сахарным диабетом II типа после малых операций на стопе: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / О.С. Амбросимова. - Москва. - 2005. - С.150.
- Берченко Г.Н. Морфологические аспекты заживления осложненных ран: дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук / Г.Н. Берченко. - М. - 1997. - 345 с.
- Берченко Г.Н. Роль макрофагов в процессе заживления ран / Г.Н. Берченко // Кн.: Теоретические вопросы травматологии и ортопедии. - М. - 1990. - С. 19-32.
- Блатун Л. А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения / Л. А. Блатун // Consilium medicum. Хирургия. - 2007. - № 1. - Прил. № 1. - С. 9-16.
- Гавриленко А. В. Использование фибробластов и кератиноцитов в комплексном лечении венозных трофических язв / А. В. Гавриленко, О. В. Павлова, П. Е. Вахрамьян // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. - 2008. - № 10. - С. 25-28.
- Давыдовский И.В. Морфология раневого процесса и основные закономерности его развития / И.В. Давыдовский // Труды конф. по раневой инфекции. М.: Медгиз. - 1946. - С. 5-21.
- Кауфман О.Я. Макрофаги / О.Я. Кауфман, А.Б. Шехтер // Воспаление (под редакцией Серова В.В., Паукова В.С.). - М.: Медицина. - 1995. - С. 115-136.
- Лифшиц Р.У. Межклеточные взаимодействия при заживлении экспериментальных кожных ран / Р.У. Лифшиц, Т.В. Звягинцева // Физиол. Ж.-л. - 1997. - № 43. - С. 78-82.
- Особенности внутриклеточной регенерации облученных кератиноцитов / Пономарева Т.В., Меркушев Г.Н., Иванов Е.В. [и др.] // Архив анат., гистол. и эмбриол. - 1985. - № 88/ - С. 66-71.
- Погодина М.А. Экспериментальное обоснование плазмодинамической терапии длительно незаживающих ран экзогенным оксидом азота / М.А. Погодина, К.Г. Абалмасов, А.Б. Шехтер // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. - 2007. - № 2. - С. 89-95.
- Роль EGF-стимулированного эпидермиса в регуляции заживления ран / Иванов А.А., Федоров Д.Н., Васильев А.В. [и др.] // Арх. пат. - 2002. - № 1. - С. 11-14.
- Современные представления о регуляции процесса заживления ран / Вялов С.Л., Пшенинов К.П., Куиндз П. [и др.] // Анн. пластич. реконструк. и эстетич. хирургии. - 1999. - № 1. - С. 49-56.
- Стимуляция заживления и профилактики нагноений послеоперационных ран / Толстых М.П., В.А. Дербенёв, Ю.В. Бехер, В.Г. [и др.] // М.: Дипак. - 2007. - 96 с.
- Толстых М.П. Теоретические и практические аспекты заживления ран / М.П. Толстых, О.Э. Луцевич // М.: Дипак. - 2007. - 96 с.
- Федоров Д.Н. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно незаживающих ранах // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: материалы II Российской конференции молодых ученых России с международным участием. 24-28 апреля 2001г, Москва. - М., 2001. - Т. II. - С. 56.
- Шехтер А.Б. Воспаление и регенерация / А.Б. Шехтер, В.В. Серов // В кн. "Воспаление" под редакцией В.В.Серова. - 1995. - С. 200-218.
- Agren M. S. Causes and effects of chronic inflammation in venous leg ulcers / M. S. Agren // Acta Derm. Venereol. - Suppl. (Stockh). - 2000. - Vol. 210. - P. 3-17.
- Brandner J. M. Connexins 26, 30, and 43: differences among spontaneous, chronic, and accelerated human woundhealing / J. M. Brandner // J. Invest. Dermatol. - 2004. - Vol. 122. - P. 1310-1320.
- Cook H. Defective extracellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2, and MMP-2 activity / H. Cook // J. Invest. Dermatol. - 2000. - Vol. 115, № 2. P225-233.
- Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds

