

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кенсовская Инна Михайловна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ КОЖИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОЛАКТИНА
(экспериментальное исследование)**

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В. Г. Изатулин

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор В. Ю. Лебединский

Иркутск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 МОРФОЛОГИЯ РАНЕВОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	9
1.1 Развитие раневого воспаления.....	11
1.2 Коллагеногенез и эпителизация раны.....	25
1.3 Формирование и ремоделирование рубца.....	27
1.4 Пролактин (природа, механизмы действия).....	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Материал исследования.....	32
2.2 Модель раневого воспаления.....	33
2.3 Определение содержания пролактина и кортикостерона в плазме крови. . .	33
2.4 Исследование динамики раневого воспаления и формирования рубца кожи.....	34
2.5 Определение содержания жидкости в тканях раны.....	37
2.6 Определение биомеханических характеристик рубца кожи.....	37
2.7 Методы статистической обработки полученного материала.....	37
ГЛАВА 3 ИЗМЕНЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЕЁ РАН (ГРУППА С ВНУТРИМЫШЕЧНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА).....	39
3.1 Динамика изменения уровня пролактина и кортикостерона в плазме крови.....	39
3.2 Морфологические изменения кожи в динамике воспалительного процесса. .	40
ГЛАВА 4 ИЗМЕНЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЕЁ РАНЫ, ПРОХОДЯЩЕЕ НА ФОНЕ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОЛАКТИНА.....	59
4.1 Динамика изменения пролактина и кортикостерона.....	59

4.2 Динамика воспалительно-репаративного процесса в ране при внутримышечном введении гормона.	60
ГЛАВА 5 ИЗМЕНЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРОЛАКТИНА ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ ЕЁ РАН.	79
5.1 Динамика изменения пролактина и кортикостерона.	79
5.2 Динамика воспалительно-репаративного процесса в ране при местном применении пролактина.	80
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	98
ВЫВОДЫ.	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	124
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ученые всего мира пытаются найти средства для улучшения характеристик рубцов кожи, которые возникают после оперативных вмешательств и повреждений последней. Безусловно, зная закономерности, происходящие в ране, и механизмы, приводящие к образованию физиологических и патологических рубцов, легче найти средства и методы для ускорения процессов репарации и «безрубцового» восстановления кожных покровов.

В то же время проблема изучения заживления кожных ран имеет многовековую историю. Она была и остается актуальной на сегодняшний день. Проведены многочисленные исследования (Чернух А. М., 1979; Кузин М. И., Костюченко Б. М., 1981; Изатулин В. Г., 1999; Озерская О. С., 2007; Арндт К. А., 2009; Омельченко Н. П., Слуцкий Л. И., 2009 и др.), посвященные морфологии раневого процесса, изучению механизмов и закономерностей его развития, и особенно активно исследуются вопросы оптимизации заживления ран с учетом достижения косметического эффекта.

Но несмотря на пристальное изучение заживления ран, большое количество средств природного и синтетического происхождения, обладающих выраженными репаративными свойствами, интерес к этой проблеме не снизился, так как многие препараты не всегда достаточно эффективны (Горайнова Е. Г. с соавт., 2010; Эрнандес Е. И., 2013). От результата заживления ран и формирования послеоперационных рубцов зависит качество жизни населения. Неудовлетворенные качественными характеристиками сформированного рубца, для улучшения его эстетических свойств пациенты обращаются к пластическим хирургам, косметологам и дерматологам.

Следовательно, некоторые аспекты этой проблемы требуют уточнения и окончательного решения, так как она имеет не только биологическое и медицинское, но и важное психолого-социальное значение.

По мнению специалистов, улучшить свойства уже сформированного рубца крайне сложно и практически невозможно (Ардт К. А., 2009; Виссарионов В. А., Стенько А. Г., 2010; Зорина А. И. с соавт., 2011). Решение этой проблемы значительно бы упростилось, если бы коррекцию воспалительного процесса проводили на более ранних этапах его развития.

Цель исследования

Выявить особенности цито- и гистогенеза соединительной ткани кожи в восстановительном процессе при использовании пролактина.

Задачи исследования

1. Изучить в эксперименте морфофункциональные изменения структур кожи в динамике восстановительного процесса.
2. Выявить в эксперименте изменения соединительнотканых элементов кожи при внутримышечном введении пролактина.
3. Определить особенности морфофункциональных изменений структур кожи в условиях местного применения пролактина.
4. Провести сравнительный анализ полученных результатов и определить условия оптимизации восстановительного процесса в коже с целью достижения выраженного косметического эффекта и формирования его оптимальных биомеханических свойств.

Научная новизна

Впервые с учетом комплекса гистологических, морфометрических, биомеханических и биохимических методов исследования изучено и показано стимулирующее влияние на цито- и гистогенез восстановительного процесса в коже местного использования гормона пролактин, который ранее использовался по другому назначению.

Показано, что при местном использовании пролактина отмечается большая сохранность клеток соединительной ткани дермы, имеющих высокую

функциональную активность, что в дальнейшем обеспечивает более оптимальное течение восстановительного процесса в ней, предопределяя в конечном итоге возникновение более тонкого и косметического рубца.

Установлено, что пролактин позволяет воздействовать на восстановительный процесс в дерме, предопределяя более оптимальный характер его течения: изменения сосудов микроциркуляторного русла, волокон соединительной ткани, эпителия и др.

В рамках выполненной работы на достаточном объеме экспериментального материала разработаны новые подходы к оптимизации процесса заживления ран кожи, что и определяет дальнейшие перспективы использования пролактина при их лечении и коррекции других воспалительных реакций в ране.

Теоретическая и практическая значимость

С учетом выявленных особенностей цито- и гистогенеза восстановительного процесса в коже при местном использовании гормона пролактин определены возможные пути воздействия на него, а также на характер ремоделирования рубца кожи в отдаленные сроки.

Наряду с этим использование полученных разработок показало их перспективность как в дерматологической, так и в косметологической практике, что позволяет широко их рекомендовать для апробации в клинике.

Новые сведения о его действии могут быть использованы в учебном процессе в курсах гистологии, патологической физиологии, фармакологии, пластической хирургии, дерматологии и косметологии, на кафедрах медицинских вузов и биологических факультетов университетов, а также в экспериментальной практике научно-исследовательских институтов и лабораторий, занимающихся вопросами разработки новых препаратов для коррекции заживления ран.

Апробация основных положений работы

Полученные материалы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 2009); межрегиональной научно-практической

конференции «Реабилитация хирургических больных в условиях модернизации отечественного и регионального здравоохранения» (Чита, 2013); ежегодных областных научно-практических конференциях дерматологов Иркутской области (Иркутск, 2009–2014); межкафедральном совещании кафедр гистологии, цитологии и эмбриологии, анатомии человека, фармакологии, нормальной и патологической физиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, 2013).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральной конференции сотрудников ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России 06 октября 2014 г.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Местное использование пролактина в ранний посттравматический период снижает альтерацию, активирует метаболизм клеток, их взаимодействие, стимулирует синтетические процессы в них, создавая условия для адекватного развития восстановительных процессов в коже.

2. Местное применение пролактина, вызывая направленное изменение морфофункциональных свойств структурных элементов в дерме, обеспечивает в конечном итоге достижение выраженного косметического эффекта и формирование оптимальных биомеханических свойств рубца кожи при заживлении ее ран.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в учебный процесс ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ: на кафедре гистологии цитологии и эмбриологии – в разделах «Кожа» и «Защитные реакции организма», на кафедре патологической физиологии – в разделе «Воспаление и регенерация», на кафедре кожных болезней – в разделе «Рубцы кожи».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных научных результатов материалов диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 34 рисунков. Указатель литературы представлен 222 источниками, из которых 68 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертационном исследовании, получен, обработан и проанализирован лично автором.

ГЛАВА 1 МОРФОЛОГИЯ РАНЕВОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Воспалительно-репаративный процесс – реакция, возникающая в ответ на повреждение. Он включает механизмы гомеостаза, воспаления, пролиферации формирования и ремоделирования рубцов кожи (Шехтер Б. А., Серов В. В., 1990; Маянский Д. Н., 1991; Серов В. В., Пауков В. С., 1995; Казанин В. И., 2004; Пауков В. С. с соавт., 2005).

Восстановительные процессы, хотя и имеют строгую последовательность, могут протекать одновременно, и обычно накладываются по времени один на другой. Фаза воспаления начинается немедленно после повреждения ткани. Она является самой распространенной типовой общебиологической реакцией. Особенность этой реакции как биологического процесса заключается в его защитно-приспособительной функции, которая состоит в сосудисто-мезенхимальной реакции на повреждение, направленной на ликвидацию альтерирующего агента и восстановление поврежденной ткани (Чернух А. М., 1979; Бухонова А. И., 1980; Изатулин В. Г., 1999; Липшиц Р. У., Звягинцева Т. В., 1999; Буланкина И. А. с соавт., 2001; Смирнов В. М., 2002; Серебренникова С. Н. с соавт., 2012; Эрнандес Е. И., 2013).

Чаще всего эта реакция бывает не видовой, а индивидуальной, и зависит не только от природы и особенностей травмирующего фактора, характера альтерации, но и от резистентности самого организма. В свою очередь индуцирующее развитие воспалительно-репаративного процесса на повреждение может быть различным не только по своей природе, но и по силе воздействия, что и определяет особенности его течения и исход (Парамонов Б. А. с соавт., 2000; Озерская О. С., 2007; Арндт К. А. с соавт., 2009).

Воспаление и рана, как и любой экстремальный фактор, сопровождаются стрессом (Меерсон Ф. З., 1981; Малышев В. В. с соавт., 1985, 1997; Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., 1988; Меерсон Ф. З., Малышев В. В., 1993; Манухина Е. Б. с соавт., 1997; Jin H. S., 1986; Naruko M. et al., 1988).

Местное действие травмы выражается в непосредственном повреждении клеток и сосудов в зоне ранения. В зависимости от характера травмы признаки альтерации могут варьировать в широких пределах – от незначительных до резко выраженных, вызывающих уже в ранние сроки значительные реакции. Поэтому такое разнообразие повреждающих факторов не позволяет определить точные сроки течения фаз воспалительно-репаративного процесса.

Повреждение тканей сопровождается высвобождением из разрушающихся клеток лизосомальных протео-, глико- и липолитических ферментов, которые индуцируют целый каскад реакций и служат пусковым механизмом воспалительной реакции (Зайко Н. Н. с соавт., 1994; Лебединский В. Ю., Буланкина И. А., 2008). Поступая в межклеточное вещество, эти ферменты повреждают мембраны других клеток в зоне травмы, разрушают матрикс соединительной ткани и способствуют освобождению медиаторов.

Степень повреждения в значительной мере определяет программу и исход воспалительно-репаративной реакции в зоне раневого процесса (Струков А. И. с соавт., 1982; Парамонов Б. А. с соавт., 2000; Буланкина И. А. с соавт., 2001; Пирогова А. С., Забненкова О. В., 2010). Основная причина воспалительной деструкции – тканевая гипоксия, которая носит комбинированный характер (Козинец Г. П. с соавт., 1992; Озерская О. С., 2007).

Биохимические сдвиги в тканях, предшествующие морфологическим проявлениям в очаге повреждения, как правило, соответствуют латентному периоду воспалительно-репаративной реакции (Кузин М. И., Костюченко Б. М., 1981; Серов В. В., Пауков В. С., 1995; Омельченко Н. П., Слуцкий Л. И., 2009).

Ауторегуляция этой реакции осуществляется на разных уровнях – от гистона до организменного (рисунок 1). Причем активация каким-либо фактором одних клеточных систем включает другие системы, запуская целый каскад клеточных реакций, направленных на инактивацию воздействующего травмирующего фактора.

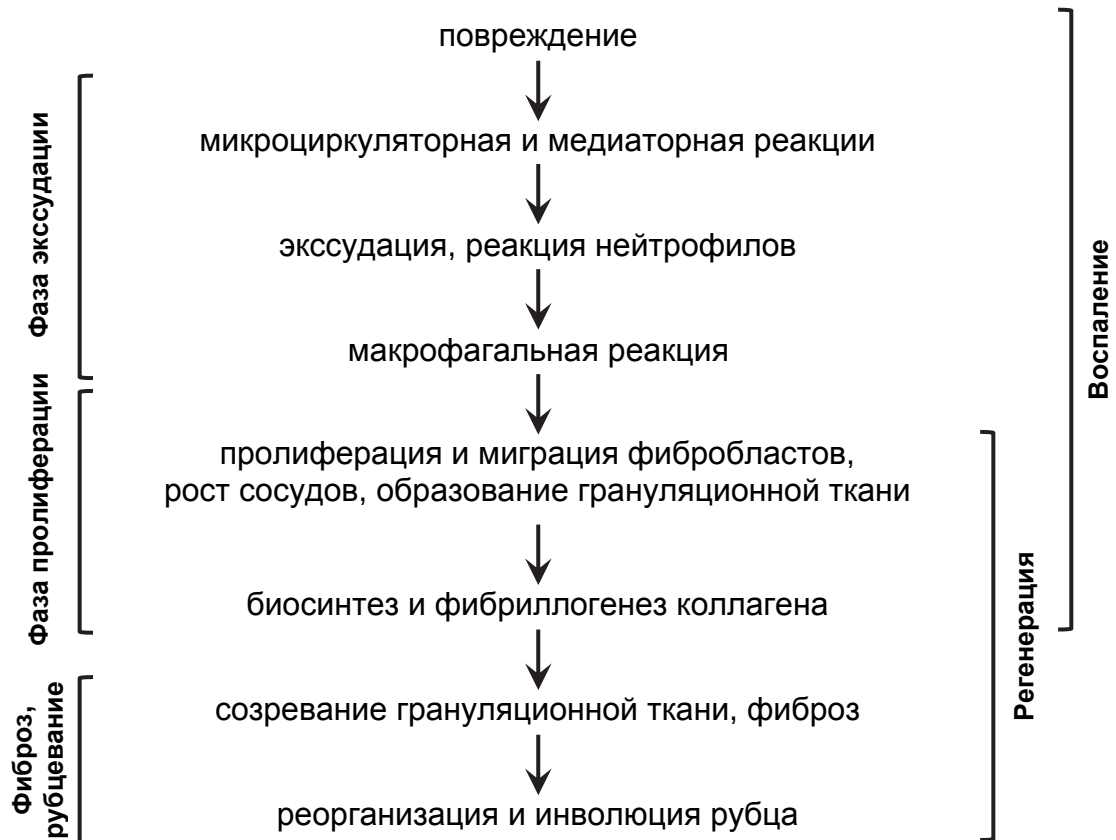


Рисунок 1 – Кинетика воспалительно-репаративной реакции
(Серов В. В., Пауков В. С., 1995)

1.1 Развитие раневого воспаления

Заживление ран – одна из важнейших общебиологических, медицинских и социальных проблем, которая остается актуальной от глубокой древности до настоящего времени. Оно представляет собой проявление биологической адаптации, без которой сложные многоклеточные организмы не смогли бы ни возникнуть в процессе эволюции, ни выжить (Росс Р., 1970; Озерская О. С., 2007; Серебренникова С. Н. с соавт., 2012).

Существует множество классификаций раневого процесса, отражающих его фазовый характер. Наиболее объективной, отражающей самые существенные признаки течения раневого процесса, является классификация А. Б. Шехтера (1984), согласно которой процесс разделен на следующие фазы: травматическое

воспаление, новообразование соединительной (грануляционной) ткани и регенерация эпителия, формирование и перестройка (ремоделирование) рубца.

Они накладываются друг на друга во времени. Периоды и фазы единой, целостной воспалительно-репаративной реакции на повреждение, где каждая предшествующая фаза подготавливает и запускает последующую, направлены на ликвидацию альтерирующего фактора. Но её стереотипность принципиально не зависит от природы повреждающих факторов.

Морфология фаз раневого процесса

Раневое воспаление, возникающее непосредственно после травмы, играет важнейшую роль в процессе заживления раны. Оно представляет собой первый этап раневого процесса. К морфологическим проявлениям раневого воспаления относятся: расширение сосудистой сети в парараневой зоне, экссудация, отек краев раневого дефекта и их лейкоцитарная инфильтрация.

Сосудистая реакция при травматическом воспалении затрагивает прежде всего терминальные отделы сосудистого русла – артериолы, капилляры и венулы. Причем расстройства и восстановительные процессы микроциркуляторного русла можно подразделить на изменения самих сосудов, внутри- и внесосудистые изменения (Чернух А. М. с соавт., 1975; Робсон М. К., Хаггерс Дж. П., 1980; Родоман Г. В. с соавт., 2006; Бородин Ю. И., 2004; Коненков В. И. с соавт., 2012).

Основные события в начальный период воспаления разыгрываются в области так называемой микроциркуляторной единицы (Чернух А. М., 1979). В ответ на повреждение возникает кратковременное сужение артериол, которое продолжается до нескольких минут. Ведущую роль в механизме спазма артериол играют локально освобождающиеся катехоламины, но их быстрое разрушение ферментом моноаминоксидазой (МАО) ограничивает по времени их воздействие. Возникающая ишемия сопровождается ограничением доставки кислорода и субстратов в ткани, вследствие чего в клетках этой зоны ослабляется тканевое дыхание, усиливается анаэробный гликолиз и возникает ацидоз, что способствует, по мнению В. В. Серова и В. С. Паукова (1995), появлению медиаторов воспаления.

Спазм сосудов быстро сменяется расширением артериол – артериальной гиперемией. Это инициируется действием гистамина, высвобождающимся из тучных клеток соединительной ткани в очаге повреждения, а затем – включением калликреин-кининовой системы (Серов В. В., Шехтер А. Б., 1981; Изатулин В. Г., 1999; Гуллер А. Е., Шехтер А. Б., 2005). За счет расширения артериол на периферии очага воспаления развивается стойкая коллатеральная гиперемия. Этот красный ободок и будет являться наружной границей зоны раневого воспаления.

Продолжительность второй фазы сосудистой реакции значительно длиннее, колеблется от получаса до суток и сопровождается гиперемией, локальным повышением температуры, ускорением кровотока и увеличением давления в сосудах. Изменения в стенке сосудов микроциркуляторного русла в этот период еще незначительны (Клименко Н. А., 1992).

Завершается сосудистая реакция венозной гиперемией, которая сопровождается замедлением тока крови, дилатацией сосудов, снижением температуры и появлением отека. Несмотря на расширение венул, приток крови к месту повреждения превышает ее отток, гидростатическое давление в сосудах и скорость кровотока повышается. Это создает условия для усиления экссудации плазмы в паравазальные ткани (Groer M. W., Shekleton M. E., 1983).

Процесс замедления движения крови быстро прогрессирует, в сосудах возникает вначале престааз, а затем полная остановка кровотока – стаз. Стаз, как правило, возникает в результате закрытия просвета посткапиллярных венул агрегатами клеток крови и тромбами либо в результате сдавления просвета сосудов воспалительным экссудатом и нарушения дренажной функции микрососудов лимфатической системы (Бородин Ю. И. с соавт., 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; Коненков В. И., 2007, 2012). Кроме того, замедление скорости кровотока обусловлено и значительным возрастанием площади поперечного сечения кровеносного русла, увеличением числа функционирующих сосудов, ранее находившихся в недейтельном состоянии.

Стаз крови создает необходимые условия для перехода лейкоцитов в пристеночный слой и последующего их вступления в контакт с эндотелием.

Одновременно происходит накопление брадикинина в сосудах, тогда как инаktivация его в этот период резко снижается. Вследствие этого наступает дилатация капилляров и посткапиллярных венул, повышается проницаемость их стенки за счет сокращения эндотелиоцитов и открытия межэндотелиальных щелей. В этот период активируется и система комплемента, многие фракции которого также могут выступать в качестве медиаторов воспаления.

Медиаторы воспаления

Медиаторы воспаления – группа физиологически активных веществ, рассматриваемых как пусковые механизмы, под влиянием которых возникает основное звено воспаления – реакция сосудов микроциркуляторного русла (Ерохин И. А. с соавт., 1989; Денисов А. В., 1994; Шехтер Б. А., Серов В. В., 1990; Парамонов Б. А. с соавт., 2000).

