

УДК 616-003.93-018:001.17(575.2)

ВЛИЯНИЕ ХИТОЗАНА, ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АНГИОГЕНИНА НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОЖИ ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

В.Х. Габитов, А.Б. Уметалиева

Экспериментальное исследование репарации ткани показало, что совместное применение комплекса хитозан + гиалуроновая кислота + ангиогенин является наиболее эффективным способом восстановления структуры кожи.

Ключевые слова: структура кожи; термический ожог; хитозан; гиалуроновая кислота; ангиогенин.

INFLUENCE CHITOZAN, HYALURONIC ACIDS AND ANGIOGENIN ON REGENERATION OF THE SKIN AFTER THE THERMAL TRAUMA

V.H. Gabitov, A.B. Umetalieva

The experimental research of a reparation of a fabric has shown, that joint application of a complex chitosan + hyaluronic acids + angiogenin is the most effective way of restoration of a leather structure.

Key words: structure of a leather; a burn; chitosan; hyaluronic acid; angiogenin.

Введение. Термические поражения кожи представляют собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему и занимают третье место в структуре травматизма мирного времени [1, 2].

В условиях глубокого ожога лимфатические сосуды не в состоянии дренировать и отводить из тканей региона жидкость [3]. Это объясняется закупоркой просвета сосудов, тромбозом, спазмом, блокадой синусов лимфатических узлов и его крупных лимфатических коллекторов. Как показали исследования А.С. Корягина и соавт. [4], хитозан снижает интерстициальный отек и может быть использован при лечении ожоговых ран. Одним из перспективных направлений в клинической медицине является разработка методов восстановления и роста собственной капиллярной сети (управляемый процесс ангиогенеза). Ключевую роль в процессе ангиогенеза играет белок ангиогенин [5]. В последние годы в медицинской практике все большее применение находят гиалуроновая кислота [6, 7]. Анализ результатов местного лечения ожоговых ран показывает, что ни одно из применяемых лекарственных средств не является универсальным.

Сведения о комплексном влиянии хитозанового биогеля, геля гиалуроновой кислоты и ангиогенина на течение регенераторных процессов со-

единительной и эпителиальной тканей при термическом воздействии на кожу отсутствуют.

Цель исследования – выявить структурно-клеточные преобразования в коже после термического воздействия в условиях комплексного применения хитозана, гиалуроновой кислоты и ангиогенина.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на 315 крысах-самцах, массой 180–200 г. Животные содержались в стандартных условиях при температуре 20–22 °С и обычном световом режиме. Работу с животными проводили в соответствии с “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных”.

Использовалась модель термического ожога кожи IIIA степени, так как поверхностные ожоги являются адекватной моделью для доклинического изучения местных ранозаживляющих препаратов [8].

Распределение животных в сериях проводилось следующим образом: 1-я группа – интактный контроль (без какого-либо патологического воздействия); 2-я группа – животные с ожогом IIIA степени без лечения (спонтанное заживление); 3-я группа – с ожогом IIIA степени, леченные общепринятым препаратом, мазью “Левомеколь”; 4-я группа – с ожогом IIIA степени, в которой использовалось применение мази “Левомеколь” и комплекса хитозан + гиалуроновая кислота + ангиогенин.

Лечебные мероприятия проводились спустя час после нанесения термической травмы. Обработку ожоговой раны проводили в течение 25 дней 1 раз в сутки.

Оценка состояния ожоговой раны проводилась на 1-е, 3-и, 7-е, 15-е и 25-е сутки после нанесения травмы и проведения курса лечения. Применялись общепринятые светооптические и ультраструктурные исследования. При морфометрическом исследовании в каждой группе животных определяли следующие показатели: толщину эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоев дермы (в мкм); определяли количество (на 1 мм²) и диаметр (в мкм) сосудов микроциркуляторного русла.

Оценку изменения клеточного состава проводили путем подсчета общего количества клеток, популяций тучных клеток, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов, фибробластов, фиброцитов и их процентного содержания в пересчете на 1 мм² площади препарата.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. При ожоге IIIA степени происходит некротизация и гибель эпидермиса, разрушение соединительно-тканевого каркаса сосочкового и сетчатого слоев дермы с вовлечением в воспалительный процесс рядом и нижележащих тканей, формирование плотного струпа. Дальнейшая пролиферация фибробластов и усиление их синтетической активности является одним из механизмов образования грубого послеожогового рубца.