- / M. A. Loots // *J. Invest. Dermatol.* - 2008. - Vol. 111, № 5. - P. 850-857.
- Dimri G. P. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo / G. P. Dimri // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2005. - Vol. 92, № 20. - P. 9363-9367.
- Effects of serotonin and ketanserin on the functional morphology of chick down feather bulbi in vitro [Beele H., Thierens H., Verhasselt B., de Ridder L.] // *Experientia.* - 2010. - № 46. - P. 1057-1060.
- Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide / Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2007. - Vol. 84. - P. 9265-9269.
- Enoch S. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged / S. Enoch, P. Price // *World Wide Wounds* [Electronic resource]. - 2004. - Mode of access: <http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/>
- Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds / G. Lauer // *J. Invest. Dermatol.* - 2000. - Vol. 115, № 1. - P. 12-18.
- Faraci F.M. Endothelium-derived relaxing factor inhibits constrictor responses of large cerebral arteries to serotonin / F.M. Faraci, D.D. Heistad // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 2002. - № 12. - P. 500-506.
- Franks C.R. Future prospects for Interleukin-2 therapy / Franks C.R., Palmer P.A. / In: Wagstaff J. (ed.). *The Role of Interleukin-2 in the treatment of cancer patients.* - 1995. - P. 169-185.
- Gibson D. J. Chronic wound diagnostic for matrix metalloproteinase / D. J. Gibson, G. Schultze // *Woundhealing Southern Africa.* - 2009. - Vol. 2, № 2. - P. 68-70.
- Gilchrist B. A. In vitro assessment of keratinocyte aging / B. A. Gilchrist // *J. Invest. Dermatol.* - 1983. - Vol. 81. - Suppl. 1. - P. 184-189.
- Gosain A. Aging and wound healing / A. Gosain, L. A. DiPietro // *World Journal of Surgery.* - 2004. - Vol. 28, № 3. - P. 321-326.
- Grinnell F. Fibronectin degradation in chronic wounds depends on the relative levels of elastase, alpha1-proteinase inhibitor, and alpha2-macroglobulin / F. Grinnell, M. Zhu // *J. Invest. Dermatol.* - 2006. - Vol. 106, № 2. - P. 335-341.
- Harding K. G. Healing chronic wounds / K. G. Harding, H. L. Morris, G. K. Patel // *BMJ.* - 2002. - P. 160-163.
- Hartmann A. G. P. Методическое руководство по лечению ран / A. G. P. Hartmann: под ред. A. G. P. Hartmann. - М.: Пауль Хартманн, 2000. - 106 с.
- Herrick S. E. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers / S. E. Herrick // *Am. J. Pathol.* - 1992. - Vol. 141, № 5. - P. 1085-1095.
- Howlader M. H. Increased plasma total nitric oxide among patients with severe chronic venous disease / M. H. Howlader, P. D. Smith // *Int. Angiol.* - 2002. - Vol. 21, № 2. - P. 180-186.
- Jude E. B. Role of neuropathy and plasma nitric oxide in recurrent neuropathic and neuroischemic diabetic foot ulcers / E. B. Jude // *Wound Repair Regen.* - 2001. - Vol. 9. - P. 10-15.
- Ladwig G. P. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers / G. P. Ladwig // *Wound Repair Regen.* - 2002. - Vol. 10, № 1. - P. 26-37.
- Lawrence C.M. The effect of ketanserin on healing of fresh surgical wounds / C.M. Lawrence, J.N. Matthews, N.H. Cox // *Br. J. Dermatol.* - 2005. - Vol. 132: P. 580-586.
- Lundberg C. The role of histamine and serotonin in the inflammatory reaction in an experimental model of open wounds in the rat / C. Lundberg, B. Gerdin // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* - 1984. - Vol. 18. - P. 175-180.
- Mendez M. V. Fibroblasts cultured from distal lower extremities in patients with venous reflux display cellular characteristics of senescence / M. V. Mendez // *J. Vasc. Surg.* 1998. - Vol. 28, № 6. - P. 1040-1050.
- Mendez M. V. The proliferative capacity of neonatal skin fibroblasts is reduced after exposure to venous ulcer wound fluid: A potential mechanism for senescence in venous ulcers / M. V. Mendez // *J. Vasc. Surg.* - 1999. - Vol. 30, № 4. - P. 734-743.
- Mesée G. Gap Junctions: basic structure and function / G. Mesée, G. Richard, T. W. White // *Journal of Investigative Dermatology.* - 2007. - Vol. 127. - P. 2516-2524.
- Moore K. T-lymphocytes and the lack of activated macrophages in wound margin biopsies from chronic leg ulcers / K. Moore, F. Ruge, K. G. Harding // *Br. J. Dermatol.* - 1997. - Vol. 137, № 2. - P. 188-194.
- Mori R. Acute downregulation of connexin 43 at wound sites leads to a reduced inflammatory response, enhanced keratinocyte proliferation and wound fibroblast migration / R. Mori // *Journal of Cell Science.* - 2006. - Vol. 119. - P. 5193-5203.
- Nitric oxide is suppressed in steroid impaired and diabetic wounds / [Bulgrin J.P., Shabani M., Charrovarthy D., Smith D.J.] // *Wounds.* 1995. - Vol. 7. - P. 48-57.
- Nitric oxide, an autocrine regulator of wound fibroblast synthetic function / Schaffer M.R., Efron P.A., Thornton F.J. [et al.] // *J. Immunol.* - 1997. - Vol. 158, № 5. - P. 2375-2381.
- Raffetto J. D. Changes in cellular motility and cytoskeletal actin in fibroblasts from patients with chronic venous insufficiency and in neonatal fibroblasts in the presence of chronic wound fluid / J. D. Raffetto // *J. Vasc. Surg.* - 2001. - Vol. 33, № 6. - P. 1233-1241.
- Richard G. Connexins: a connection with the skin / G. Richard // *Exp. Dermatol.* - 2000. - Vol. 9. - P. 77-96.
- Salim A. S. The role of oxygen-derived free radicals in the management of venous (varicose) ulceration: a new approach / A. S. Salim // *World J. Surg.* - 1991. - Vol. 15, № 2. - P. 264-269.
- Schultz G. S. Extracellular matrix: review of its role in acute and chronic wounds / G. S. Schultz, G. Ladwig, A. Wysocki [Electronic resource]. - 2005. - Mode of access: <http://www.worldwidewounds.com/2005/august/>
- Schultz G. S. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases and growth factors / G. S. Schultz, B. A. Mast // *Wounds.* - 2008. - Vol. 10. - Suppl. F. - P. 1F-9F.
- Shleiffenbaum B. Regulation and selectivity of leukocyte emigration / B. Shleiffenbaum // *J. Lab. Clin. Med.* - 2006. - Vol. 127. - P. 151-168.
- Slavin J. The role of cytokines in wound healing / J. Slavin // *J. Pathol.* - 1996. - Vol. 178, № 1. - P. 5-10.
- Telgenhoff D. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing / D. Telgenhoff, B. Shroet // *Cell Death and Differentiation.* - 2005. - № 12. - P. 695-698.