По происхождению их разделяют на две группы: тканевые (клеточные) и плазменные. Источниками тканевых или клеточных медиаторов являются лаброциты (тучные клетки), базофильные и нейтрофильные гранулоциты, тромбоциты и клетки диффузной нейроэндокринной (АПУД) системы.

Эти клетки выделяют медиаторы, относящиеся к группе биогенных аминов. Плазменные же медиаторы возникают при активации трех систем: кининовой, комплементарной и свертывания крови.

Выявлено, что явления стаза сопровождаются повышением концентрации в очаге воспаления не только плазменных медиаторов, но и клеточных. В гранулах нейтрофильных лейкоцитов содержится ряд веществ, способных повышать проницаемость капилляров и повреждать их эндотелий. Часть этих гранул содержит калликреин, стимулирующий образование брадикинина. Другие ферменты, содержащиеся в гранулах, – эластаза и коллагеназа – влияют на функциональное состояние базальных мембран микрососудов, что еще больше увеличивает проницаемость их стенки.

Значительную роль в развитии сосудистой реакции при раневом воспалении играют простагландины E1 и E2, количество которых в очаге значительно повышается. Они также способствуют расширению микрососудов и повышению

проницаемости их стенки (Чернух А. М., 1979; Липшиц Р. У., Звягинцева Т. В., 1999; Gordon J. R. et al., 1990). В этом принимают участие не только клетки крови, но и клетки тканей, окружающих сосудов. Наиболее активную роль из них играют тучные клетки (Денисов А. В., 1994; Быков В. Л., 1999; Dvorak A. M., 1988, 1995). Эти клетки начинают секретировать медиаторы под действием C5a-фракции комплемента, поступающего из разрушающихся клеток. В гранулах тучных клеток выделен целый спектр биологически активных веществ: гепарин, гистамин, серотонин, дофамин и др.

Однако наиболее важную роль в патогенезе острого воспаления играет гистамин. Он вызывает быстрое сокращение эндотелиоцитов, за счет чего образуются довольно широкие межэндотелиальные щели, обеспечивающие выход не только плазмы, но и форменных элементов крови в паравазальные ткани. По этой причине многие исследователи рассматривают дегрануляцию тучных клеток как один из основных пусковых механизмов воспалительного процесса (Чернух А. М., 1979; Stevens R. L., Austen K. F., 1989; Galli S. J. et al., 1990; Gordon J. R. et al., 1990; Galli S. J., 1993; Costa J. J. et al., 1997).

Показано, что при воспалении проницаемость стенки сосудов микроциркуляторного русла возрастает в 27 раз, причем наблюдается прямая зависимость между интенсивностью дегрануляции тучных клеток и степенью нарушения их проницаемости.

Таким образом, большинство исследователей придерживаются мнения о том, что медиаторы в той или иной степени влияют на все этапы воспалительно-репаративного процесса и его проявления: микроциркуляцию, эмиграцию и хемотаксис лейкоцитов, фагоцитоз и регенерацию тканей (Клименко Н. А., Пышнов Г. Ю., 1993; Клименко Н. А., Татарко С. В., 1995; Быков В. Л., 1999; Galli S. J., 1993; Bradding P., Holgate S. T., 1996; Baram D. et al., 1997).

Воспалительный отек

Расширение сосудов микроциркуляторного русла и повышение проницаемости сосудистой стенки инициирует выход плазмы крови в паравазальные ткани. Это создает условия для развития воспалительного отека. Её увеличение наблюдается уже во время активной артериальной гиперемии и

достигает максимума при пассивной (венозной) гиперемии. Наиболее выраженные изменения проницаемости наблюдаются в венулах. Повышение проницаемости стенки сосудов не единственная причина появления отека, на возникновение которого влияют три фактора: проницаемость стенки микрососудов, увеличение кровяного давления в посткапиллярных венулах и повышение осмотического давления в паравазальных тканях.

Еще А. Поликар (1969) в своих исследованиях отмечал, что фильтрация плазмы через стенку микрососудов в норме невелика, но при воспалительных реакциях она возрастает в 5–7 раз. В начале воспаления экссудация возникает в связи с выходом плазмы без больших молекул белка. Но это длится недолго: к воде и солям постепенно присоединяются возрастающие количества белка с большими молекулами. Принято считать, что характер веществ, выходящих из просвета сосуда во внесосудистую среду, зависит от степени повышения проницаемости их стенки. Умеренное повышение проницаемости приводит к выходу мелкодисперстных фракций белков и, прежде всего, альбуминов. При более значительном её увеличении происходит выход глобулинов, а при еще более выраженном – фибриногена, который в последующем образует сгустки фибрина. При тяжелых повреждениях наблюдается диапедез эритроцитов с появлением микрокровоизлияний.

Продолжительность отека различна и зависит от многих причин, в том числе и от состояния дренажной функции лимфатических сосудов (Бородин Ю. И. с соавт., 2004, 2010; Коненков В. И. с соавт., 2012). Завершается фаза экссудации потерей тканями отечной жидкости (дегидратацией).

Клеточные реакции раневого воспаления

Во время сосудистой реакции стенка микрососудов становится сверхпроницаемой, и через нее начинают проникать в паравазальные ткани не только плазма со всеми ее компонентами, но и форменные элементы крови.

Часть нейтрофилов в норме образует пристеночный пул, примыкая к стенке капилляров. Во время воспаления число лейкоцитов в пристеночном слое возрастает в десятки раз (Васильцов М. К., 1974; Изатулин В. Г., 1999;

Пинегин Б. В., Маянский А. Н., 2007). Прохождение полиморфноядерных (ПМЯ) лейкоцитов через межэндотелиальные щели значительно облегчает гистамин, вызывая сокращение эндотелиоцитов. Кроме того, существует и более сложный путь эмиграции лейкоцитов за пределы сосуда – непосредственно через тело эндотелиальной клетки (Чернух А. М., 1979; Lhao L. et al., 1998).

При воспалении скорость эмиграции лейкоцитов в поврежденные ткани значительно возрастает и принимает массовый и направленный характер, который обеспечивают хемоттактанты. Без хемотаксиса не было бы воспаления, т. к. лейкоциты не смогли бы сконцентрироваться локально и образовать клеточный инфильтрат (лейкоцитарный вал) (Озерская О. С., 2007). Хемоттактанты не только обеспечивают целенаправленную миграцию клеток в зону повреждения, но и активируют ПМЯ-лейкоциты.

Миграция клеток в очаг раневого воспаления не является самоцелью. Большая часть поступающих в него клеток обладает уникальным свойством – фагоцитозом. ПМЯ-лейкоциты гибнут в очаге воспаления в процессе фагоцитоза. В большей мере причиной их гибели служит чрезвычайная активация лизосомальных ферментов и разрушение самих лизосом. Ферменты, поступая в цитоплазму, подвергают аутолизу своего же «хозяина».

Динамика изменения нейтрофильных лейкоцитов при заживлении ран подробно изучена и показана в исследованиях (Пигаревский В. Е., 1983; Маянский Д. Н., Макарова С. П., 1989; Мяделец О. Д. с соавт., 1993; Изатулин В. Г. с соавт., 2010). Они как наиболее многочисленные, реактивные и способные к быстрой мобилизации клетки являются источниками разнообразных медиаторов, посредством которых на ранних этапах воспалительно-репаративного процесса поддерживают целый каскад реакций. Н. А. Клименко (1992) было показано, что повышение проницаемости сосудов в очаге воспаления также опосредовано лейкоцитами. Считают, что наряду с этим они выделяют и факторы, активирующие фибробласты (Бережная Н. М., 1988).

Клеточные реакции в очаге повреждения развиваются через 4–6 часов после нанесения травмы и характеризуются определенной закономерной

последовательностью. Первыми в ране появляются ПМЯ-лейкоциты, которые в течение определенного периода являются доминирующей клеточной формой в очаге раневого воспаления. Затем постепенно их замещают мононуклеары, и наконец в зону раневого воспаления выдвигаются фибробласты (Маянский А. Н., Маянский Д. Н., 1989; Кузнецов Н. А., Никитин В. Г., 2006).

Такая очередность обусловлена высвобождением для каждого вида лейкоцитов хемотаксических факторов. В частности нейтрофилы в процессе активации высвобождают хемотаксические факторы для моноцитов.

Установлено, что в зависимости от вида и концентрации раздражителя может меняться реакция нейтрофилов (Мордовцев В. Н., Цветкова Г. М., 1993; Andrews P., Babior B., 1984). Она регулируется факторами, образующимися в очаге воспаления или присутствующими в плазме крови (Ballaun C. et al., 1995). Д. С. Саркисов с соавторами ещё в 1977 г. выдвинули предположение о том, что нейтрофилы участвуют в регуляции функций других клеток соединительной ткани, которое нашло свое подтверждение в последующих исследованиях.

В более поздние сроки в парараневой зоне воспаления количество мононуклеаров значительно превышает количество ПМЯ-лейкоцитов вследствие их ранней гибели. Большая часть поступающих в рану мононуклеаров активно дифференцируются в макрофаги, фагоцитируя дегенерирующие лейкоциты (Чернух А. М., 1979; Шехтер Б. А., Серов В. В., 1990; Seta N., Kuwana M., 2007), и постепенно замещают лейкоциты в зоне клеточной инфильтрации.

Лейкоциты достигают максимума в очаге воспаления до 1-х суток (Росс Р., 1970; Васильцов М. К., 1977; Зельцер Г. Л. С соавт., 1992; Изатулин В. Г., 1999). Они являются доминирующими клетками в очаге раневого воспаления до 3–4-х суток с последующим их прогрессирующим уменьшением к 5–6-м суткам.

Важными клетками в очаге раневого воспаления являются макрофаги. Они появляются следом за нейтрофилами и достигают максимума к 3-м суткам, снижаясь к 6–7-м суткам (Грабовой А. Н., 1999; Мяделец О. Д., Адаскевич В. П., 1997, 2006; Лебединский В. Ю., Буланкина И. А., 2008). Появлению в ране макрофагов предшествует поступление моноцитов, которые в них

дифференцируются и удаляют большую часть некротизированных клеток, тканей и микробной флоры, поглощают и переваривают их (Курляндская Р. И., Романцова Т. И., 2004). В отличие от нейтрофилов, макрофаги имеют значительно бо́льшую продолжительность жизни. Постепенно лейкоциты в зоне инфильтрата вытесняются макрофагами (Snyderman R., Pike M. C., 1989).

Они секретируют специфические вещества, усиливающие пролиферацию фибробластов (Серов В. В., Шехтер А. Б., 1981; Беляков И. М., Земсков В. М., 1993; Душкин М. И., 2012; Williams M. A. et al., 1998). Кроме того, стимулированные макрофаги секретируют и монокины, среди которых различают факторы, усиливающие синтез коллагена.

Роль макрофагов в процессе заживления раны не ограничивается, как предполагали раньше, только очищением ее от продуктов распада (Салихов И. Г., 1994; Титов В. Н., 2003; Пауков В. С. с соавт., 2005; Dimitriv A., 1976). Была установлена их активная роль в межклеточных взаимодействиях с фибробластами и другими клеточными элементами соединительной ткани в обновлении таких важных ее компонентов, как коллаген и фибрин (Фрейдлин И. С., 1984; Маянский Д. Н., 1991; Смирнова И., 2004; Зорина А. И. с соавт., 2011).

Так, S. Leibovich и R. Ross (1976) в своих исследованиях показали, что при подавлении макрофагальной реакции сроки заживления ран удлинняются более чем в 2 раза. В последующем выявлено, что они играют активную роль в снабжении тканей раны аминокислотами.

Макрофаги привлекают внимание исследователей еще и потому, что обладают оригинальной способностью регулировать морфогенетические потенции тканей, активно влияя, в том числе, на течение и исход раневого процесса в целом (Радостина А. И., 1992; Проваторов Г. В., Новиков В. Д., 1996; Парамонов Б. А. с соавт., 2000; Юшков Б. Г. с соавт., 2011).

Появление макрофагов в ране не является случайным. В экспериментах было доказано, что продукты распада коллагена, образующиеся при повреждении тканей протеазами, в свою очередь сами стимулируют хемотаксис макрофагов в парараневую зону (Грабовой А. Н., 1999; Digelman R. F. et al., 1981, 1982;

Postlethwait A. E., Kang A. H., 1988). Несмотря на то, что макрофаги выполняют многообразные функции, основной из них была и остается функция «очистения» очага воспаления, что находится в прямой зависимости между продолжительностью воспаления и его макрофагальной фазой.

Важную роль в заживлении ран играют взаимодействия макрофагов с фибробластами (Шехтер А. Б., Серов В. В., 1990; Мяделец О. Д., 1994; Байбеков И. М. с соавт., 1995; Мяделец О. Д., Адаскевич В. П., 1997, 2006). Выявлено, что только после достижения критической массы макрофагов начинается фибробластическая реакция (Буланкина И. А. с соавт.. 2001; Leibovich S., Ross R., 1976). Чем эффективнее очищение раны, тем полнее происходит пролиферация тканевых элементов и тем быстрее завершается воспаление.

Среди факторов, осуществляющих деградацию тканей в зоне повреждения, основная роль принадлежит протеазам, активность которых индуцируется цитокинами и простагландинами. Основными источниками цитокинов являются фагоциты, однако их деятельность, направленная на уничтожение разрушенных тканей и микроорганизмов, приводит к устранению источников хемотаксинов. Это приводит к уничтожению стимула обеспечивающего поступление лейкоцитов в зону повреждения. Итак, биологическим смыслом этого этапа является очищение раны от инородных тел и продуктов распада. Следует отметить, что от скорости и завершенности этого этапа зависят как последующие этапы, так и результат процесса в целом.

Важную роль в развитии и течении воспалительно-репаративного процесса играют тучные клетки. Уже в первые сутки после нанесения травмы наблюдается их массовая дегрануляция и распад. В результате число их в очаге воспаления резко снижается. Однако ни анафилактическая, ни постепенная дегрануляция не приводят к их гибели (Проценко В. А. с соавт., 1987; Юрина Н. И., Радостина А. И., 1977, 1990; Dvorak A. M., 1989; Galli S. J. et al., 1990). Восстановление пула лаброцитов происходит лишь на 5–7-е сутки.

Помимо веществ белковой природы и биогенных аминов, накапливаемых в гранулах, тучные клетки секретируют ряд важных липидных медиаторов,

генерируемых при активации (Harvima F. T., 1994; Nilsson G., Metcalfe D. D., 1996; Costa J. J. et al., 1997; Metkalfe D. D. et al., 1997).

Тучные клетки не только принимают активное участие в реализации ранних фаз воспаления, но и обнаруживаются в грануляционной ткани и в формирующемся рубце. Выделяемые ими вещества активируют фермент коллагеназу и фагоцитарную активность макрофагов.

Показано, что заживление ран сопровождается изменением содержания биогенных аминов. Так, Н. А. Юрина и А. И. Радостина (1977), Н. А. Клименко и С. В. Татарко (1995), Б. А. Парамонов с соавт. (2000) в своих исследованиях доказали, что снижение уровня гистамина в тканях ведет к замедлению процесса заживления ран. Гистамин в свою очередь ингибирует пролиферацию фибробластов, но в то же время усиливает их дифференцировку и синтез ими коллагена. В зоне альтерации возрастает содержание как серотонина, так и гистамина (Липшиц Р. У., Звягинцева Т. В., 1999). Они через специфические рецепторы на поверхности лейкоцитов и изменение соотношения циклических нуклеотидов в клетках модулируют различные функции лейкоцитов.

В свою очередь лейкоцитарные факторы контролируют дегрануляцию тучных клеток и высвобождение ими медиаторов (Денисов А. В., 1994; Клименко Н. А., Татарко С. В., 1995). Такой тандем имеет существенное значение в кооперативной регуляции проницаемости сосудов (Клименко Н. А., 1992). Выявлено, что при устранении тучных клеток наблюдается замедление репаративных процессов (Шиходыров В. В. с соавт., 1986).

Пролиферация клеточных элементов и формирование кровеносных сосудов

На пролиферацию оказывают влияние многие факторы: дифференцировка фибробластов, взаимодействие клеток соединительной ткани, их синтетическая активность, темпы формирования кровеносных сосудов, коллагеногенез, эпителизация раневой поверхности и многие другие.

Ей посвящено большое количество литературы (Серов В. В., Шехтер А. Б., 1981, 1995; Романова Л. К., 1984; Саркисов Д. С. с соавт., 1989; Маянский Д. Н., 1991; Байбеков И. М. с соавт., 1995; Бозо И. Я. с соавт., 2010; Nolte S. V. et al.,

2008). Проплиферация значительно активизируется после отторжения некротических масс, так как в условиях раневого воспаления поврежденные ткани и, особенно, клетки крови становятся источниками гуморальных факторов, стимулирующими её (Грабовой А. Н., 1999).

Известно, что на ранних стадиях воспаления тучные клетки посредством изменения концентрации гистамина и лейкотриена В₄ и других биологически активных веществ влияют на фибробласты, подготавливая репаративную фазу процесса (Choi K. L., Clama G. N., 1987). Таким же свойством обладают тромбоциты крови, которые продуцируют целый ряд факторов, стимулирующих пролиферацию и хемотаксис фибробластов (Postlethwaite A. E., Kang C., 1988; Castor C. W., 1989). Проплиферация не является непосредственным продолжением предшествующих фаз воспалительной реакции, так как наблюдается уже на ранних стадиях развития воспаления.

Проплиферативные процессы проходят универсальные, обязательные для любого гистогенеза, стадии: размножение клеток, миграцию их в нужном направлении, создание клеточных популяций, активацию клеток и секрецию ими различных компонентов межклеточного вещества (Ефимов Е. А., 1975, 1995; Чернух А. М., 1979; Романова Л. К., 1984; Байрейтер К. с соавт., 1995; Озерская О. С., 2007; Zhao Y. et al., 2008).

Фибробласты в процессе регенерации выполняют разнообразные и сложные функции. Они являются основными, но не единственными клетками соединительной ткани, которые участвуют в образовании и структурной организации межклеточного вещества (Бойчук Н. В. с соавт., 2007; Омеляненко Н. П., Слуцкий Л. И., 2009; Baschog W. et al., 1997). Основными функциям фибробластов являются: регуляция воспаления, активное участие в морфогенезе рубца и регуляции дифференцировки эпителия (Киселева Е. В. с соавт., 2009; Tomasek J. et al., 2002; Parsonage G. et al., 2005). Новые фибробласты при заживлении ран образуются из перицитов (Грабовой А. Н., 1997, 1998, 1999; Зорина А. И. с соавт., 2011). В зону воспаления поступают и фибробласты костно-мозгового происхождения (Чернух А. М., Фролова Е. П., 1982).

Пролиферацию фибробластов в очаге воспаления (Васильцов М. К., Радостина А. И., 1977; Озерская О. С., 2007; Hogaboam C. M. et al., 1998) отмечали уже через 2 часа после повреждения. По мере накопления фибробластов рост их приостанавливается, и они переключаются на синтез коллагена, а к окончанию первых суток уже отмечается продукция глюкозаминогликанов (ГАГ) (Серов В. В., Шехтер А. Б., 1981; 1995; Глушенко Е. В. с соавт., 1994 и др.).

Показателем их синтетической активности служат соотношения в них РНК/ДНК. Выявлено, что процессы синтеза РНК и белка в фибробластах взаимосвязаны (Колокольчикова Е. Г., 1981; Макеев О. Г. с соавт., 2008). Их секреторная функция сложна и зависит от многих факторов, оказывающих на них прямое и опосредованное действие (Ваганов Ф. В., 1984; Чумасов Е. И. с соавт., 1986; Буланкина И. А. с соавт., 2001; Kalluri R., Zeisberg M., 2006).

Важную роль в их поведении играют макрофаги. Выявлено, что они не только выделяют факторы, стимулирующие миграцию, пролиферацию фибробластов и коллагеногенез, но одновременно секретируют факторы роста сосудов. Поэтому посредством макрофагов открывается реальная возможность оказывать воздействие на течение воспалительно-репаративного процесса и, вероятно, на его исход.