Исследование показало, что ожоговая травма кожи приводит к существенным изменениям и в сосудах микроциркуляторного русла. К 7-м суткам развивались обширные участки ишемии дермы, в которой просматривались лишь единичные сосуды. К 25-м суткам отмечается облитерация некоторых сосудов.

Применение нами комплекса традиционно используемых методов лечения ускоряло процессы заживления ожоговой травмы. Тем не менее, достоверных отличий от группы нелеченного контроля толщина эпителиального слоя не имеет. Начиная с 7-х суток отмечается стихание деструктивных процессов, подтверждаемое прогрессивным снижением числа нейтрофилов, которое на 25-е сутки в 5,5 раза меньше, чем в группе сравнения. О более раннем переходе в продуктивную стадию воспаления можно судить и по динамике фибробластов, количество которых начинает прогрессивно возрастать на 7-е сутки наблюдения.

Анализ состояния кровоснабжения дермы показал, что аналогично изменениям в группе со спонтанным заживлением в начальные сроки развивается расширение микрососудов, приводящее к увеличению их диаметра в 2,8 раза по сравнению с контро-

лем. К концу наблюдения сохраняющиеся процессы перестройки кровеносного русла приводят к снижению данного показателя, составляющего 84,9 % от значений группы спонтанного заживления.

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает факт недостаточной эффективности классической фармакотерапии, которая не всегда может обеспечить адекватную помощь в лечении термических повреждений кожи, что согласуется с данными литературы [2, 9].

Комплекс хитозан + гиалуроновая кислота + ангиогенин оказывает протективное действие на структурную организацию эндотелиоцитов лимфатических капилляров кожи, обуславливая большую эффективность дренажной функции лимфатической системы региона термического поражения, удаление токсичных метаболитов, создавая благоприятные условия микроокружения и ускоряя развитие всех фаз раневого процесса.

При комплексном лечении с добавлением хитозанового биогеля, геля гиалуроновой кислоты и ангиогенина структурные изменения и динамика морфометрических показателей (таблица 1) была максимально положительной по сравнению с отдельно используемыми препаратами. При этом уже на 1-е сутки эксперимента общее количество клеточных форм в 4 и 1,6 раза превышает показатели контроля и группы с традиционным лечением. На 3-и сутки в краевой зоне отмечается активизация пролиферативных процессов как со стороны эпидермиса, так и эпителия волосяных луковиц, образующих сосочковые разрастания в сторону раны. На 7-е сутки наблюдается прорастание тонкого пласта эпителия под струп и начало его отторжения. Определяется стихание отечных проявлений, активное новообразование грануляционной ткани. Параллельно резко увеличивается и содержание фибробластов, превышая значения сравниваемых групп в 1,3–2 раза. На 15-е сутки отмечается восстановление эпидермиса, созревание грануляционной ткани, формирование сосочкового слоя. Полная эпителизация раневой поверхности наступала к 25-м суткам эксперимента.

Необходимо отметить, что высокая численная плотность сосудов, сохраняющаяся до конца наблюдения, обеспечивает достаточный уровень оксигенации, нормализацию гомеостаза, ускоренное очищение раны от тканевого и клеточного детрита, пролиферацию фибробластов, процесс созревания коллагеновых волокон в ране и, в конечном счете, формирование мягкого, эластичного рубца.

Таким образом, при включении в лечение ожоговых ран комплекса гелевых форм хитозана, гиалуроновой кислоты и ангиогенина, отмечена наиболее благоприятная динамика репаративных процессов

Таблица 1 – Динамика изменения клеточного состава дермы в зоне травмы (на 1 мм²) при включении в традиционное лечение термического ожога комплекса хитозан + гиалуроновая кислота + ангиогенин, (M ± m)