- The features of reparation of chronic cutaneous wounds / Fedorov D., Ivanov A., Ivashkin A. [et al.] // *Virchows Arch.* - 2001. - Vol. 439, № 3. - P. 368.
- Tonnesen, M. G. Angiogenesis in wound healing / M. G. Tonnesen, X. Feng, R. A. Clark // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* - 2000. - Vol. 5, № 1. - P. 40-06.
- Trengove N. J. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers / N. J. Trengove, H. Bielefeldt-Ohmann, M. C. Stacey // *Wound Repair Regen.* - 2000. - Vol. 8, № 1. - P. 13-25.
- Trovato-Salinaro A. Altered intercellular communication in lung fibroblast cultures from patients with idiopathic pulmonary fibrosis / A. Trovato-Salinaro // *Respiratory Research.* - 2006. - Vol. 7. - P. 122-131.
- Vasquez R. Proliferative capacity of venous ulcer wound fibroblasts in the presence of platelet-derived growth factor / R. Vasquez // *Vasc. Endovascular Surg.* - 2004. - Vol. 38, № 4. - P. 355-360.
- Wang C. M. Abnormal connexin expression underlies delayed wound healing in diabetic skin / C. M. Wang // *Diabetes.* - 2007. - Vol. 56. - P. 2809-2817; № 5. - P. 353-359.
- Wei C. J. Connexins and cell signaling in development and disease / C. J. Wei, X. Xu, C. W. Lo // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* - 2004. - Vol. 20. - P. 811-838.
- Wetzler C. Keratinocyte-derived chemotactic cytokines: expressional modulation by nitric oxide in vitro and during cutaneous wound repair in vivo / C. Wetzler, H. Kampfner, S. Frank // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2000. - Vol. 274, № 3. - P. 689-696.
- Wlaschek M. Protease inhibitors protect growth factor activity in chronic wounds / M. Wlaschek // *Br. J. Dermatol.* - 1997. - Vol. 137, № 4. - P. 646.
- Connexin levels regulate keratinocyte differentiation in epidermis / S. Langlois // *J. biological chemistry.* - 2007. - Vol. 282, № 41. - P. 30171-30180.