По мере развития пролиферативных процессов молодая грануляционная ткань насыщается фибробластами, волокнами, сосудами и другими тканевыми структурами (Глушенко Э. В. с соавт., 1994; Гуллер А. Е., Шехтер А. Б., 2007). Считают, что развитие грануляционной ткани и эпителизация раневого дефекта начинается с того момента, когда фибробласты становятся преобладающими клеточными элементами в зоне раневого воспаления. В ранние сроки в ней превалируют малодифференцированные клетки, а в дальнейшем начинают превалировать более зрелые фибробласты (Haniffa M. et al., 2009). На темпы регенераторного процесса существенное влияние оказывает трансформация малодифференцированных клеток в фибробласты (Дудникова Г. Н., 1982; Монич В. А. с соавт., 1994; Sorrell J. M. et al., 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009).

Важным звеном процесса заживления раны является восстановление сосудистой сети. В первую очередь скорость васкуляризации раны в процессе ее заживления зависит от исходного состояния кровоснабжения тканей и от степени их ишемии, вызванной ранением и альтерацией. Степень и обширность нарушения микроциркуляции в парараневой зоне и последующее её восстановление во многом определяют течение репаративных процессов, темпы формирования рубца, а также его морфологические характеристики.

Одновременно с пролиферацией фибробластов в зоне раневого воспаления происходит рост капилляров, что обусловлено их гуморальным и контактным коррелятивным взаимодействием, а возможно, и гистогенетическим родством (Шехтер А. Б. с соавт., 1984; Коржевский Д. Е., 1993; Ярыгин Н. Е., Короблев А. В., 1994). Образование грануляционной ткани сопровождается образованием множества мелких кровеносных сосудов. Выявлено, что фибробласты секретируют фибронектин, ГАГ и коллаген, необходимые для регуляции ангиогенеза. Эндотелий сосудов в свою очередь продуцирует интерлейкин-1 (ИЛ-1), усиливающий пролиферацию и миграцию фибробластов, а также влияет на синтез коллагена (Озерская О. С., 2007; Colins T. et al., 1987).

Развитие сосудистой сети капилляров в грануляционной ткани объясняется необходимостью метаболического и энергетического обеспечения клеток (Павлов В. Н., Хамзин Р. М., 1993; Ribatti D. et al., 2009). Это одна из основных причин, объясняющих синхронизацию роста фибробластов и сосудов. Как только устраняется гипоксический градиент, рост сосудов прекращается, а в последующем они разрушаются (Серов В. В., Пауков В. С., 1995).

Эту связь между формированием сосудистого русла и пролиферацией фибробластов отмечали Г. Н. Берченко и В. В. Берченко (1987), Н. Е. Ярыгин и А. В. Короблев (1994), Н. Н. Гробовой (1997). Также при воспалениях резко увеличивается количество функционирующих капилляров (Гололобов В. Г. с соавт., 1990; Смольяникова В. А., Светухин А. М., 1994).

Выяснено, что источником появления большого числа фибробластов в грануляционной ткани являются переадвентициальные клетки

(Колокольчикова Е. Г., Амирасланов Ю. А., 1994; Бозо И. Я. с соавт., 2010). В экспериментах доказано, что эндотелиальные тужи и капилляры являются матриксом, по которому происходит миграция фибробластов, причем митозы чаще видны в эндотелиальных клетках, чем в фибробластах.

Первоначально как капилляры, так и фибробласты располагаются беспорядочно по ходу волокон фибрина. В последующем под влиянием гемодинамических факторов капилляры принимают вид вертикальных петель. Фибробласты либо располагаются параллельно их ходу, либо выстраиваются горизонтально поверхности раны. Аналогично клеткам, ориентируются и образованные коллагеновые волокна. Со временем грануляционная ткань приобретает характерную для нее архитектуру.

Морфогенез рубцового регенерата начинается с синтеза основного вещества, после чего происходит образование коллагена, причем образование грануляционной ткани сопровождается усилением продукции ГАГ, гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфатов. Одновременно с образованием основного вещества появляются соединительнотканые волокна. Но по мере их формирования содержание ГАГ уменьшается (Лебединский В. Ю., Буланкина И. А., 2008). В связи с этим изменение содержания ГАГ может служить критерием оценки темпов развития рубцовой ткани.

1.2 Коллагеногенез и эпителизация раны

Синтез коллагена осуществляется фибробластами. При этом в них резко увеличивается содержание РНК, NH₂-, SH-групп аминокислот, затем суммарного белка, муко- и гликопротеидов, происходит резкое увеличение активности ферментов биологического окисления, гликолиза и пентозного цикла. Причем активация синтеза белка наблюдается как в цитоплазме клеток, так и в ядре (Шехтер А. Б. с соавт., 1984; Жукова О. В. с соавт., 2009; Зорина А. И. с соавт., 2011). Изначально появляются тонкие фибриллы диаметром 12–15 нм, позднее формируются типичные фибриллы диаметром 50–80 нм.

В фибриллогенезе принимают активное участие белки и «неколлагенового» типа (глико- и мукопротеиды). Роль их заключается в упорядоченном соединении сформированных фибрилл и волокон в пучки. Свидетельством тому служит накопление гликопротеидов в период трансформации грануляционной ткани в типичную рубцовую. Но по мере заполнения раневого дефекта новообразованной соединительной тканью синтез коллагена и формирование коллагеновых фибрилл постепенно прекращаются. Однако реорганизация коллагеновых структур продолжается еще в течение длительного периода времени.

Исследования показали, что регенерация будет полноценной только при синхронном наплыве эпителия на раневую поверхность и созревании грануляционной ткани (Терских В. В., Васильев А. В., 1995; Пирогова А. С., Забненкова О. В., 2010). Синхронизацию развития грануляционной ткани, ее васкуляризацию с эпителизацией раневого дефекта отмечают многие исследователи (Кузин М. И., Костюченко Б. М., 1981; Меликянц А. Г., Кутькова О. Н., 1992; Назаренко Г. И. с соавт., 2002). По мнению Л. И. Слущкого (1980), она является важнейшим заключительным этапом заживления.

В эпителизации различают: мобилизацию базальных клеток, их миграцию, пролиферацию и дифференцировку (Парамонов Б. А. с соавт., 2000; Mine S. et al., 2008). В асептических ранах рост и наплыв эпителия отмечается уже на 3–5-е сутки. В начальный период эпителиоциты утрачивают дифференцировку, принимают одинаковую форму и величину (Ефимов Е. А., Букина Т. В., 1990; Катинас Г. С., Петраева А., 1992; Potten C. S. et al., 1982; Termeer C. et al., 2000). Эпителиальные клетки, окружающие дефект, наплывают со всех сторон на его поверхность. Причем чем выше их митотическая активность, тем интенсивнее происходит эпителизация. Позже базальные клетки эпителия принимают призматическую форму. Следующим этапом является дифференцировка клеток эпителия в вертикальном направлении на слои. Завершается эпителизация раны кератинизацией эпидермиса (Карлсон Б. М., 1986).

В многочисленных исследованиях отмечалось тесное взаимодействие процессов эпителизации и роста грануляционной ткани (Константинова Н. В.

с соавт., 1996). Авторы выявили, что образующийся эпителий стимулирует развитие грануляционной ткани, а вырабатываемая эпителиоцитами коллагеназа участвует в последующей перестройке рубца. Напротив, задержка эпителизации раны вызывает развитие склеротических процессов.

1.3 Формирование и ремоделирование рубца

После закрытия раны эпителием формирование рубца не заканчивается (Гуллер А. Е., Шехтер А. Б., 2005; Miller S. J. et al., 1998). Наступает ответственный период воспалительно-репаративного процесса – формирование и перестройка рубца, – задача которого заключается в преобразовании молодой соединительной ткани не просто в обычную ткань, заполняющую дефект, а в рубцовую ткань, которая является конечным продуктом всего процесса регенерации. Этот период иногда может продолжаться до двух лет.

По мере созревания грануляционной ткани в ней наблюдается развитие коллагеновых волокон и пучков, уменьшение количества кровеносных сосудов, клеток и дегидратация. Эти преобразования способствуют превращению молодой соединительной ткани в плотную фиброзную ткань (Парамонов Б. А. с соавт., 2000). Исследователи считают, что высокое содержание жидкости в грануляционной ткани в поздние сроки обусловлено отсутствием в ней рубцовых преобразований (Мяделец О. Д. с соавт., 1993; Ярыгин Н. Е., Короблев А. В., 1994).

Реорганизация рубца представляет собой длительный период, во время которого хаотические тонкие коллагеновые волокна распадаются, а затем вновь собираются, образуя более толстые ориентированные пучки. Причем их направление в рубцовой ткани совпадает с линиями наибольшего растяжения, прилегающего к рубцу участка кожного покрова или с «линиями напряжения» в ране (Росс Р., 1970; Кузнецов Н. А., Никитин В.Г. с соавт., 2006). Одновременно наблюдается резкое снижение синтетической активности фибробластов (Назарова Л. В., Билич Г. Л., 1999).

Результаты экспериментальных исследований (Смольяникова В. А., Светухин А. М., 1994) показали, что перициты кровеносных сосудов грануляционной ткани являются клетками, которые дифференцируются в различные клетки соединительной ткани, в том числе и в фибробласты.

Реорганизация грануляционной ткани и перестройка рубца – сложный процесс, механизмы которого еще недостаточно выяснены. В фазу ремоделирования рубца синтез коллагена снижается, а его распад существенно возрастает. Важную роль в перестройке подэпителиальных участков рубца играет коллагеназа, продуцируемая эпителием. Однако стимуляция регенерации возможна в пределах генетически детерминированных границ (Билич Г. Л., Колла В. Э., 1982; Билич Г. Л., 1992). Достижение этого возможно только путем активизации естественного хода восстановительных процессов.

1.4 Пролактин (природа, механизмы действия)

Для коррекции репаративно-воспалительных процессов, заживления ран и изменения характеристик рубцов широко применяют различные физические, химические и биологические методы, в том числе и многочисленные лекарственные средства (Туманов В. Н. с соавт., 1983; Музыкант Л. И. с соавт., 1984; Изатулин В. Г., Колесникова О. В., 1993; Афанасьев Ю. И. с соавт., 1996; Саркисов Д. С., 1996; Изатулин В. Г., 1999; Абатурова Э. К. с соавт., 2002; Хабриев Р. У., 2005; Румянцева Е. Е., 2006; Озерская О. С., Щеголев В. В., 2008; Шевелева Е. О. с соавт., 2010).

Особую группу среди применяемых лекарственных средств занимают препараты, основу которых составляют гормоны (Смирнов В. М., 2002). Наиболее широко апробированными из них являются глюкокортикоиды. Однако они не всегда позволяют достигнуть необходимого результата и удовлетворить требования врачей и пациентов (Абатурова Э. К. с соавт., 2002; Озерская О. С., 2007; Арнд К. А., 2009). Эта неудовлетворенность и индуцирует продолжающийся поиск новых средств для коррекции данных процессов.

Проведение серии экспериментальных работ (Стрижков В. С., 1991; Изатулин В. Г., 1999; Немирович-Данченко Е. А., Фомичева Е. Е., 2002) позволило выявить ранее неизвестные эффекты пролактина, которые дали возможность проведения поисковых работ по использованию этого гормона в экспериментальной дерматологии и косметологии с целью получения оптимальных свойств формирующегося рубца кожи и достижения косметического эффекта.

Пролактин (лактогенный гормон) является гормоном передней доли гипофиза. Впервые он был выделен в 1937 году. По химической природе пролактин – это полипептид, содержащий 198 аминокислотных остатков с молекулярной массой 22000 (Йен С. С. К., Джаффе Р. Б., 1998; Иловайская И. А., Марова Е. А., 2000; Lamberts S. W. Y., Macleod R. M., 1990).

Синтез и секреция пролактина осуществляются лактотрофами аденогипофиза, которые составляют около 20 % клеточной популяции. Выделение гормона из клеток осуществляется в виде импульсов различной амплитуды (Иловайская И. А., Марова Е. И., 2000; Lamberts S. W. Y., Makleod R. M., 1990; Freeman M. E. et al., 2000). При этом скорость метаболического клиренса пролактина коррелирует с площадью поверхности тела и составляет у человека 40–45 мл/млн/м² (Васюкова Е. А., Писаревская И. В., 1982; Дзеранова Л. К. с соавт., 2008). За сутки секретируется около 350 мкг гормона.

Средний уровень пролактина в плазме крови у мужчин значительно ниже, чем у женщин, и составляет 5,0–10,0 и 8,0–22,0 мг/мл соответственно (Wise I. et al., 1980; Freeman M. E. et al., 2000). Уровень его подвержен значительным суточным колебаниям (Scanes C. G. et al., 1981). Также его содержание изменяется при стрессовых состояниях, вызванных воздействием на организм чрезвычайно разнообразных факторов: эфирный наркоз, холод, гипертермия, иммобилизация, операционная травма, алкоголь, кровопотеря, гипоксия, физическая нагрузка, ожоги и т. д. (Немирович-Данченко Е. А., Фомичева Е. Е., 2002; Caligaris L., Taleisnik S., 1983; Gala R. R., 1990; Helz W. et al., 1996; Maskoni G. et al., 1998).

В последующих экспериментальных исследованиях был выявлен стресс-лимитирующий эффект пролактина. Установлено, что внутримышечное введение гормона снижает стресс-индуцированную альтерацию клеток и неклеточных структур (Изатулин В. Г., Колесникова О. В., 1993; Малышев В. В. с соавт., 1997). Кроме того В. С. Стрижков (1991) и В. В. Малышев с соавт. (1997) отмечают, что введение пролактина резко повышает резистентность организма к повреждающим воздействиям и оказывает влияние на развитие воспалительных процессов. В последующем Л. К. Дзеранова с соавт. (2008) и F. Gaytan (1997) в своих исследованиях показали, что гормон может непосредственно действовать на ткани, изменяя метаболизм многих клеток.

Основными органами-мишенями для пролактина являются: молочная железа, яичники, семенники и надпочечники (Шахов И. Д., Вели-Заде Э. М., 1988; Йен С. С. К., 1998; Немирович-Данченко Е. А., Фомичева Е. Е., 2002; Muir J. L., Pfister H. P., 1986, 1987; Chang L. L. et al., 1999). Доказано, что пролактин усиливает миграцию лейкоцитов при воспалении (Meli R. et al., 1993), активизирует фагоцитарную активность макрофагов и фибробластов, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет (Изатулин В. Г., 1999; Фомичева Е. Е., Немирович-Данченко Е. А., 2003; Diamond E. I. et al., 1980; Gala R. R., 1990; Gaytan E. et al., 1997). Это становится возможным за счет того, что гормон, согласно результатам исследований (Немирович-Данченко Е. А., Фомичева Е. Е., 2002; Фомичева Е. Е. с соавт., 2004; Muir J. L. Pfister H. P., 1986, 1987; Chang L. L. et al., 1999), повышает уровень глюкокортикоидов в плазме крови. Одним из наиболее значимых эффектов пролактина является его влияние на иммунную систему за счет выраженного иммуномодулирующего действия (Mukherjee P. et al., 1990; Kelly P. A. et al., 1991; Chicanza J. C., 1999).

В экспериментах было установлено, что пролактин оказывает влияние на углеводный, белковый, жировой и водно-солевой обмены (Кравцова Л. Д., Држевецкая И. А., 1976; Курляндская Р. И., Романцова Т. И., 2004; Ginta S., 1974; Carey R. M. et al., 1977; Pedron N., Giner J., 1978; Reis F. M., Santos M. A., Coimbra C. C., 1996; Ueda E., 2006), активизирует синтез РНК и ДНК

(Изатулин В. Г., 1999) и оказывает стимулирующее действие на многие клетки и органы (Стрижков В. С., 1991; Лычкова А. Э., Пузиков А. М., 2014; Wallace I., Cogen M., 1984). В настоящее время выявлено более 40 различных эффектов гормона, но нет единого мнения, какой из них считать основным.

До настоящего времени все экспериментальные исследования проводили с использованием гормона пролактина посредством его резорбтивного действия, которое изменяло общий эндокринный статус организма экспериментальных животных и могло определенным образом отразиться на течении раневого процесса. Однако работ по изучению местного воздействия этого гормона на течение раневого процесса в доступной литературе нет, что и инициирует необходимость проведения исследования в этом направлении.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Работа выполнена на 205 беспородных крысах-самцах с массой тела $170 \pm 15,2$ г, содержащихся на строгой диете в условиях вивария. Животные, согласно задачам исследования, подразделены на 3 группы (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение животных по группам и срокам наблюдения

Группы	Сроки												Итого
	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток	15 суток	30 суток	60 суток	180 суток	
Контроль	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	65
2-я группа	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	65
3-я группа	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	65
Интактные животные	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	10
Итого	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	30	205

Первая группа – 65 крыс, которым внутримышечно вводили физиологический раствор (контрольная группа).

Вторая группа – 65 крыс, которым внутримышечно вводили раствор пролактина.

Третья группа – 65 крыс, которым на раневую поверхность наносили гель с пролактином.

Исходное состояние дермы исследовано на 10 интактных животных.

2.2 Модель раневого воспаления

Экспериментальным животным (в состоянии наркоза) в межлопаточной области через трафарет электрокоагулятором наносили субдермальные кожные раны диаметром 6 мм.

В эксперименте на животных (на моделях послеоперационной раны) для коррекции рубцов кожи использовали препарат Лактин в растворе для внутримышечного введения в дозе 25 ед./кг массы ежедневно, однократно с момента нанесения раны и до 7-х суток включительно, и гормон на гелевой основе для местного применения. В качестве основы при изготовлении препарата для наружного применения использовали индифферентный гель.

Гель как основа использован в связи с тем, что он обладает гидрофильными свойствами и создает за счет влажной среды оптимальные условия для заживления ран (Озерская О. С., 2007). Учитывая особенности строения дермы, васкуляризацию и уровень метаболизма в ней, оптимальная концентрация активного вещества (пролактина) в геле составляет 5 %. Согласно периоду выведения препарата из организма и продолжительности его фармакологического действия, гель Лактин наносили на раневую поверхность 2 раза в сутки в течение 7 дней после нанесения раны.

Контрольным животным вводили внутримышечно физиологический раствор в дозе 0,5 мл в течение тех же сроков.

2.3 Определение содержания пролактина и кортикостерона в плазме крови

Содержание пролактина в плазме крови экспериментальных животных определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью стандартного набора «ИФА-пролактин-01».

Содержание кортикостерона в крови определяли по методу О. К. Ботвиньева и Ю. Е. Вильтишьева в модификации В. В. Малышева с соавт. (1985).

2.4 Исследование динамики раневого воспаления и формирования рубца кожи

Визуально и макроскопически проявления воспалительно-репаративного процесса (характер заживления и формирование рубцов кожи) оценивали по следующим признакам:

- выраженность перефокального воспаления;
- скорость формирования грануляционной ткани;
- характер и сроки эпителизации раневой поверхности;
- степень васкуляризации рубца;
- качество рубца (нормотрофический гипотрофический, гипертрофический, келоидный).

Раневой процесс изучали гистологическими, морфометрическими и гистохимическими методами на микропрепаратах, изготовленных из экспериментального материала, который забирали через 2, 6, 12 часов и 1, 2, 3, 5, 7, 15, 30, 60 и 180 суток. Выведение животных из эксперимента производили методом декапитации. Выделенный фрагмент кожи (с раной в центре) делили на три части.

Первую часть фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин и использовали для изготовления гистологических препаратов; вторую часть (центральную) использовали для определения биомеханических характеристик сформированного рубца кожи; третью часть – для определения содержания жидкости.

Толщина срезов – 7–10 мкм. Раневое воспаление и морфогенез рубца кожи изучали морфологическими методами. Реакция клеточных элементов и межклеточного вещества при раневом воспалении изучены на расстоянии 450–500 мкм от края раны.

Для изучения морфологии раны применяли следующие окраски:

- окраску гематоксилин-эозином и азур-II-эозином – для морфометрических исследований (Меркулов Г. А., 1969);

- окраску пикрофуксином по методу Ван-Гизона (Пирс Э., 1962) и пикрофуксином по методу М. К. Васильцова (1971) – для оценки состояния клеток, межклеточного вещества соединительной ткани и определения содержания коллагена.

Определение количества продуктов реакций проводили посредством цитофотометрии на зондовом цитофотометре ЛЮМАМ.