Наименование клеток	Показатели контрольной группы (норма)	Показатели по срокам наблюдения (сутки)				
		1-е	3-и	7-е	15-е	25-е
Тучные клетки	2,6±1,6	37±5	87±5**	56±4**	7,9±1,1 ⁺	5,9±1,9*
Нейтрофилы	-	695±20**	679±39,3*	477±28**	5,3±1,1	-
Лимфоциты	2,6±1,6	109±13 ⁺	71±3,2 ⁺	171±14**	54±4,2**	34±6,7*
Макрофаги	-	80±6**	71±6,3**	68±3**	0,9±1,1	-
Плазмоциты	14,5±3,1	55±6 ⁺	53±6	40±4 ⁺	22±2,3*	47±4**
Фибробласты	121±8	145±8 ⁺	236±13**	147±7**	286±11*	293±14**
Общее количество	321±12,5	1296±35**	1388±60**	1154±32 ⁺	574±17**	525±26**

Примечание: (*) – достоверное отличие показателя от значения группы с спонтанным заживлением, (+) – от аналогичного показателя группы с традиционным лечением (P < 0,05).

с несомненным их доминированием над альтеративно-воспалительными процессами в ожоговой ране. Наблюдалось быстрое увеличение числа функционально активных фибробластов, более раннее формирование грануляционной ткани, что сокращало сроки заживления. Вероятно, это связано с тем, что использование хитозана, гиалуроновой кислоты и ангиогенина в комплексе обеспечивает проявление трех механизмов – защищает рану от высыхания, создает оптимальные условия для образования сосудов и грануляций, оказывает мощнейший регенерирующий эффект посредством выделения биологически активных веществ и факторов роста, а самое главное, протектирует ускорение нормализации функции лимфатического коллектора региона.

Исследование репарации ткани, индуцированной комбинированным использованием хитозана, гиалуроновой кислоты и ангиогенина, показало, что они служат основой, на которой организуется нормальная тканевая архитектура, что делает эти препараты необходимым компонентом ранней терапии термических повреждений кожи для оптимизированной коррекции лимфатического дренажа ожоговой раны. Совместное применение комплекса хитозан + гиалуроновая кислота + ангиогенин является наиболее эффективным способом восстановления структуры кожи.

Таким образом, комбинированное использование предложенного комплекса хитозан + гиалуроновая кислота + ангиогенин в лечении термической раны кожи выявило максимальное ускорение регенераторных процессов, снижение процессов деструкции, стимуляцию ангиогенеза и восстановление архитектуры кожи.

Литература

1. Комбустиология / Э.Я. Фисталь, Г.П. Козинец, Г.Е. Самойленко и др.; под ред. Э.Я. Фисталь, Г.П. Козинец. Донецк, 2006. 236 с.

2. Voigt J., Driver V.R. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Wound Repair Regen*, 2012. Vol. 20. № 3. P. 317–331.

3. Pan S.C., Wu L.W., Chen C.L., Shien S.J., Chiu H.Y. Angiogenin expression in burn blister fluid: implications for its role in burn wound neovascularization // *Wound Repair Regen*, 2012. Vol. 20. № 5. P. 731–739.

4. Корягин А.С. Анализ антиоксидантных свойств хитозана и его мономеров / А.С. Корягин, Е.А. Ерофеева, Н.О. Якимова и др. // *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 2006. № 10. С. 444–446.

5. Бурлева Е.П. Морфологическая оценка эффективности лечения экспериментальной ишемии конечности рек-ангиогенином / Е.П. Бурлева, Н.Б. Крохина, Н.П. Мертвецов // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2002. № 2. С. 46–50.

6. Lambros V.S. Hyaluronic acid injections for correction of the tear trough deformity / Lambros V.S. // *Plast. Reconstr. Surgery*. 2007. № 6. P. 74–80.

7. Lapitsky Y. Modular biodegradable biomaterials from surfactant and polyelectrolyte mixtures / Y. Lapitsky, T. Zahir, M.S. Shoichet // *Biomacromolecules*. 2008. № 1. P. 166–174.

8. Парамонов Б.А. Методы моделирования ожогов кожи при разработке препаратов для местного лечения / Б.А. Парамонов, В.Ю. Чеботарев // *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 2002. Т. 134. № 11. С. 593–597.

9. Вазина И.Р. Динамика летальности и причин смерти обожженных за последние 30 лет XX в. в Российском ожоговом центре МЗ РФ / И.Р. Вазина, С.Н. Бугров, Е.Ю. Сосин // *Вестн. хирургии*. 2004. Т. 163. № 3. С. 47–50.