Мніхович М.В., Еремін Н.В., Фомина Л.В., Вернігородський С.В., Гаврилюк А.А., Гумінський Ю.Й., Мігльяс В.Г. КЛІТИННО-МАТРИКСНІ І МІЖКЛІТИННІ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ ЗАГОЄННІ РАН

Резюме. У вигляді лекції представлений огляд молекулярних механізмів міжклітинних і клітинно-матриксних взаємодій при загоєнні ран.

Ключові слова: рани, регенерація, клітинно-матриксних взаємодій.

Mnikhovich M.V., Eremin N.V., Fomina L.V., Vernigorodsky S.V., Gavrilouk A.A., Guminsky Y.I., Miglyas V.G. INTERCELLULAR AND CELL-MATRIX INTERACTIONS IN WOUND HEALING

Summary. The educational module provides an overview of the molecular mechanisms of intercellular and cell-matrix interactions in wound healing.

Key words: wounds, regeneration, cell-matrix interactions.

Стаття надійшла до редакції 13.05.2013 р.

Мніхович Максим Валерьевич - к.мед.н., ведучий научний сотрудник центральної патологоанатомической лабораторії Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН, доцент кафедри патологической анатомии и клинической патологической анатомии № 2 ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России; Российская Федерация, Москва; mnychmaxim@yandex.ru;

Фомина Людмила Васильевна - профессор, д.мед.н., профессор кафедри нормальної анатомії Винницького національного медичинського університету ім. Н.И. Пирогова, Україна, Вінниця; admission@vsmu.vinnica.ua;

Вернігородський Сергій Вікторович - д.мед.н., доцент кафедри патологической анатомии с курсом судебной медицины и права Винницького національного медичинського університету ім. Н.И. Пирогова, Україна, Вінниця; vernsot@rambler.ru;

Гаврилюк Алла Александровна - д.мед.н., доцент, заведуюча кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины и права Винницького національного медичинського університету ім. Н.И. Пирогова, Україна, Вінниця;

Гумінський Юрій Йосифович - д.мед.н., профессор, заведуючий кафедрой нормальної анатомії Винницького національно-го медичинського університету ім. Н.И. Пирогова, Україна, Вінниця; admission@vsmu.vinnica.ua;

Мігльяс Владимир Георгиевич - доцент, к.мед.н., заведуючий курсом патологической анатомии при кафедре нормальной физиологии и патофизиологии медичинського факультета Ужгородського національного університету, Україна, Ужгород; MegicVG@mail.ru.