Определяли количество полнокровных сосудов в парараневой зоне на 1 мм² и площадь их поперечного сечения (Автантлов Г. Г., 1990).

Количество полнокровных сосудов подсчитывали в каждом препарате в 50 полях зрения, затем пересчитывали на площадь 1 мм². Одновременно в тех же 50 полях определяли общую площадь, занимаемую сосудами, а затем, разделив ее на количество сосудов, получили среднее значение площади сечения одного полнокровного сосуда (в мкм²).

Морфофункциональное состояние тучных клеток оценивали по их количеству в периферической зоне очага воспаления и рубцовой ткани (в 1 мм²), размерам, скорости миграции и среднему показателю их дегрануляции (СПД) по формуле Astaldu & Verga (Терентьева Э. И., 1968):

$$0П_1 + 1П_2 + 2П_3 / 100,$$

где $П_1$ – процентное содержание недегранулированных (целых) тучных клеток;

$П_2$ – активно дегранулирующие тучные клетки (с 10 и более гранулами), но сохраняющие свою целостность;

$П_3$ – разрушенные (полностью дегранулированные) тучные клетки.

Подсчет клеточных элементов (лейкоцитов, макрофагов и фибробластов) производили при увеличении в 1350 раз.

Количество клеток в 1 мм³ вычисляли по формуле G. Hjelman, O. Wegelius (1954):

$$X = 1000n / (a + d + 2h),$$

где n – число клеток в 1 мм²;

a – толщина срезов;

d – средний диаметр ядра клетки;

h – разрешающая способность микроскопа.

При оценке динамики воспалительно-репаративного процесса учитывали следующие характеристики:

- продолжительность фаз, активность микроциркуляторного русла (количество полнокровных сосудов; площадь их сечения; объем, занимаемый сосудами; степень отека тканей);
- миграционную активность тучных клеток (по степени концентрации их на различном расстоянии от места повреждения);
- миграционное состояние лейкоцитов (по их концентрации в различных зонах очага раневого воспаления);
- характер и динамичность изменения клеточных элементов в ране (нейтрофилов, мононуклеаров, макрофагов);
- пролиферативную активность фибробластов (количество малодифференцированных и зрелых форм, количество митозов, содержание в них ДНК);
- интенсивность процесса коллагенообразования (по содержанию коллагена в парараневой зоне и грануляционной ткани, уровню содержания РНК в фибробластах);
- образование, развитие и перекалибровку сосудов в грануляционной ткани;
- сроки формирования коллагеновых волокон, образование из них пучков, скорость их ориентации с учетом линий максимального растяжения;
- сроки формирования демаркационного вала, скорость и сроки удаления детрита из раны;
- сроки формирования эпидермального регенерата, степень и скорость дифференцировки слоев эпидермиса;
- степень зрелости грануляционной ткани (по содержанию в ней коллагена, количеству клеточных элементов и сосудов, содержанию воды);
- относительные объемы в рубце клеточных элементов, сосудов и волокон.

2.5 Определение содержания жидкости в тканях раны

После выведения животных из эксперимента на краю раны (через все слои) вырубали пробойником фрагмент кожи диаметром 3 мм, взвешивали его, после чего помещали в термостат при температуре 60 °С, где проводили высушивание его до постоянного веса. По разности в весе (исходного и окончательного) судили о содержании жидкости в тканях раны и о степени их отека.

2.6 Определение биомеханических характеристик рубца кожи

Для определения биомеханических свойств формирующегося рубца, являющегося результатом заживления, использована методика О. С. Мишарева с соавт. (1984).

Известно, что характеристики прочности заживления раны в динамике объективно отражают развитие раневого процесса (Билич Г. Д., 1976; Гуллер А. Е., Шехтер А. Б., 2007; Лебединский В.Ю., Буланкина И. А., 2008; Namara J. M. et al., 1969; Majewski W., Tukallo K., 1971).

2.7 Методы статистической обработки полученного материала

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., USA). Учитывая, что большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, исследование проведено непараметрическим методом, а все результаты представлены медианой, 25-м и 75-м процентилями (Гланц С., 1999).

Анализ достоверности различий между группами осуществляли с использованием методов непараметрической статистики (U-тест Манна – Уитни) (Реброва О. Ю., 2002). За критический уровень значимости было принято значение $p = 0,05$.

Иллюстративный материал представлен в виде рисунков, таблиц и графиков. Показатели по острому периоду раневого воспаления (до 7-х суток) представлены для наглядности в виде таблиц и выставлены по тексту. Также представлен материал и по репаративному периоду (15–180-е сутки).

ГЛАВА 3 ИЗМЕНЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЕЁ РАН (ГРУППА С ВНУТРИМЫШЕЧНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА)

3.1 Динамика изменения уровня пролактина и кортикостерона в плазме крови

Нанесение раны, как и любой другой экстремальный фактор, активизирует гипоталамо-гипофиз-адреналовую систему (таблица 2) (Чернух А. М., 1979; Кузин М. И., Костюченко Б. М., 1981; Малышев В. В. с соавт., 1997; Изатулин В. Г., 1999; Эрнандес Е. И., 2013).

Таблица 2 – Содержание кортикостерона и пролактина в плазме крови (нмоль/л)

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 1	Me (25; 75)								
Кортикостерон	34,2 (32,3; 36,1)	40,1* (38,6; 41,6)	53,2* (51,4; 55,0)	57,4 (55,5; 59,3)	62,3* (61,0; 63,6)	52,1* (50,6; 53,6)	50,2 (48,7; 51,5)	42,4* (40,4; 44,4)	40,3 (38,6; 42,0)
Пролактин	22,4 (20,4; 24,4)	117,4* (116,4; 118,4)	127,1 (126,1; 128,1)	107,2* (107,0; 107,4)	103,8 (103,2; 104,4)	98,4 (98,1; 98,7)	63,4* (63,1; 63,7)	36,5* (36,1; 36,9)	25,6* (25,1; 26,1)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Так, в срок 6 часов содержание пролактина в плазме крови увеличивается, превышая его исходный уровень более чем в 5 раз ($p < 0,05$).

Одновременно увеличивается содержание в ней и кортикостерона, достигающего своих максимальных значений – 62,3 (61,0; 63,6) нмоль/л – к концу 1-х суток эксперимента ($p < 0,05$).

Основными морфологическими проявлениями при развитии воспалительного процесса (моделирование дермальной раны) являются: расширение сосудистой сети в парараневой зоне, экссудация и отек краев раневого дефекта и клеточная инфильтрация (лейкоцитарная и макрофагальная) (Маянский Д. Н., 1991; Рахвалова Е. В. с соавт., 2003; Румянцева Е. Е., 2006).

В парараневой зоне в посттравматический период (2 часа) отмечается набухание, дегрануляция и частичный распад тучных клеток (таблица 3, рисунок 2).

Таблица 3 – Количество (тыс./мм³) и СПД тучных клеток в очаге раневого воспаления

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 1	Me (25; 75)								
Кол-во тучных клеток	8,2 (7,6; 8,8)	4,3* (3,9; 4,7)	3,7* (3,2; 4,1)	3,3 (3,0; 3,6)	4,2* (4,0; 4,4)	14,0* (13,7; 14,3)	22,7* (21,9; 23,5)	24,3* (23,9; 24,7)	21,8* (21,1; 22,5)
СПД	0,1 (0,08; 0,12)	0,5* (0,46; 0,54)	0,67* (0,62; 0,72)	0,8* (0,77; 0,83)	0,76 (0,73; 0,79)	0,67 (0,64; 0,7)	0,5* (0,46; 0,54)	0,47 (0,43; 0,51)	0,38* (0,33; 0,43)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Следует отметить, что наименьшей устойчивостью к действию альтерирующего фактора обладают «старые» тучные клетки, имеющие более крупные размеры. Разрушение этих клеток вызывает значительное снижение средних размеров их популяции в очаге раневого воспаления. Средний показатель дегрануляции тучных клеток в этот период равен 0,5 (0,46; 0,54), что в 5 раз превышает аналогичный показатель в контроле, а количество этих клеток почти в 2 раза меньше – 4,3 (3,9; 4,7) тыс./мм³ ($p < 0,05$).

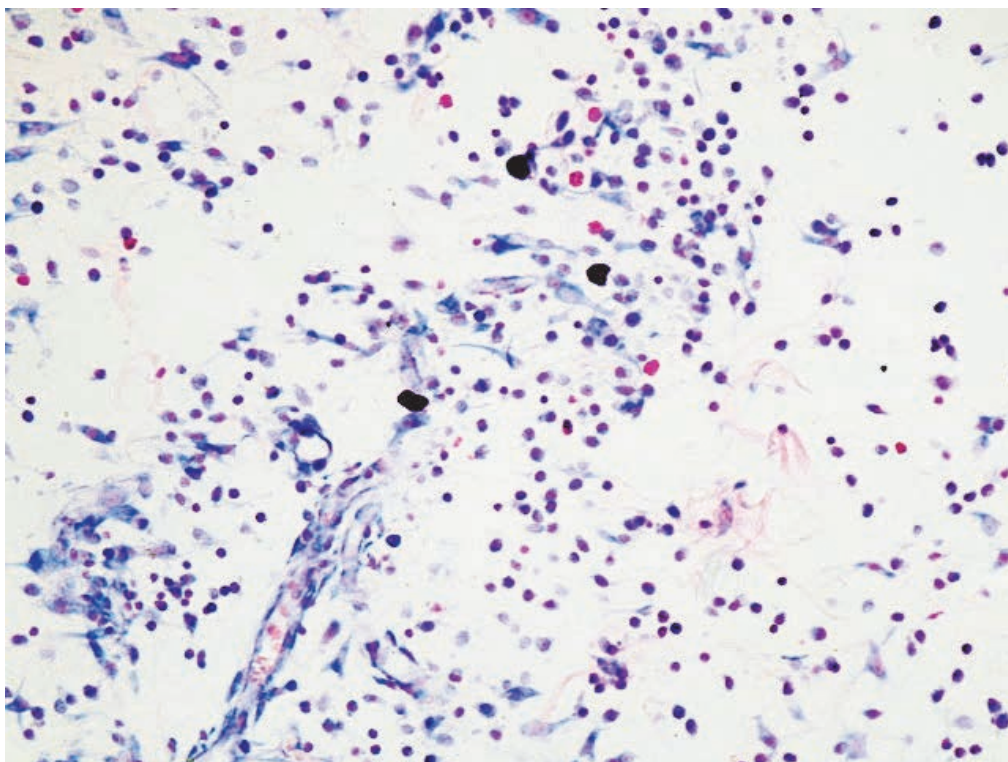


Рисунок 2 – Дегрануляция тучных клеток парараневой зоны (2 часа).

Окраска азур-2-эозином. Ув. $\times 150$

Увеличение количества и функциональной активности тучных клеток инициирует изменение состояния сосудов и развитие посттравматического отека. Так, количество сосудов в зоне раневого воспаления возрастает почти в 4 раза и составляет 180,7 (173,5; 187,9) мм², а площадь их поперечного сечения увеличивается более чем в 1,5 раза и равна 376,1 (364,6; 387,6) мкм². Кроме того,

данные факторы приводят и к увеличению содержания жидкости, которое возрастает до 82,0 (81,5; 82,5) % ($p < 0,05$) (таблица 4).

Одновременно из сосудов в рану мигрируют лейкоциты (нейтрофилы и мононуклеары), которые инфильтрируют ткани вокруг раны. Общее количество лейкоцитов в зоне раневого воспаления увеличивается к 2 часам до 108,9 (105,6; 112,2) тыс./мм³, возрастает и число нейтрофилов. Количество моноцитов в эти сроки также растет, но максимальных значений не достигает. Параллельно повышается и плотность инфильтрата.

Таблица 4 – Количество (мм²), площадь (мкм²) сосудов и содержание жидкости (%) в очаге раневого воспаления

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 1	Me (25; 75)								
Жидкость	69,2 (68,8; 69,6)	82,0* (81,5; 82,5)	84,7 (84,1; 85,3)	84,9 (84,2; 85,6)	83,3 (83,0; 83,6)	77,5* (76,9; 78,1)	74,9 (72,0; 77,8)	73,4 (72,8; 74,0)	73,2 (72,9; 73,5)
Сосуды	50,4 (47,5; 53,3)	180,7* (173,5; 187,9)	261,3* (253,1; 269,5)	372,6* (366,3; 378,9)	333,2* (322,9; 343,5)	230,1* (220,7; 239,5)	228,5 (218,8; 238,2)	170,4* (156,7; 184,2)	158,3 (149,2; 167,4)
Площадь сосудов	224,3 (220,2; 228,4)	376,1* (364,6; 387,6)	430,4* (418,1; 442,7)	372,2* (361,8; 382,6)	334,9* (320,9; 348,9)	338,6 (328,1; 349,1)	351,4 (336,5; 368,3)	329,2* (320,2; 338,2)	273,3* (263,5; 283,1)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Число макрофагов, напротив, снижается до 8,6 (8,36; 8,84) тыс./мм³, однако их средние размеры увеличиваются. Вследствие альтерации в очаге раневого воспаления в этот срок снижается и число фибробластов – до 68,1 (66,2; 70,0) тыс./мм³ (таблица 5). Это сопровождается уменьшением их средних размеров. Одновременно происходит резкое угнетение их синтетической активности.

Таблица 5 – Количество клеток (тыс./мм³) в очаге раневого воспаления

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 1	Ме (25; 75)								
Лейкоциты	27,3 (25,5; 29,1)	108,9* (105,6; 112,2)	128,5* (125,4; 131,6)	119,6* (115,6; 123,6)	112,4* (110,3; 114,6)	104,1* (101,7; 106,5)	91,6* (89,5; 93,7)	64,3* (61,7; 66,9)	49,7* (46,8; 52,6)
Макрофаги	12,5 (12,1; 12,9)	8,6* (8,36; 8,84)	12,0* (10,75; 13,25)	14,37* (14,18; 14,56)	17,1* (16,89; 17,31)	19,2* (19,01; 19,39)	24,6* (24,33; 24,87)	30,3* (30,04; 30,56)	20,0* (19,73; 20,27)
Фибробласты	117,3 (115,6; 119,0)	68,1* (66,2; 70,0)	62,3* (60,4; 64,2)	67,8* (65,2; 70,4)	76,2* (74,6; 77,8)	108,7* (106,9; 110,5)	147,2* (144,3; 150,1)	140,6* (138,8; 142,4)	131,4* (130,1; 132,7)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

В этот же период достоверно снижается и митотическая активность клеток. Коллагеновые волокна в зоне воспалительного процесса толстые, набухшие, частично подвергнуты фрагментизации и лизису. Как следствие этого, наблюдается и значительное снижение содержания в очаге воспаления коллагена.

Эпидермоциты у краев раны утрачивают способность к дифференцировке и приобретают вертикальную анизоморфность. С периферии к ране происходит умеренная миграция клеток, стимулируемая в этот период наличием сгустка фибрина.

К 6 часам развития процесса область дефекта по-прежнему покрыта струпом. Отек краев раны увеличивается. Содержание жидкости в тканях достигает 84,7 (84,1; 85,3) % (таблица 4). В экссудате выявляется сеть фибрина.

Кровеносные сосуды, в основном капилляры и веноулы, гиперемированы, средняя площадь их поперечного сечения достигает 430,4 (418,1; 442,7) мкм² ($p < 0,05$), они переполнены кровью, а их количество возрастает до 261,3 (253,1; 269,5) мм² ($p < 0,05$) (таблица 4). Эндотелий капилляров непрерывен, имеет четкие границы. Из сосудов отмечается массовая миграция лейкоцитов.

Большая часть тучных клеток в области раны дегранулирована. На её периферии выявляются в основном молодые клетки, имеющие еще небольшие размеры, поэтому отмечается уменьшение числа тучных клеток до 3,7 (3,2; 4,1) тыс./мм³ ($p < 0,05$) и их размеров, а также повышение их СПД – до 0,67 (0,62; 0,72) ($p < 0,05$) (таблица 3).

Края раны инфильтрированы лейкоцитами, но плотность инфильтрата еще незначительная, клетки располагаются рыхло. Наружный его край не имеет четких границ. Часть лейкоцитов содержит фагоцитированные гранулы тучных клеток. Общее количество лейкоцитов достигает своего максимума – 128,5 (125,4; 131,6) тыс./мм³ ($p < 0,05$). Среди них продолжают доминировать нейтрофилы (таблица 5), одновременно возрастает доля мононуклеаров.

Вместе с тем в инфильтрате увеличивается количество макрофагов – до 12,0 (10,75; 13,25) тыс./мм³ ($p < 0,05$), что почти соответствует данному показателю в контроле (таблица 5).

Популяция фибробластов в зоне раневого воспаления продолжает уменьшаться, достигая наименьших значений – 62,3 (60,4; 64,3) тыс./мм³ ($p < 0,05$); одновременно снижаются и средние размеры этих клеток. Их синтетическая функция, как и в предыдущий срок, еще низкая, что предопределяет низкое содержание коллагена в зоне регенерата.

Эпителий по краю раны утолщается, образуя выраженные валики, как вследствие увеличения размеров эпидермоцитов, так и вследствие расширения межклеточных пространств, однако свою структуру он сохраняет.

К 12 часам эксперимента раневой дефект по-прежнему покрыт струпом. В ране выявляются грубые тяжи фибрина, в которых содержится большое количество клеток крови. Отек тканей в парараневой зоне нарастает за счет максимального содержания в них жидкости – 84,9 (84,2; 85,6) % (таблица 4). У краев раны выявляются единичные кровеносные сосуды. На периферии зоны воспаления отмечается стойкое венозное полнокровие. Число кровеносных сосудов достигает 372,6 (366,3; 378,9) мм² ($p < 0,05$), а их площадь – 372,2 (361,8; 382,6) мкм² ($p < 0,0$) (таблица 4).

Сохранившиеся тучные клетки выявляются на значительном удалении от краев раны. Количество их наименьшее – 3,3 (3,0; 3,6) тыс./мм³, но продолжают уменьшаться их средние размеры. Это указывает на продолжающуюся миграцию тучных клеток с периферии в зону альтерации и в меньшей степени – на восстановление их популяции за счет митоза. СПД в этот период составляет 0,8 (0,77; 0,83) ($p < 0,05$), достигая максимальных значений.

Инфильтрация тканей возрастает. Она в основном обусловлена лейкоцитами, количество которых в этот период составляет 119,6 (115,6; 123,6) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 5). Число нейтрофилов в очаге раневого воспаления снижается до 57,2 (55,8; 60,1) тыс./мм³. Среди лейкоцитов уже доминируют мононуклеары (рисунок 3).

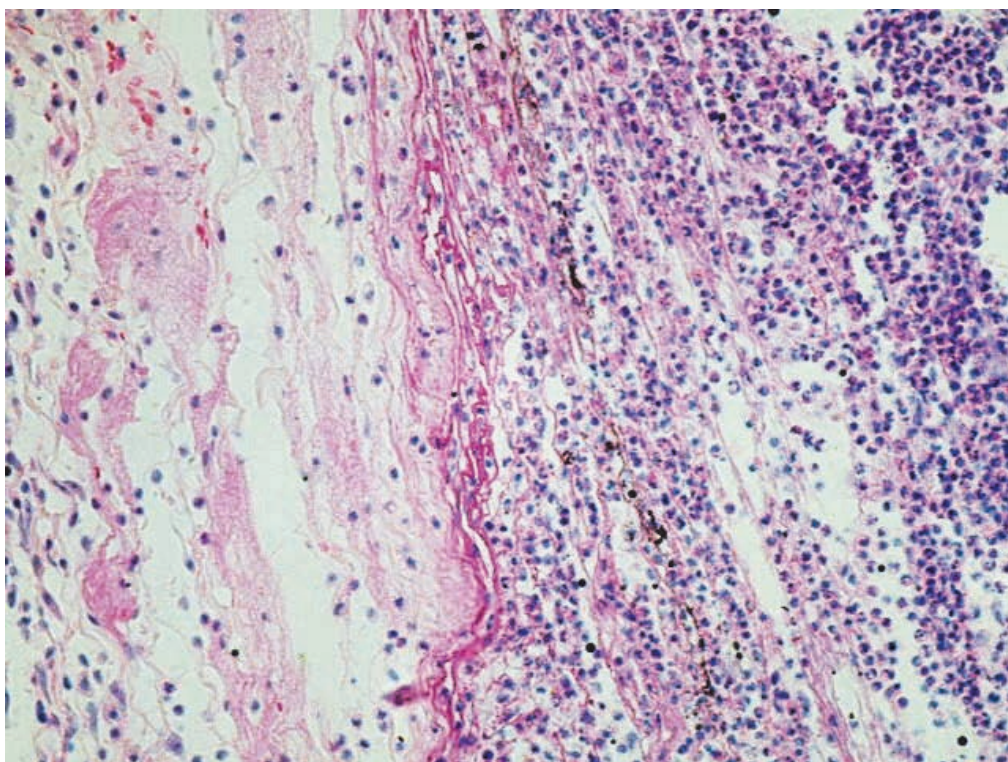


Рисунок 3 – Лейкоцитарный инфильтрат к 12 часам раневого воспаления.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

На периферии инфильтрата наблюдается скопление макрофагов. В сравнении с предыдущим сроком, значимо возрастает их фагоцитарная активность. В цитоплазме этих клеток выявляются как фагоцитированные

гранулы тучных клеток, так и фрагменты клеток крови. Незначительная их часть достигает краев раневого дефекта. Они имеют крупные размеры и слабо вакуолизированную цитоплазму. Общее количество этой популяции клеток составляет 14,37 (14,18; 14,56) тыс./мм³ ($p < 0,05$).

Фибробласты, как и в предыдущий срок, располагаются преимущественно на периферии раны. Количество их продолжает увеличиваться и составляет 67,8 (65,2; 70,4) тыс./мм³ ($p < 0,05$), однако размеры клеток продолжают уменьшаться. На периферии раны в них отмечаются единичные митозы. Вследствие продолжающегося распада и лизиса старых коллагеновых волокон содержание коллагена в зоне воспаления также снижается.

По краям раны отмечаются скопления эпидермоцитов (в большей мере крупных клеток), образующих хорошо обозначенные валики. Структура эпидермиса не нарушена. На периферии раны в эпителиоцитах отмечается значительное количество митозов.

К 1-м суткам рана по-прежнему покрыта струпом, отек парараневых структур незначительно снижается, так же, как и содержание в них жидкости, которое составляет 83,3 (83,0; 83,6) % (таблица 4). Число кровеносных сосудов достигает 333,2 (322,9; 343,5) мм² ($p < 0,05$), и их размеры продолжают уменьшаться. Полнокровие в этот срок сохраняют только капилляры, поэтому средняя площадь сосудов снижается до 334,9 (320,9; 348,9) мкм² ($p < 0,05$).

Количество тучных клеток также незначительно возрастает до 4,2 (4,0; 4,4) тыс./мм³ ($p < 0,05$), и они преимущественно располагаются у наружного края инфильтрата. Размеры их продолжают снижаться за счет миграции в очаг воспаления молодых клеток с периферии. СПД этой популяции клеток незначительно снижается до 0,76 (0,73; 0,79).

В области краев раны отмечается интенсивная лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация. Количество лейкоцитов в ране достигает 112,4 (110,3; 114,6) тыс./мм³, но среди клеток инфильтрата преобладают мононуклеары. В инфильтрате достоверно увеличивается число макрофагов,

одновременно возрастают их средние размеры и фагоцитарная активность. Количество этих клеток достигает 17,1 (16,89; 17,31) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 5).

На периферии раны наблюдается скопление фибробластов. Число их в ране продолжает увеличиваться и достигает 76,2 (74,6; 77,8) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 5). Незначительная их часть представлена фиброцитами, имеющими уплощенную форму и располагающимися преимущественно у краёв раны.

Размеры фиброцитов увеличиваются, одновременно существенно возрастает и базофилия цитоплазмы. Повышается митотическая активность этих клеток. Новообразованные коллагеновые волокна в зоне раневого воспаления представлены ещё незначительно.

Эпителиальный регенерат постепенно наползает на поверхность раны. Мигрирующие эпителиоциты имеют большие размеры и умеренно базофильную цитоплазму. На их базальной поверхности отмечаются десмосомы, посредством которых эпителиоциты прикрепляются к сгустку фибрина.

На 2-е сутки отек тканей несколько уменьшается, а содержание жидкости в них достигает 77,5 (76,9; 78,1) % ($p < 0,05$) (таблица 3).

С периферии в парараневую зону начинают вращать кровеносные сосуды. Эндотелий их непрерывен. Цитоплазма клеток базофильная, ядра крупные, светлые и выбухают в просвет сосудов.

Тучные клетки в области раны располагаются относительно равномерно. Их количество в этот период значительно возрастает – до 14,0 (13,7; 14,3) тыс./мм³, превышая значения в контроле более чем в 1,5 раза (таблица 3). Увеличиваются и средние размеры этих клеток. Наряду с восстановлением пула тучных клеток отмечается и повышение их функциональной активности. Показатель дегрануляции лаброцитов составляет 0,67 (0,64; 0,7).

Из расширенных венул наблюдается слабая миграция лейкоцитов. Их количество в ране продолжает снижаться – до 104,1 (101,7; 106,5) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 5), так как большая часть их уже разрушена и фагоцитирована макрофагами. Большую часть лейкоцитов составляют мононуклеары, количество которых достигает 74,3 (73,0; 75,2) тыс./мм³. Количество макрофагов в этот

период несколько увеличивается ($p < 0,05$) и составляет 19,2 (19,01; 19,39) тыс./мм³ (таблица 5).

Продолжается процесс накопления фибробластов в области раны, количество которых достигает 108,7 (105,6; 109,5) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 5). В основном они располагаются ещё на периферии парараневой зоны. Часть их принимает веретеновидную форму и ориентируется параллельно краю раны.

Число пролиферирующих фибробластов, в сравнении с предыдущим сроком, увеличивается почти в 1,5 раза ($p < 0,05$). Повышается и их секреторная активность, о чем свидетельствует усиление базофилии цитоплазмы.

Между фибробластами выявляются тонкие коллагеновые волокна. Располагаются они относительно свободно, имеют извитую структуру. Вследствие появления волокон отмечается незначительная тенденция увеличения количества коллагена в раневом регенерате.

Эпителий увеличивается по площади и продолжает наползать на раневую поверхность. В зоне миграции отмечается высокая митотическая активность эпителиоцитов, которые ещё сохраняют крупные размеры и базофильную цитоплазму. Дифференцировка клеток на слои не завершена.

На 3-и сутки отек тканей вокруг раны продолжает уменьшаться, края струпа приподняты, но центральная его часть ещё плотно прилежит к поверхности раны. Количество жидкости в регенерате составляет 74,9 (72,0; 77,8) %, но ещё значительно превышает его значение в контроле ($p < 0,05$).

Количество (228,5 (218,3; 238,2) мм²) и площадь (351,4 (336,5; 368,3) мкм²) сосудов в зоне регенерата, хоть и уменьшаются, но сохраняются на уровне значений в предыдущем сроке эксперимента (таблица 4). Миграции клеток крови из сосудов в зону повреждения не отмечается.

Основная масса тучных клеток располагается на периферии зоны раневого воспаления, и их количество составляет 22,7 (21,9; 23,5) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 3). Небольшие их скопления отмечаются вокруг новообразованных сосудов. Функциональная активность этих клеток сохраняется еще достаточно высокой, а их СПД достигает 0,5 (0,46; 0,54), снижаясь ($p < 0,05$) почти на 30 %.

Миграции клеток из сосудов практически не наблюдается. Общее число лейкоцитов, достигшее 91,6 (88,3; 93,4) тыс./мм³ (таблица 5), и их отдельных форм в области раны продолжает уменьшаться ($p < 0,05$) более чем на 10 %. У краёв раны встречаются лишь единичные лейкоциты. Размеры нейтрофилов и моноцитов, в сравнении с предыдущим сроком, также уменьшаются.

Макрофаги в очаге воспаления располагаются достаточно равномерно, образуя небольшие скопления возле разрушенных тучных клеток, очагов микрокровоизлияний и краев раны.

Популяция макрофагов продолжает увеличиваться ($p < 0,05$), по сравнению с предыдущим сроком, и достигает 24,6 (24,33; 24,87) тыс./мм³ (таблица 5). Фагоцитарная активность клеток по-прежнему остается высокой.

Большая часть фибробластов, как и в предыдущие сроки наблюдения, расположена на периферии раны. Клетки у свободного края дефекта принимают четко выраженную ориентацию, но расположены достаточно рыхло (рисунок 4). Их число (147,2 (144,3; 150,1) тыс./мм³) и размеры достигают максимальных значений ($p < 0,05$) (таблица 5). Цитоплазма клеток умеренно базофильная.

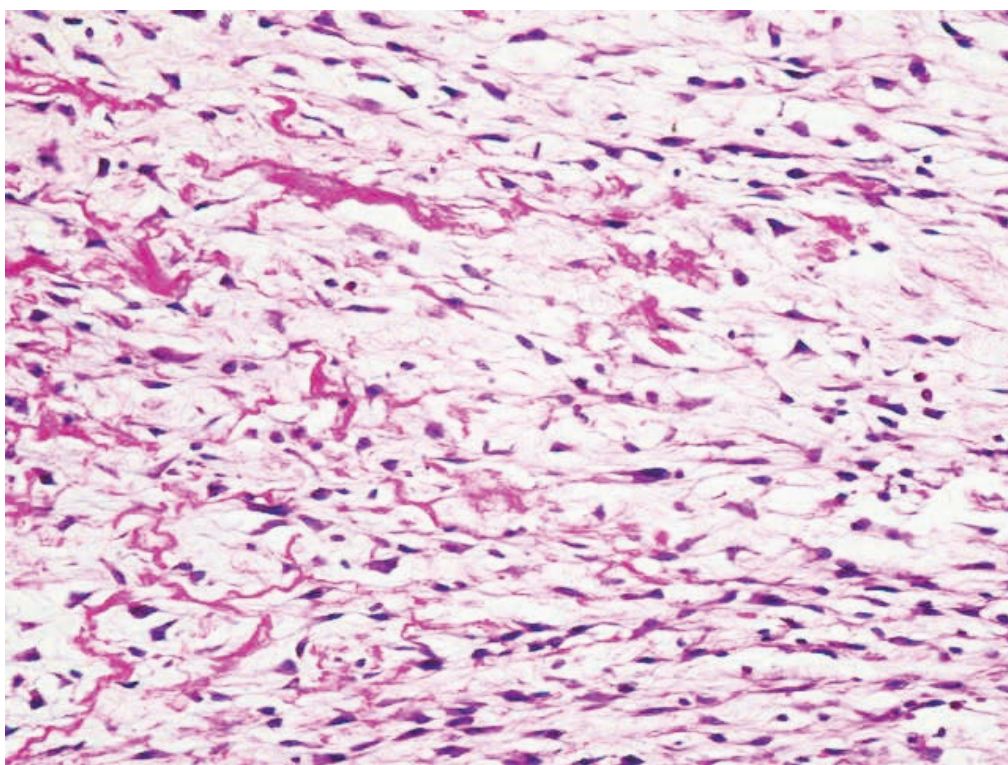


Рисунок 4 – Реакция фибробластов и фрагменты коллагеновых волокон на 3-и сутки раневого воспаления. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

Сохраняется высокая митотическая активность фибробластов. В области раны выявляется незначительное количество тонких коллагеновых волокон, а содержание коллагена в ней незначительно увеличивается.

Миграция эпителиоцитов на раневую поверхность продолжается. Край наползающего эпителиального пласта утолщен, клетки крупные, отмечается тенденция дифференцировки эпителия на слои. Доля эпителизированной раневой поверхности составляет всего 29,6 (28,1; 31,1) %.

К исходу 5-х суток отек тканей вокруг раны продолжает снижаться, и количество жидкости в них составляет 73,4 (72,8; 74,0) %. Края струпа неплотно прилежат к поверхности раны.

Число сосудов в зоне регенерата значимо, по сравнению с предыдущим сроком, уменьшается ($p < 0,05$) до 170,4 (157,9; 186,5) мм², а их площадь снижается менее значительно – до 329,2 (320,2; 338,2) мкм² ($p < 0,05$).

Число тучных клеток в ране возрастает ($p < 0,05$) до 24,3 (23,9; 24,7) тыс./мм³, достигая максимальных значений. Одновременно увеличиваются и их размеры. Клетки в основном располагаются на значительном удалении от краев раны. Среди них доминируют клетки средних и больших размеров. Эти изменения в пуле тучных клеток указывают на старение их популяции. Однако их функциональная активность сохраняется еще высокой, а коэффициент дегрануляции в этот период составляет 0,47 (0,43; 0,51).

Содержание лейкоцитов в ране невелико, и они располагаются в основном диффузно, а их количество, уменьшаясь почти в 1,5 раза ($p < 0,05$), достигает 64,3 (61,7; 66,9) тыс./мм³. Число макрофагов в зоне раневого воспаления достоверно увеличивается ($p < 0,05$) до 30,3 (30,04; 30,56) тыс./мм³, достигая максимальных значений (таблица 5).

Образованная молодая грануляционная ткань частично заполняет область дефекта. По её краю располагается небольшое количество фибробластов. Число их (140,6 (138,8; 142,4) тыс./мм³) ($p < 0,05$) и размеры в этот срок значительно уменьшаются (таблица 5). Между ними располагаются тонкие цитоплазматические тяжи, соединяющие клетки друг с другом, образуя так

называемый «фибробластический синцитий». Со дна раны в него вертикально начинают вращать новообразованные мелкие кровеносные сосуды. Число митозов в фибробластах начинает снижаться, тогда как содержание коллагена в грануляционной ткани увеличивается.

Эпидермальный пласт клеток продолжает наплзать на грануляционную ткань, но миграция эпителиоцитов, в сравнении с предыдущим сроком, замедляется. Край эпидермиса истончается и приобретает вид клина. Он подрастает под струп, отслаивая последний от грануляционной ткани. Одновременно отмечается активная дифференцировка эпителиальных клеток, которые ещё имеют крупные размеры и базофильную цитоплазму. Площадь раневого дефекта, покрытая эпителием, составляет менее половины его общей площади – 48,3 (47,1; 49,5) %.

На 7-е сутки эксперимента вся поверхность раны освобождена от струпа. Гидратация тканей раны за истекшие 2 суток снижается незначительно и по своим значениям чуть выше, чем в контроле.

Количество (158,3 (149,2; 167,4) мм²) и площадь сосудов (273,3 (263,5; 283,1) мкм²), хоть и существенно снижаются, но имеют достаточно большие значения, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) (таблица 4).

Количество тучных клеток в этот срок значимо ($p < 0,05$) снижается до 21,8 (21,1; 22,5) тыс./мм³, но их размеры, хоть и, в сравнении с предыдущим сроком, продолжают уменьшаться и достигают в этой группе минимальных значений в ранний посттравматический период раневого воспаления, ещё значительно больше, чем в контроле.

Располагаются тучные клетки в основном за пределами новообразованной грануляционной ткани, а их СПД составляет 0,38 (0,33; 0,43) ($p > 0,05$).

Количество лейкоцитов и макрофагов в области регенерата продолжает снижаться до 49,7 (46,8; 52,6) и 20,0 (19,73; 20,27) тыс./мм³ ($p < 0,05$) соответственно (таблица 5). Они локализуются преимущественно на периферии раны, за пределами зоны формирования рубца.

Грануляционная ткань заполняет дефект. Она состоит из коллагеновых волокон, не имеющих определенной ориентации, большого количества разнокалиберных сосудов и клеточных элементов (рисунок 5).

В отличие от предыдущего срока, отмечается «сборка» коллагеновых волокон в пучки. Между волокнами и их пучками располагаются как фибробласты, так и фиброциты. Часть из них имеют еще высокую синтетическую активность. Их количество (131,4 (130,1; 132,7) тыс./мм³) и размеры продолжают уменьшаться ($p < 0,05$), но базофилия цитоплазмы сохраняется на прежнем уровне (таблица 5).

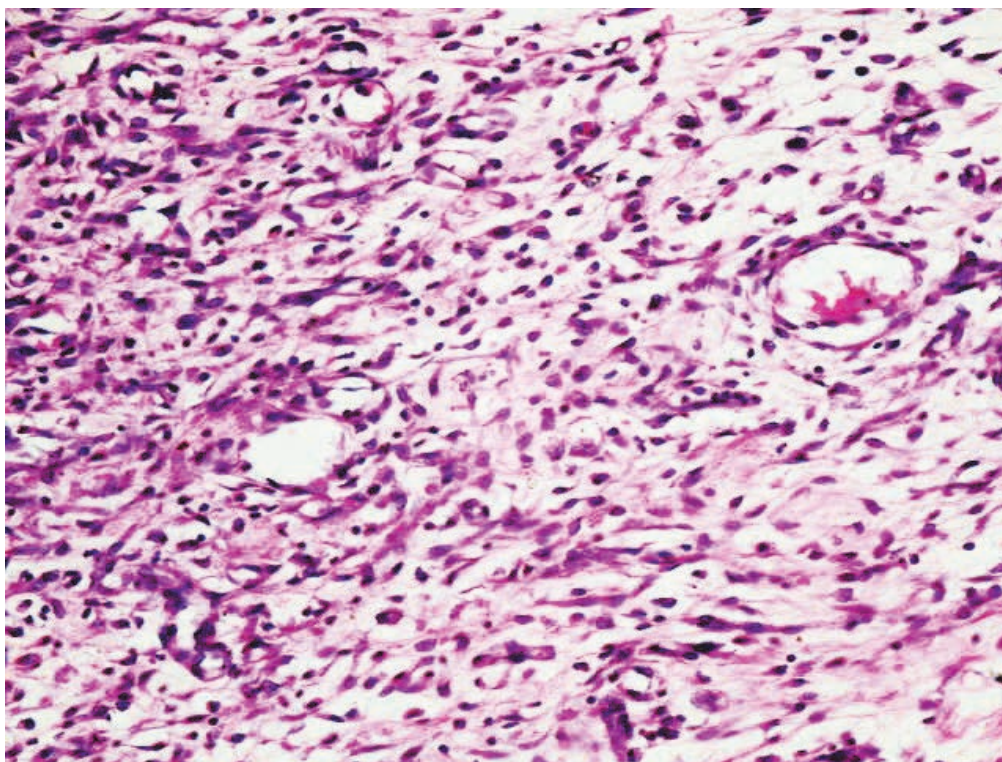


Рисунок 5 – Грануляционная ткань на 7-е сутки раневого воспаления.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

Появление коллагеновых волокон и образование из них пучков соединительнотканых волокон существенно отражается на увеличивающемся содержании коллагена и фиброархитектонике формирующегося рубца кожи.

Эпителиальный пласт клеток покрывает почти всю поверхность грануляционной ткани. Он значительно толще, чем выраженность эпидермиса у интактных животных, так как эпидермоциты еще сохраняют крупные размеры. Дифференцировка его на слои не завершена.

На 15-е сутки эксперимента сформирован уже выраженный соединительнотканый рубец. Содержание воды в грануляционной ткани рубца снижается, но его гидратация (72,5 (71,6; 73,4) %) еще превышает данный показатель у интактных животных (таблица 6).

Таблица 6 – Относительный объем клеток, волокон, сосудов и содержание жидкости в рубце кожи (%)

Показатель	Сроки			
	15 суток	30 суток	60 суток	180 суток
Группа 1	Me (25; 75)			
Клетки	26,8 (25,4; 28,2)	22,5* (20,3; 24,7)	20,7 (19,4; 22,0)	17,8* (17,1; 18,5)
Волокна	51,8 (50,3; 53,3)	68,3* (67,9; 68,7)	70,7 (68,6; 72,8)	71,7 (70,3; 73,1)
Сосуды	21,4 (20,1; 22,7)	9,2* (8,5; 9,9)	8,6 (7,8; 9,4)	9,5 (8,6; 10,4)
Жидкость	72,5 (71,6; 73,4)	71,2 (70,3; 72,1)	70,7 (68,8; 72,6)	70,1 (68,2; 72,0)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).				

В грануляционной ткани отмечается регресс кровеносных сосудов, а их относительный объем составляет 21,4 (20,1; 24,3) %. Изменение васкуляризации происходит и за счет значительной их облитерации. Средняя площадь их поперечного сечения – 142,7 (140,4; 149,2) мкм² ($p < 0,05$). Небольшие размеры сосудов указывают на то, что бо́льшая часть их в грануляционной ткани представлена капиллярами.

Относительный объем клеток (лейкоцитов, макрофагов, тучных клеток и фибробластов) в грануляционной ткани также уменьшается и составляет 26,8 (25,4; 27,9) % (таблица 6).

Сохранившиеся в грануляционной ткани фибробласты приобретают веретеновидную форму. Клеточные элементы (фибробласты и макрофаги) в молодом сформированном рубце располагаются между толстых пучков коллагеновых волокон, не имеющих строгой ориентации. Относительный объем волокон в рубце достигает 51,8 (50,3; 53,3) %. Содержание коллагена в нем (таблица 7) повышается до 20,1 (19,3; 20,9) усл. ед.

Прочность и упругость формирующегося рубца составляют 287,0 (277,5; 296,5) и 23,7 (22,5; 24,9) г соответственно (таблица 7).

Таблица 7 – Содержание коллагена (усл. ед.) и биомеханические характеристики рубца кожи (г)

Показатель	Сроки			
	15 суток	30 суток	60 суток	180 суток
Группа 1	Me (25; 75)			
Коллаген	20,1 (19,3; 20,9)	26,7* (25,4; 28,0)	30,4* (29,3; 31,5)	34,8* (33,6; 36,1)
Прочность	287,0 (277,5; 296,5)	305,8* (303,1; 307,5)	316,2* (313,2; 319,2)	334,6* (332,9; 336,3)
Упругость	23,7 (22,5; 24,9)	25,3 (23,7; 26,9)	29,8* (28,7; 30,9)	37,9* (36,9; 39,2)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).				

Толщина формирующегося эпидермиса постепенно снижается (рисунок 6), и в нём довольно чётко определяется слоистость, характерная для кожи интактных животных. Одновременно отмечается кератинизация клеток эпидермиса.

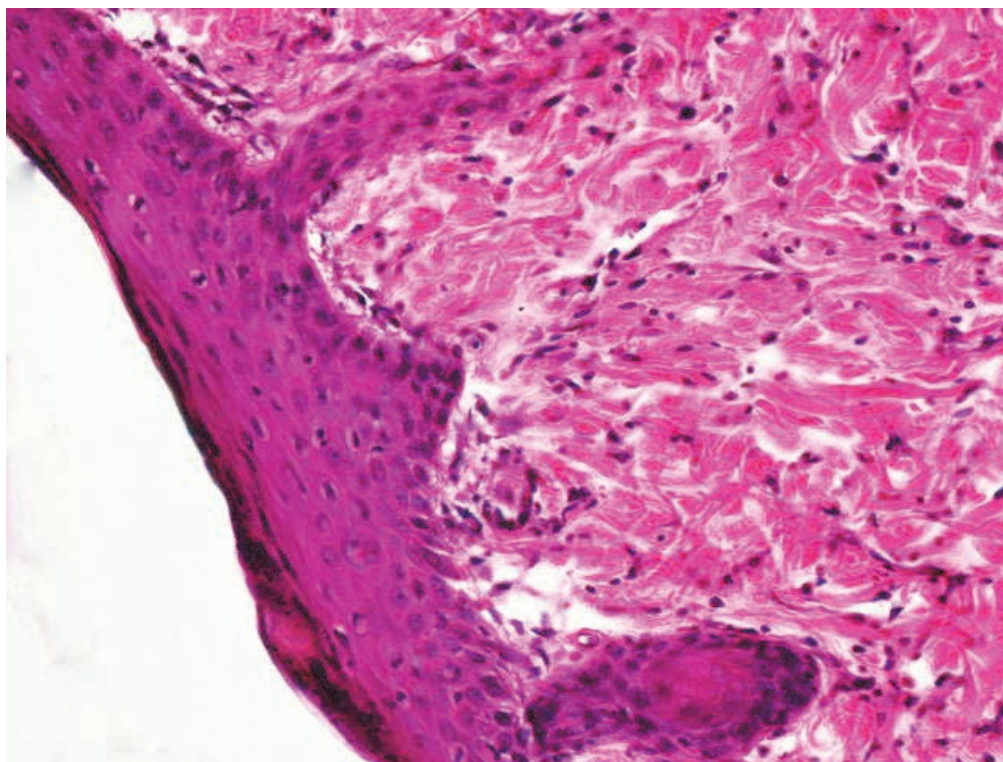


Рисунок 6 – Дифференцировка слоёв эпителия и грануляционная ткань на 15-е сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 150$

На 30-е сутки формирующийся дермальный рубец незначительно выступает над поверхностью интактной кожи и имеет ярко-розовый оттенок. Содержание жидкости в нём незначительно снижается, по сравнению с предыдущим сроком, составляет 71,2 (70,3; 72,1) % и достигает значений интактной кожи. Также в рубце почти в 2,5 раза – до 9,2 (8,5; 10,3) % – уменьшается ($p < 0,05$) количество кровеносных сосудов, а кроме того, снижается их калибр (таблица 6).

Грануляционная ткань, находящаяся под слоем эпидермиса, представлена более тонкими коллагеновыми волокнами, не имеющими определенной ориентации. В более глубоких отделах – ретикулярном слое – коллагеновые волокна толстые, в основном входят в состав пучков, также еще не имеющих определенной фиброархитектоники. Количество волокон в эпидермисе, по сравнению с предыдущим сроком, увеличивается ($p < 0,05$) более чем на 30 % и составляет 68,3 (67,9; 70,3) % (таблица 6).

Клеточные элементы в формирующемся рубце представлены всеми видами клеток соединительной ткани. В сравнении с предыдущим сроком, их число уменьшилось ($p < 0,05$) почти на 20 % и составило 22,5 (20,3; 26,4) % (таблица 6).

Несмотря на это, содержание коллагена в рубце кожи увеличивается ($p < 0,05$) до 26,7 (25,4; 27,1) усл. ед., что, по-видимому, обусловлено снижением объема клеточных элементов, уменьшением количества сосудов и их калибра и снижением уровня гидратации тканей (таблицы 6, 7).

Дифференцировка эпителия на слои завершена, но еще сохраняется большая высота сосочков.

Ранотензиометрия показала (таблица 7), что формирующийся к 30-м суткам эксперимента рубец имеет, по сравнению с предыдущим сроком, почти на 20 % большую прочность (305,8 (303,1; 307,5) г) и упругость (25,3 (23,7; 26,9) г).

На 60-е сутки формирующийся рубец в 7 случаях из 10 не выступает над поверхностью интактной кожи и имеет розоватый оттенок.

Содержание жидкости в нём и относительный объём сосудов незначительно уменьшаются, соответственно, до 70,7 (68,8; 72,6) и 8,6 (7,8; 9,4) %, по сравнению с предыдущим сроком (таблица 6).

Пучки толстых коллагеновых волокон ориентированы преимущественно параллельно друг другу и поверхности эпидермиса. Значительно меньше часть тонких коллагеновых волокон и без определенной ориентации. Вдоль пучков коллагеновых волокон располагаются молодые функционально активные фибробласты, имеющие веретеновидную форму (рисунок 7).

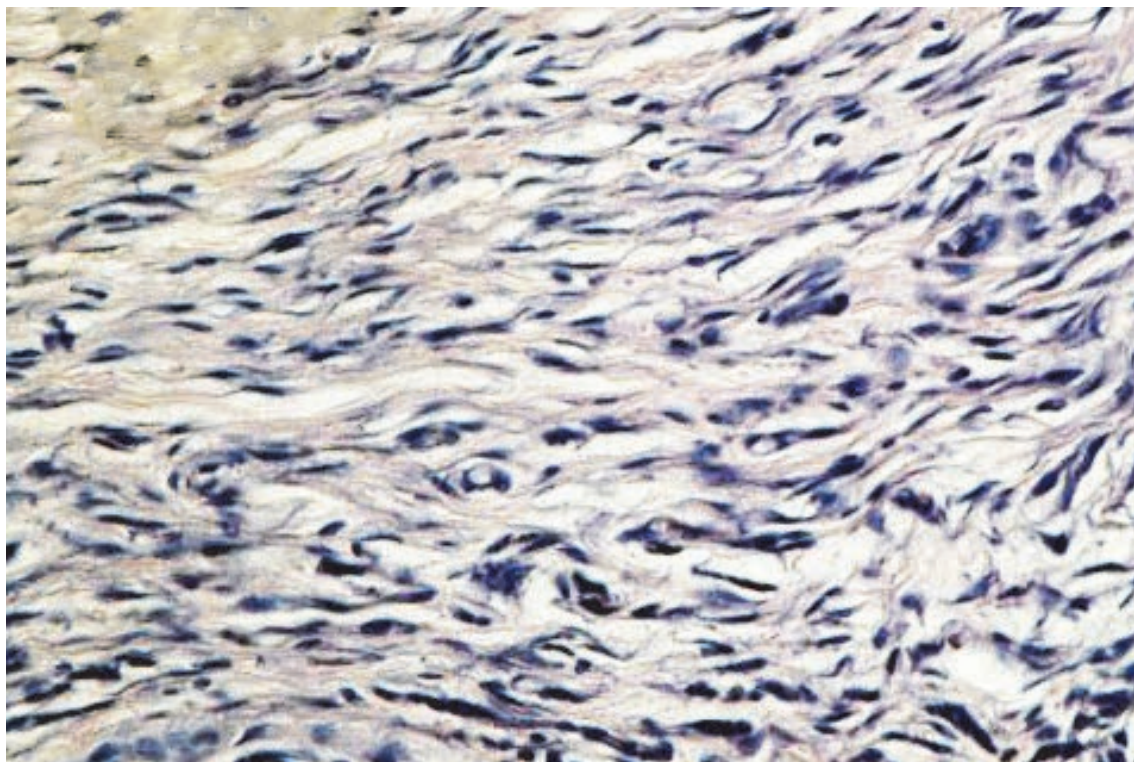


Рисунок 7 – Рубец кожи на 60-е сутки. Окраска по Ван-Гизону. Ув. $\times 150$

В рубце кожи к 60-м суткам существенно изменяется и соотношение относительных объемов основных компонентов соединительной ткани. Доля клеточных элементов в нём в этот срок незначительно уменьшается до 20,7 (19,4; 22,0) % и представлена в основном фибробластами и значительно меньшим количеством лейкоцитов, макрофагов и тучных клеток (таблица 6).

Относительный объем волокон в рубце незначительно возрастает до 70,7 (68,6; 72,8) % (таблица 6). Тем не менее, содержание коллагена в ней достоверно ($p < 0,05$) возрастает до 30,4 (29,3; 30,7) усл. ед. (таблица 7). Однако его количество не достигает уровня данного показателя у интактных животных.

По мере структурной реорганизации рубца кожи существенно изменяются и его биомеханические характеристики. Выявлено, что его прочность и упругость достоверно возрастает ($p < 0,05$), по сравнению с предыдущим сроком, достигая 316,2 (313,2; 318,7) и 29,8 (28,7; 30,9) г соответственно (таблица 7).

Эпидермис, покрывающий рубец, представлен всеми слоями, которые имеют четкие границы и свои характерные морфологические признаки.

К концу эксперимента (180-е сутки) рубец стал значительно бледнее и мягче, а в 4 случаях из 10 рубец выступал над поверхностью интактной кожи. Трансформация и ремоделирование соединительной ткани рубца кожи привели к тому, что только в 60 % наблюдений был сформирован рубец нормотрофического типа. Содержание в нём жидкости хоть незначительно уменьшилось, но практически не отличается от такового в предыдущий срок.

Наряду с этим, относительные объемы в нём клеток, волокон и сосудов не имеют значимых различий, по сравнению с 60-ми сутками эксперимента. Фиброархитектоника пучков коллагеновых волокон приобрела упорядоченный характер, а их относительный объем составил 71,7 (70,3; 73,1) %. Клеточных элементов в сформированном рубце стало меньше ($p < 0,05$), чем в предыдущий срок, а их относительный объем достиг 17,8 (17,1; 18,5) % (таблица 6).

Кроме того, в рубце отмечается и относительно большое количество сосудов – 9,5 (8,6; 10,4) % (таблица 6).

Всё это обеспечивает и достоверный прирост содержания в дермальном рубце коллагена и повышение его биомеханических свойств. Так, количество коллагена в нем (34,8 (33,5; 36,1) %), по сравнению с предыдущим сроком, возрастает ($p < 0,05$) почти на 15 %, а его механические свойства (прочность и упругость) улучшились в 1,1 и в 1,26 раза ($p < 0,05$), достигнув максимальных значений – 334,6 (332,9; 336,3) и 37,9 (36,9; 38,9) г соответственно (таблица 7).

Таким образом, результаты этого фрагмента исследования показали, что раневое воспаление и формирование рубца кожи представляет собой сложный многокомпонентный процесс, который протекает по общебиологическим закономерностям, где четко проявляется его фазность развития (лейкоцитарная,

макрофагальная и фибробластическая фазы), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований (Чернух А. М., 1979; Кузин М. А., Костюченко Б. М., 1981; Шехтер Б. А., 1990; Лебединский В. Ю., Буланкина И. А., 2008; Озерская О. С., 2007).

Следует отметить, что завершение формирования рубца кожи в контрольной группе только в 60 % наблюдений заканчивается образованием дермального рубца нормотрофического типа.

Всё это инициирует необходимость поиска средств и методов оптимизации репаративного процесса в коже и улучшения морфологических и клинических характеристик её формирующегося рубца.

ГЛАВА 4 ИЗМЕНЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЕЁ РАНЫ, ПРОХОДЯЩЕЕ НА ФОНЕ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОЛАКТИНА

4.1 Динамика изменения пролактина и кортикостерона

Изучение эндокринного статуса у животных данной группы показало, что изменение содержания гормона, как и в контроле, имеет те же закономерности. Различие только в том, что к базовому уровню гормона пролактина в крови экспериментальных животных (контрольному) добавляется уровень гормона, вводимого в виде инъекций (таблица 8).

Таблица 8 – Содержание кортикостерона и пролактина в плазме крови (нмоль/л)

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 2	Me (25; 75)								
Кортикостерон	34,2 (32,3; 36,1)	52,4* (50,6; 53,2)	57,5 (57,1; 57,9)	72,3* (71,5; 73,2)	39,2* (38,6; 39,8)	38,3 (37,8; 38,9)	38,1 (37,3; 36,9)	39,0 (37,8; 40,2)	36,2 (35,4; 37,0)
Пролактин	22,4 (20,3; 24,5)	165,1* (164,8; 165,6)	183,8* (182,8; 184,8)	145,4* (145,1; 145,7)	129,3* (128,8; 129,8)	122,1 (121,9; 122,1)	93,6* (93,1; 94,1)	51,7* (51,1; 52,3)	44,5* (44,1; 44,9)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Так, в срок до 6 часов отмечается подъем уровня пролактина в плазме крови, достигающего в этот срок максимальных значений – 183,8 (182,8; 184,8) нмоль/л – и превышающего данный показатель в контроле в 8,2 раза ($p < 0,05$). В последующие сроки, до 7 суток включительно, уровень пролактина литически снижается до 44,5 (44,1; 44,9) нмоль/л, однако его содержание в плазме крови превышает его базовый уровень у контрольных животных почти в 2 раза.

Одновременно с изменением уровня пролактина в периферической крови увеличивается содержание в ней и кортикостерона, достигающее своих максимальных значений – 72,3 (71,5; 73,2) нмоль/л к 12 часам эксперимента. В последующем его уровень в плазме крови снижается до 36,2 (35,4; 37,0) нмоль/л (7 суток) и не имеет отличий от аналогичного показателя в контрольной группе.

4.2 Динамика воспалительно-репаративного процесса в ране при внутримышечном введении гормона

Через 2 часа после нанесения раны область дефекта заполнена сгустком фибрина и полностью покрыта струпом.

Сосудистая реакция при раневом воспалении затрагивает прежде всего терминальные отделы сосудистого русла – артериолы, капилляры и венулы.

Количество полнокровных сосудов после нанесения травмы увеличивается (рисунок 8). Часть сосудов разрушена.

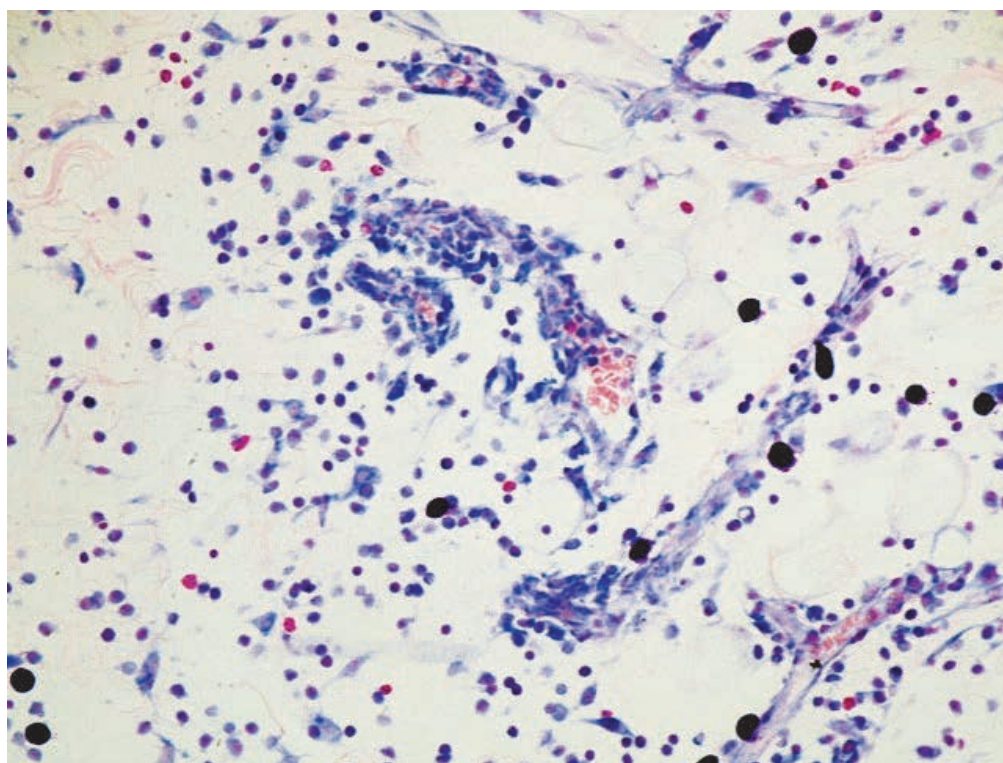


Рисунок 8 – Реакция тучных клеток парараневой зоны (2 часа).

Окраска азур-2-эозином. Ув. $\times 150$

Одновременно отмечается изменение калибра и площади тучных клеток. Если у интактных животных площадь их поперечного сечения составляет 224,3 (217,5; 226,8) мкм² ($p < 0,05$), то через 2 часа от начала эксперимента данный показатель возрастает в 1,85 раза и составляет 415,1 (409,6; 421,5) мкм². Количество же сосудов возрастает почти в 6,5 раз и достигает 169,3 (162,4; 181,6) мм² (таблица 9).

Таблица 9 – Количество (мм²), площадь (мкм²) сосудов и содержание жидкости (%) в очаге раневого воспаления

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 2	Me (25; 75)								
Жидкость	69,2 (68,8; 69,6)	80,1* (78,3; 82,9)	79,3 (78,0; 80,6)	76,0 (75,2; 76,8)	74,5 (74,1; 74,9)	71,3 (70,5; 72,1)	71,0 (69,6; 71,4)	70,0 (69,1; 70,9)	69,7 (69,1; 70,3)
Сосуды	50,4 (47,2; 52,9)	169,3* (162,4; 181,6)	207,4 (198,4; 215,7)	347,8* (339,6; 355,2)	166,2* (160,3; 177,8)	223,8* (219,5; 230,2)	237,6 (228,3; 242,5)	158,9* (147,4; 165,9)	153,5 (142,1; 172,6)
Площадь сосудов	224,3 (217,5; 226,8)	415,1* (409,6; 421,5)	455,6* (447,2; 463,8)	420,3 (414,2; 428,7)	304,8* (293,5; 311,7)	356,8* (347,8; 565,3)	377,4 (360,2; 381,5)	273,6* (262,4; 285,7)	256,2 (241,4; 273,5)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Дилятация сосудов сопровождается повышением проницаемости их стенки и быстро нарастающим отеком тканей.

Количество жидкости в них увеличивается до 80,1 (78,3; 82,9) %, что значимо ($p < 0,05$) больше, чем в контроле.

В это время в парараневой зоне отмечаются набухание, дегрануляция и частичный распад тучных клеток, что, вероятно, и обуславливает проявление сосудистой реакции (таблица 10).

Количество тучных клеток в зоне раневого дефекта уменьшается, по сравнению с контролем, в 1,5 раза и составляет 5,5 (5,1; 5,9) тыс./мм³, а их СПД увеличивается более чем в 5 раз и достигает 0,53 (0,5; 0,56).

Таблица 10 – Количество (тыс./мм³) и СПД тучных клеток в очаге раневого воспаления

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 2	Ме (25; 75)								
Кол-во тучных клеток	8,2 (7,5; 8,9)	5,5* (5,1; 5,9)	5,3 (5,0; 5,6)	5,7* (5,1; 6,3)	6,9* (6,2; 7,6)	15,7* (14,9; 16,5)	23,5* (22,8; 24,2)	22,1* (21,8; 22,4)	19,6* (18,9; 20,3)
СПД	0,1 (0,08; 0,12)	0,53* (0,5; 0,56)	0,54 (0,51; 0,57)	0,51 (0,46; 0,56)	0,42* (0,39; 0,45)	0,36* (0,31; 0,41)	0,36 (0,32; 0,4)	0,31* (0,28; 0,34)	0,29 (0,25; 0,33)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Через стенку сосудов в паравазальные ткани не только быстро поступают жидкость, белки плазмы крови, но и мигрируют нейтрофилы и мононуклеары (таблица 11). Поступающие в рану лейкоциты инфильтрируют её края. Общее их количество в этот срок увеличивается, по сравнению с контролем, в 4,85 раза и составляет 132,4 (129,9; 134,9) тыс./мм³.

Одновременно с этим в области раны снижается количество макрофагов и фибробластов. Так, число макрофагов уменьшается ($p < 0,05$), по сравнению с контролем, в 1,3 раза – до 9,6 (9,4; 9,8) тыс./мм³, но средние их размеры возрастают. Количество фибробластов также снижается ($p < 0,05$) в 1,6 раза и составляет 72,1 (70,7; 73,5) тыс./мм³. Клетки становятся мельче, снижается базофилия цитоплазмы. Митозы в фибробластах отсутствуют (таблица 11).

Таблица 11 – Количество клеток (тыс./мм³) в очаге раневого воспаления

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 2	Me (25; 75)								
Лейкоциты	27,3 (25,9; 28,4)	132,4* (129,9; 134,9)	161,5* (159,6; 163,4)	143,3* (140,1; 146,5)	137,4* (133,8; 141,0)	121,6* (119,1; 124,1)	104,6* (101,4; 107,8)	83,7* (81,3; 86,1)	69,3* (66,7; 71,9)
Макрофаги	12,5	9,6* (9,4; 9,8)	13,4 (13,2; 13,6)	16,2* (16,0; 16,4)	17,9 (17,8; 18,0)	22,3* (22,0; 22,6)	28,3* (28,0; 28,6)	14,3* (14,1; 14,5)	11,2* (10,8; 11,6)
Фибробласты	117,3 (115,6; 119,0)	72,1* (70,7; 73,5)	75,6* (73,5; 77,7)	78,9* (75,9; 81,9)	84,4* (82,1; 86,7)	124,5* (121,8; 127,2)	163,2* (161,9; 164,5)	132,5* (129,8; 135,2)	122,6* (120,1; 125,1)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Коллагеновые волокна набухшие, частично подвергнуты лизису. Вследствие этого в области раны значительно снижается содержание коллагена.

У краёв раны наблюдаются разрушенные эпидермоциты. С периферии на края раны отмечается миграция клеток соединительной ткани и эпителия, стимулятором которой, вероятно, является сгусток фибрина.

К 6 часам эксперимента рана покрыта струпом, отёк её краёв увеличивается. Гидратация тканей составляет 79,3 (78,0; 80,6) %. Кровеносные сосуды (капилляры и вены) резко расширены, переполнены кровью, средняя площадь их поперечного сечения достигает 455,6 (447,2; 463,8) мкм² ($p < 0,05$), а их количество увеличивается почти в 1,2 раза – до 207,4 (198,4; 215,7) мм² (таблица 9). Эндотелий капилляров непрерывен, с четкими границами.

Большая часть тучных клеток в ране дегранулирована. На периферии выявляются в основном молодые клетки, имеющие небольшие размеры. Как следствие этого, количество (5,3 (5,0; 5,6) тыс./мм³) и размеры тучных клеток в

этот период продолжают незначительно снижаться, а их СПД немного увеличивается, достигая максимального значения – 0,54 (0,51; 0,57) (таблица 10).

Края раны инфильтрированы лейкоцитами, которые располагаются достаточно рыхло. Наружный край лейкоцитарного инфильтрата не имеет чётких границ. Часть лейкоцитов содержит фагоцитированные гранулы тучных клеток. Среди лейкоцитов возрастает удельный вес мононуклеаров, увеличиваются их размеры. Общее количество лейкоцитов увеличивается ($p < 0,05$) почти на 20 % – до 161,5 (159,6; 163,4) тыс./мм³ (таблица 11).

Количество макрофагов в области раны, в сравнении с предыдущим сроком, увеличивается в 1,4 раза и составляет 13,4 (13,2; 13,6) тыс./мм³ (таблица 11).

Количество фибробластов, в сравнении с предыдущим сроком, увеличивается незначительно – до 75,6 (73,5; 77,7) тыс./мм³ (таблица 11). Одновременно снижаются и их размеры. Сохранившиеся волокна набухшие, часть их выявляется в виде фрагментов, существенно изменяется в связи с этим и содержание коллагена в ране.

Эпителий по краю раны утолщен, образует невысокие валики вследствие увеличения размеров клеток.

К 12 часам эксперимента струп плотно прилежит к поверхности раны. Раневой дефект заполнен грубыми тяжами фибрина, в которых содержится большое количество клеток. Отёк тканей в области раны продолжает усиливаться, а их гидратация, уменьшаясь, достигает 76,0 (75,2; 76,8) %.

На периферии раны отмечается стойкое венозное полнокровие. Количество сосудов в парараневой зоне достигает максимальных значений ($p < 0,05$) и составляет 347,8 (339,6; 355,2) мм². Однако площадь их поперечного сечения незначительно уменьшается – до 420,3 (414,2; 428,7) мкм².

Тучные клетки находятся на значительном удалении от краёв раны. Количество их в области раны (5,7 (5,1; 6,3) тыс./мм³) за истекший период увеличивается ($p < 0,05$), но продолжают уменьшаться их размеры, что указывает на продолжающуюся миграцию тучных клеток с периферии в зону альтерации и о

преобладании в пуле лаброцитов молодых клеточных форм. СПД тучных клеток снижается до 0,57 (5,1; 6,3) (таблица 10).

Инфильтрация краёв раны лейкоцитами сохраняется на фоне уменьшения почти на 15 % их общего количества – до 143,3 (140,1; 146,5) тыс./мм³. Лейкоцитарный инфильтрат плотнее, чем в контроле, и имеет четкие наружные границы и меньшую ширину (рисунок 9). Одновременно в области раны среди лейкоцитов увеличивается и доля мононуклеаров.

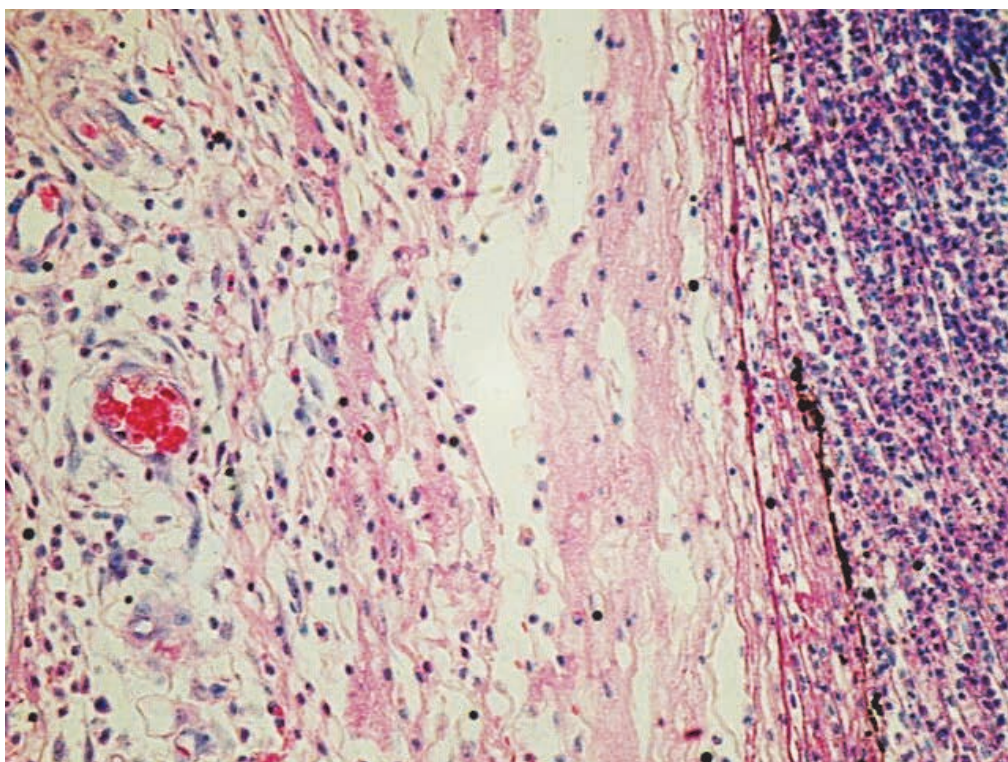


Рисунок 9 – Лейкоцитарный инфильтрат (12 часов).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

На периферии очага воспаления основная масса клеток представлена макрофагами, количество которых, по сравнению с предыдущим сроком, увеличивается почти на 15 % и составляет 16,2 (16,0; 16,4) тыс./мм³. В их цитоплазме выявляются фагоцитированные гранулы лаброцитов и фрагменты клеток крови. Незначительная их часть расположена у края раны, и они имеют крупные размеры и слабо вакуолизированную цитоплазму.

Фибробласты в основном располагаются на периферии раны. Их количество (78,9 (75,9; 81,9) тыс./мм³) в области раны за истекший период мало изменяется, тогда как размеры продолжают уменьшаться (таблица 11). На периферии раны в них отмечаются единичные митозы. Вследствие продолжающегося распада старых коллагеновых волокон и выраженного отека содержание коллагена в ране снижается до минимальных значений.

По краям раны за счет скопления эпителиоцитов образуются валики. В эпителиоцитах отмечается значительное количество митозов.

К исходу 1-х суток после нанесения раны отёк тканей в зоне альтерации снижается, их гидротация также уменьшается до 74,5 (74,1; 74,9) %. Раневая поверхность покрыта струпом. Полнокровие сохраняют в основном только капилляры. Количество сосудов и их размеры снижаются в 2 и 1,4 раза ($p < 0,05$), достигая 166,2 (160,3; 177,8) мм² и 304,8 (293,5; 311,7) мкм² соответственно.

Количество тучных клеток, по сравнению с предыдущим сроком, увеличивается ($p < 0,05$) и составляет 6,9 (6,2; 7,6) тыс./мм³, но оно пока ещё меньше, чем в контроле. Располагаются тучные клетки на периферии раны у края зоны клеточной инфильтрации. Размеры их продолжают уменьшаться ($p < 0,05$), их СПД также уменьшается – почти на 20 %.

Отмечается интенсивная лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация краёв раны. Сформированный вал плотный, имеет четкие наружные границы. Общее количество лейкоцитов в нём начинает снижаться и составляет 137,4 (133,8; 141,0) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 11).

В зоне инфильтрата увеличивается и количество макрофагов, достигая 17,9 (17,8; 18,0) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 11). Одновременно увеличиваются и их размеры, а также повышается фагоцитарная активность этих клеток.

Число фибробластов (84,4 (82,1; 86,7) тыс./мм³) в зоне раневого воспаления также увеличивается (таблица 11), но бóльшая их часть, как и в предыдущий срок, располагается на периферии раны. Незначительная часть фибробластов, несмотря на это, уплощается и выстраивается у края раны. Средние их размеры увеличиваются, возрастает базофилия цитоплазмы.

Коллагеновые волокна в зоне раневого воспаления единичные. Содержание коллагена в регенерате продолжает снижаться.

Рана сухая, с её периферии наблюдается рост и наплыв эпителиального регенерата на раневую поверхность. Мигрирующие клетки имеют большие размеры, умеренную базофилию цитоплазмы, дифференцировка их ещё не завершена. На их базальной поверхности имеются десмосомы, посредством которых они прикрепляются к массе фибрина, заполняющего рану.

На 2-е сутки отёк тканей в области раны продолжает снижаться, содержание жидкости достигает 71,3 (74,0; 74,8) %. В очаг раневого воспаления с периферии отмечается рост эмиграции кровеносных сосудов. Их количество (223,8 (219,5; 230,2) мм²) и площадь (356,8 (347,8; 565,3) мкм²), по сравнению с предыдущим сроком, увеличиваются ($p < 0,05$) в 1,34 и 1,17 раза соответственно (таблица 9). Эндотелий сосудов непрерывен. Цитоплазма клеток базофильна, ядра светлые, крупные.

Тучные клетки в очаге воспаления располагаются относительно равномерно. Их количество увеличивается до 15,7 (14,9; 16,5) тыс./мм³, впервые превышая исходный показатель почти в 2 раза. Возрастают и средние размеры клеток. Параллельно повышается их функциональная активность. СПД же снижается почти на 15 % и составляет 0,36 (0,31; 0,41).

Из венул наблюдается ещё слабая эмиграция лейкоцитов, большую часть которых составляют мононуклеары, что существенно изменяет состав клеток в инфильтрате. Общее количество лейкоцитов в ране продолжает снижаться – до 121,6 (119,1; 124,1) тыс./мм³. Большая часть их уже разрушена и фагоцитирована подошедшими в рану макрофагами, количество которых возрастает ($p < 0,05$) почти на 30 % – до 22,3 (22,0; 22,6) тыс./мм³ (таблица 11).

В области раны продолжается накопление и фибробластов (таблица 11). Большинство их не дифференцировано. Часть их, имеющая веретеновидную форму, начинает выстраиваться параллельно направлению раны. Количество пролиферирующих фибробластов, по сравнению с предыдущим сроком,

увеличивается в 1,5 раза ($p < 0,05$) – до 124,5 (121,8; 127,2) тыс./мм³. Повышается базофилия цитоплазмы клеток.

В межклеточном веществе между фибробластами выявляются относительно тонкие коллагеновые волокна. Отмечается и тенденция увеличения содержания в ране коллагена.

На раневую поверхность продолжает наплывать эпителий. В нем за пределами зоны миграции отмечается высокая митотическая активность эпителиоцитов. Слои эпидермиса не дифференцированы.

На 3-и сутки эксперимента отёк тканей уже мало выражен, а их гидратация составляет 71,0 (69,6; 71,4) %. Количество сосудов (237,6 (228,3; 242,5) мм²) практически не изменяется, но незначительно увеличивается площадь их поперечного сечения – до 377,4 (360,2; 381,5) мкм², что, вероятно, связано с появлением на периферии раны сосудов более крупного калибра.

Основная масса тучных клеток располагается на периферии зоны раневого воспаления. Небольшие группы этих клеток находятся вблизи новообразованных сосудов. По сравнению с предыдущим сроком, их количество возрастает ($p < 0,05$) почти в 1,5 раза, достигая максимального значения – 23,5 (22,8; 24,2) тыс./мм³, а их СПД, составляя 0,36 (0,32; 0,4), находится на уровне значений предыдущего срока эксперимента (таблица 10).

Миграции лейкоцитов из сосудов не отмечается. Общее количество этих клеток в ране, так и отдельных их форм, уменьшается ($p < 0,05$) почти на 20 % и составляет 104,6 (101,4; 107,8) тыс./мм³ (таблица 11). Вблизи края раны встречаются лишь единичные лейкоциты.

Макрофаги располагаются достаточно равномерно, образуя лишь небольшие скопления возле дегранулированных тучных клеток и очагов микрокровоизлияний. Число их остается на высоком уровне (28,3 (28,0; 28,6) тыс./мм³), достигая максимальных значений (таблица 11). Фагоцитарная активность этих клеток по-прежнему сохраняется высокой.

Большая часть фибробластов по-прежнему сконцентрирована на периферии раны. Клетки, расположенные у свободного края раны, принимают

четко выраженную ориентацию и выстраиваются в виде плотных слоёв. Их количество и размеры в этот срок также достигают ($p < 0,05$) своих максимальных значений – 163,2 (161,9; 164,5) тыс./мм³ (таблица 11). Фибробласты имеют умеренно базофильную цитоплазму. Число митозов в них увеличивается до максимального уровня (рисунок 10). В области раны выявляется небольшое количество тонких коллагеновых волокон. Параллельно в ней возрастает и содержание коллагена.

Продолжается активная миграция эпителиоцитов в область дефекта. В них выявляется большое количество митозов. Край напозающего эпителиального пласта утолщен. В центральной части раны эпителий ещё отсутствует. Площадь раны, выстланная эпителием, занимает около 40 %.

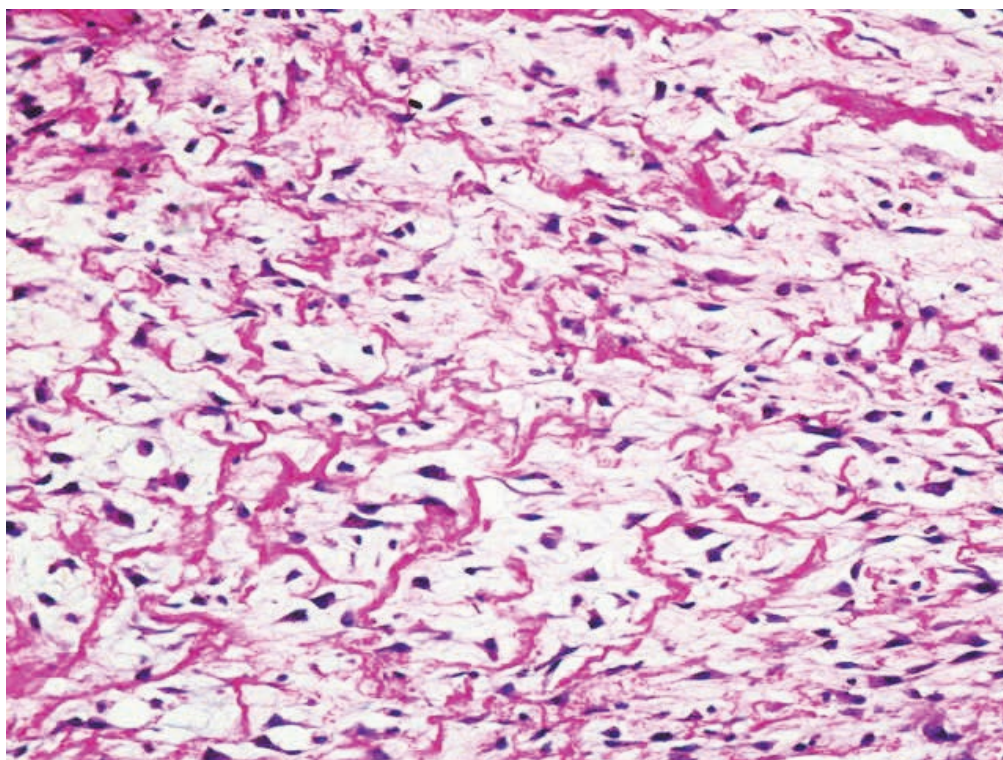


Рисунок 10 – Реакция фибробластов (3-и сутки) и фрагменты коллагеновых волокон. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

На 5-е сутки отек тканей в зоне раневого воспаления продолжает снижаться, а их гидратация находится практически на уровне значений в контроле – 70,0 (69,1; 70,9) %. Количество и площадь поперечного сечения сосудов, по

сравнению с предыдущим сроком, уменьшаются ($p < 0,05$) в 1,5 и 1,4 раза – до 158,9 (147,4; 165,9) мм² и 273,6 (262,4; 285,7) мкм² соответственно (таблица 9).

Число тучных клеток в ране всё ещё находится на высоком уровне и составляет 22,1 (21,8; 22,4) тыс./мм³, увеличиваются и их средние размеры. Тучные клетки располагаются на значительном удалении от края раны. В пуле лаброцитов преобладают клетки средних и больших размеров. Это указывает на старение популяции тучных клеток. Функциональная активность этих клеток остается высокой, а их СПД уменьшается ($p < 0,05$) до 0,31 (0,28; 0,34).

В этот срок в области раны отмечается снижение количества лейкоцитов, макрофагов и фибробластов. Так, количество лейкоцитов уменьшается почти на 20 % – до 83,7 (81,3; 86,1) тыс./мм³ ($p < 0,05$), количество макрофагов снижается почти в 2 раза и составляет 14,3 (14,1; 14,5) тыс./мм³ (таблица 11).

По краю формирующегося рубца кожи располагается небольшое количество фибробластов. Их число (132,5 (129,8; 135,2) тыс./мм²) и размеры, по сравнению с предыдущим сроком, уменьшаются ($p < 0,05$) почти на 25 % (таблица 11). Между ними располагаются тонкие цитоплазматические тяжи, соединяющие клетки друг с другом, образуя так называемый «фибробластический синцитий». Позитивным моментом следует считать увеличение в грануляционной ткани содержания коллагена, но коллагеновые волокна в ней располагаются достаточно хаотично.

Край наплывающего эпителия приобретает вид клина и уходит под струп. Миграция эпителия на поверхность раны замедляется. В 40 % случаев струп уже отсутствует, отмечается усиление их дифференцировки.

На 7-е сутки эксперимента раневая поверхность без струпа. Гидратация тканей в области раны практически соответствует её характеристикам в предыдущем сроке и в контроле и составляет 69,7 (69,1; 70,3) %.

Количество сосудов (153,5 (142,1; 172,6) мм²) и их площадь (256,2 (241,4; 273,5) мкм²) незначительно снижаются, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Однако их количество почти в 3 раза

превышает значения контроля, а средняя площадь сосудов превышает аналогичный показатель в контрольной группе незначительно.

Число лейкоцитов снижается до отметки 69,3 (66,7; 71,9) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 11), и они располагаются преимущественно на периферии раны.

Количество тучных клеток в этот срок, по сравнению с 5-ми сутками эксперимента, снижается больше чем на 10 % – до 19,6 (18,9; 20,3) тыс./мм², а их размеры уменьшаются. Тучные клетки выявляются в основном за пределами новообразованной грануляционной ткани и имеют более низкий СПД – 0,29 (0,25; 0,33), который, однако, почти в 3 раза больше такового в контроле.

Число лейкоцитов в области регенерата также снижается до значения 69,3 (66,7; 71,9) тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 11), и располагаются они преимущественно по периферии раны. Уменьшается в этой зоне и количество макрофагов – до 11,2 (10,8; 11,6) тыс./мм³, которых впервые становится меньше, почти на 10 % ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Грануляционная ткань, заполняющая дефект, состоит из коллагеновых волокон, бóльшая часть которых не имеют определенной ориентации. Незначительная часть волокон образует пучки. Между волокнами и их пучками располагаются фибробласты, ещё сохраняющие признаки высокой функциональной активности. Но их количество (122,6 (120,1; 125,1) тыс./мм³) и размеры, в сравнении с предыдущим сроком, уменьшаются (таблица 11) и незначительно превышают аналогичные показатели у интактных животных. Грануляционная ткань пока ещё относительно рыхлая, так как содержит большое количество клеточных элементов и мелких кровеносных сосудов, ориентированных в основном вертикально (рисунок 11).

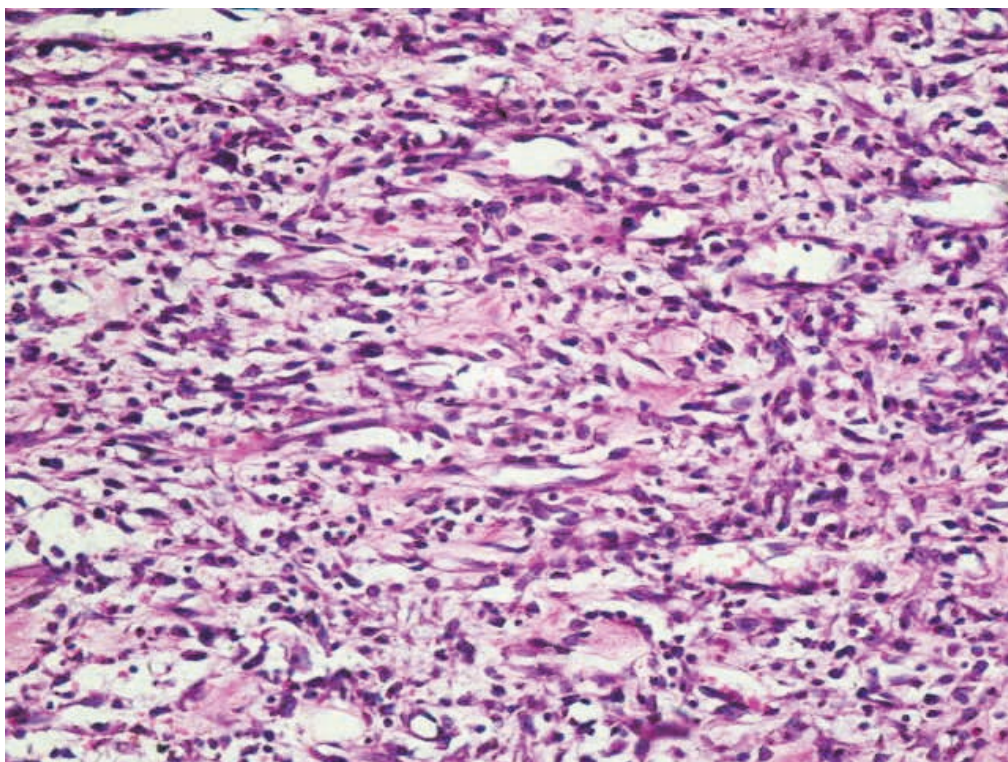


Рисунок 11 – Грануляционная ткань (7-е сутки).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

Сформированный рубец незначительно выступает над поверхностью интактной кожи, имеет розовый оттенок. Его эпителизация практически завершена. Эпителий, выстилающий рубец, имеет большую толщину, чем в контроле, но дифференцировка эпителиоцитов на слои не завершена.

К 15-м суткам эксперимента сформирован уже достаточно плотный соединительнотканый рубец кожи. Содержание жидкости (таблица 12) в нём снижается, но уровень его гидратации (69,4 (68,2; 70,6) %) ещё незначительно превышает аналогичные характеристики у интактных животных.

Таблица 12 – Относительный объем клеток, волокон, сосудов и содержание жидкости в рубце кожи (%)

Показатель	Сроки			
	15 суток	30 суток	60 суток	180 суток
Группа 2	Ме (25; 75)			
Клетки	23,4 (21,3; 25,5)	21,6 (19,8; 23,4)	18,2 (16,9; 19,5)	15,2 (13,1; 17,3)
Волокна	58,1 (55,4; 60,8)	69,7* (67,8; 71,6)	73,3 (71,1; 75,5)	76,9 (73,2; 80,6)
Сосуды	18,5 (16,7; 20,3)	8,7* (8,1; 9,3)	8,5 (7,7; 9,3)	7,9 (6,4; 9,4)
Жидкость	69,4 (68,2; 70,6)	68,6 (67,6; 69,6)	68,6 (67,8; 69,4)	68,5 (67,8; 69,2)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).				

Созревание грануляционной ткани сопровождается прогрессирующим уменьшением числа кровеносных сосудов за счет их облитерации, а их относительный объём составляет 18,5 (16,7; 20,3) %.

Количество клеточных элементов (лейкоциты, макрофаги, тучные клетки и фибробласты) в грануляционной ткани уменьшается, по сравнению с предыдущим сроком, до 23,4 (21,3; 25,5) % (таблица 12).

Фибробласты в грануляционной ткани принимают веретенообразную форму и располагаются между пучками толстых коллагеновых волокон, не имеющих ещё строгой ориентации. Количество фибробластов составляет 58,1 (55,4; 60,8) тыс./мм³. Митотическая активность клеток сохраняется на низком уровне.

При изучении биомеханических свойств формирующегося рубца кожи установлено, что за истекшие 5 суток возрастают как его прочность, так и упругость. Повышение рубца прочности коррелирует с повышением в нем содержания коллагена (таблица 13) – до 22,5 (20,9; 24,1) усл. ед. Прочность и упругость рубца в это срок составляют 480,2 (477,6; 482,8) и 32,4 (30,4; 34,4) г соответственно.

Таблица 13 – Содержание коллагена (усл. ед.) и биомеханические характеристики рубца кожи (г)

Показатель	Сроки			
	15 суток	30 суток	60 суток	180 суток
Группа 2	Ме (25; 75)			
Коллаген	22,5 (20,9; 23,2)	27,4* (26,5; 28,3)	33,1* (31,8; 33,6)	36,2* (36,0; 38,1)
Прочность	480,2 (477,6; 485,4)	497,1* (493,7; 499,2)	531,5* (526,2; 534,8)	554,6* (549,8; 557,5)
Упругость	32,4 (30,4; 34,4)	36,4* (33,9; 38,2)	37,8 (35,8; 38,2)	46,9* (43,7; 48,2)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).				

Толщина эпидермиса продолжает снижаться. Количество слоёв в нем приближается к данному показателю у интактных животных. Отмечается процесс кератинизации клеток эпидермиса (рисунок 12).

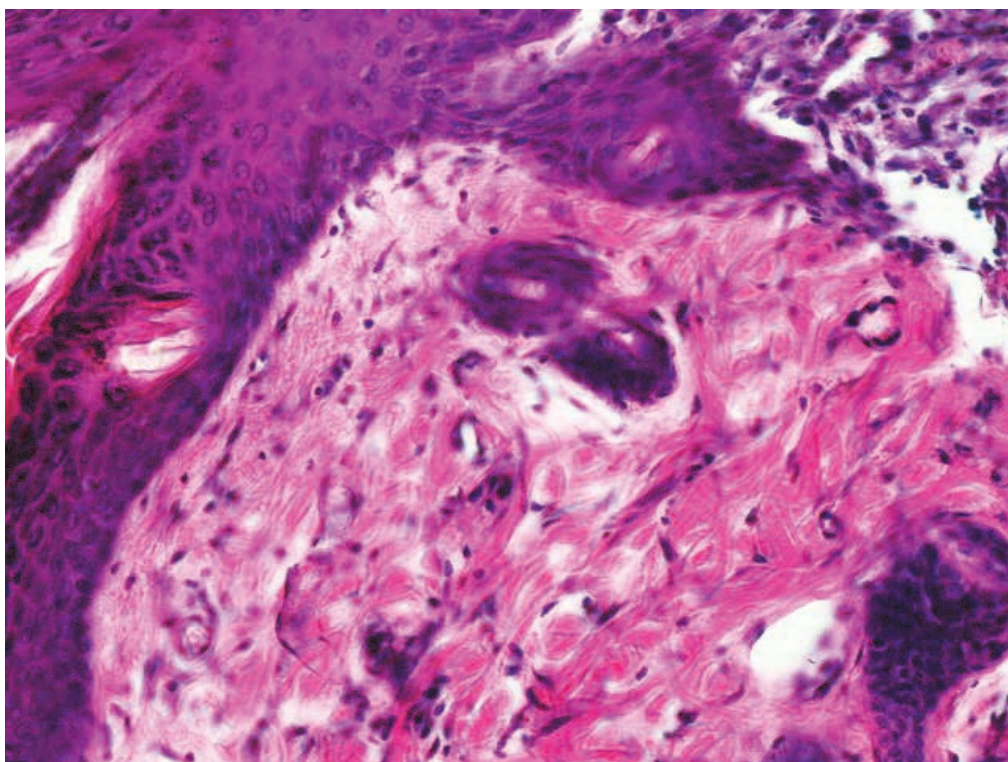


Рисунок 12 – Дифференцировка слоёв эпителия (15-е сутки) и грануляционная ткань. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 150$

На 30-е сутки эксперимента визуально на месте раны отмечается ещё избыточная розовая окраска рубца кожи. Его гидратация меньше, чем в контроле, и составляет 68,6 (67,6; 69,6) %. Сформированная ткань представлена пучками коллагеновых волокон. Часть их ещё не ориентированы по линиям наибольшего растяжения кожи.

Изучение объемных соотношений волокон, кровеносных сосудов и клеточных элементов в рубце кожи показало значительное преобладание волокнистых структур (таблица 12), количество которых, по сравнению с предыдущим сроком, возрастает ($p < 0,05$) до 69,7 (67,8; 71,6) %.

Наряду с этим, по сравнению с предыдущим сроком, в рубце более чем в 2 раза снижаются объемные доли сосудов – до 8,7 (8,1; 9,3) % (таблица 12). Доля клеточных элементов снижается почти на 10 % и составляет 21,6 (19,8; 23,4) %.

Содержание коллагена в рубце кожи (27,4 (26,5; 28,3) %) продолжает увеличиваться (на 20 %), что, по-видимому, обусловлено уменьшением в нём числа клеток и кровеносных сосудов и снижением гидратации тканей.

Проведенная ранотензиометрия выявила, что сформированный к 30-м суткам эксперимента рубец кожи имеет относительно высокие биомеханические характеристики. Его прочность достигает 497,1 (493,7; 500,5) г, а упругость – 36,4 (33,9; 37,9) г, превышая данные показатели в предыдущий срок ($p < 0,05$) на 3,5 % и 12 % соответственно (таблица 13).

Эпидермис представлен всеми слоями. Они имеют четкие границы и хорошо выраженные морфологические признаки.

На 60-е сутки исследования на месте раны сформирован мягкий послеоперационный рубец. Визуально ещё отмечается его избыточная розовая окраска. Содержание жидкости в нём даже ниже, чем в контроле – 68,6 (67,8; 69,4) %. Относительный объем кровеносных сосудов в рубце кожи незначительно уменьшается – до 8,5 (7,7; 9,3) %, тогда как доля волокон, напротив, увеличивается и достигает 73,3 (71,1; 75,5) %. Одновременно уменьшается и калибр кровеносных сосудов.

Продолжается реорганизация пучков коллагеновых волокон и перестройка их фиброархитектоники (рисунок 13). Клеточные элементы в рубце малочисленны, их на 18 % меньше, чем в предыдущем сроке, и они занимают 18,2 (16,9; 19,5) % относительного объема тканевых структур.

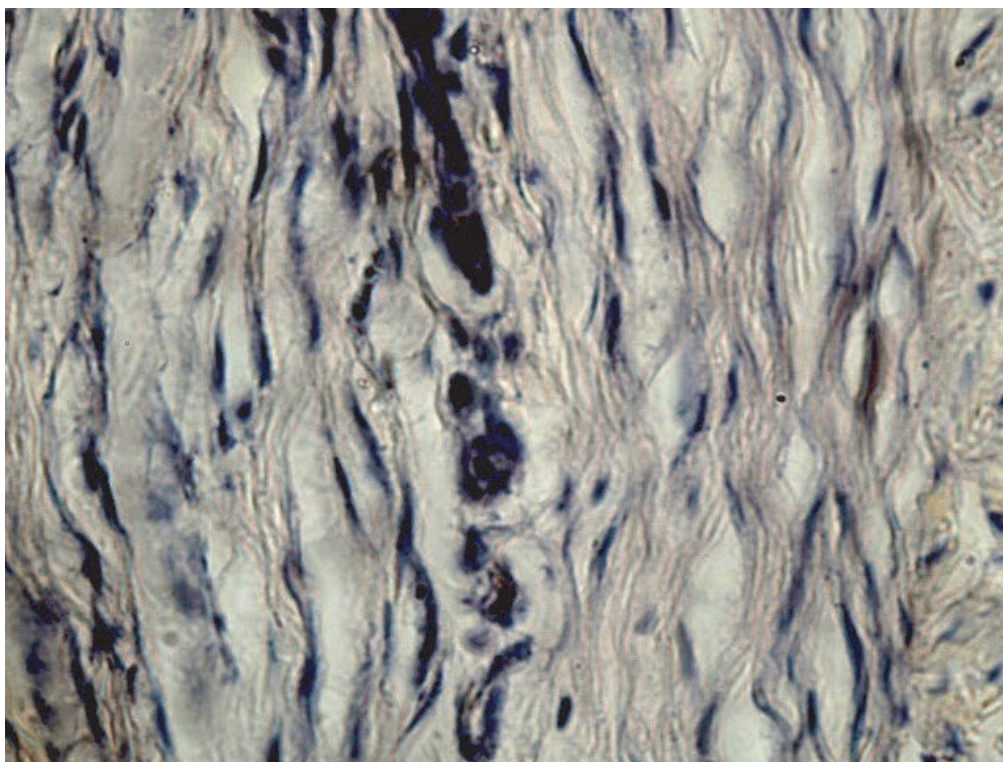


Рисунок 13 – Рубец кожи (60-е сутки). Окраска по Ван-Гизону. Ув. $\times 150$

Тем не менее, за счет ремоделирования структуры рубца содержание коллагена в нем увеличивается (по сравнению с 30-ми сутками) на 20 % – до 33,1 (31,8; 34,4) усл. ед. ($p < 0,05$) (таблица 19). Структурные преобразования изменили и биомеханические свойства рубца. Так, его прочность возросла ($p < 0,05$) до 531,5 (526,2; 536,8) г, а упругость – до 37,8 (35,8; 39,8) г (таблица 13).

Эпидермис представлен всеми слоями. Они имеют четкие границы и хорошо выраженные морфологические признаки. Роговой слой, по сравнению с предыдущим сроком, значительно толще.

К последнему сроку эксперимента (180-е сутки) сформировался мягкий, с умеренным фиброзом, не возвышающийся над интактной кожей рубец. Визуально ткань аваскулярна, но ещё сохраняет слабо-розовый оттенок. Его гидратация находится на уровне аналогичного показателя в предыдущем сроке, а ткань микроскопически на 76,9 (73,2; 80,6) % состоит из волокон, на 15,2 (13,1; 17,3) % – из клеток и на 7,9 (6,4; 9,4) % – из кровеносных сосудов (таблица 12).

Кровеносные сосуды в ткани рубца в основном представлены капиллярами, а клеточные элементы – фиброцитами. Синтетическая активность фиброцитов резко снижена. Содержание коллагена за счет ремоделирования рубца увеличилось до 36,2 (35,2; 37,2) усл. ед. ($p < 0,05$) (таблица 13).

При определении биомеханических свойств рубца выявлено, что его прочность достигла 554,6 (549,8; 559,4) г ($p < 0,05$), одновременно увеличилась и его упругость, которая составила 46,9 (43,7; 48,1) г ($p < 0,05$) (таблица 13).

По результатам изучения формирования и ремоделирования рубца кожи в данной группе (при внутримышечном введении пролактина) определено, что в 70 % случаев возникает его нормотрофический тип.

Таким образом, результаты исследования показали, что при повышении уровня пролактина (при внутримышечном его введении) наблюдается менее выраженная, чем в контроле, альтерация клеток и неклеточных структур в парараневой зоне. Отмечается большая сохранность сосудов, повышается миграционная активность лейкоцитов и макрофагов в зону воспаления. Стимулируется фагоцитарная активность макрофагов и ускоряется образование демаркационного вала. Усиливается пролиферация и дифференцировка фибробластов, повышается их синтетическая активность, что стимулирует коллагеногенез и образование пучков коллагеновых волокон.

Регенераторные процессы в этой группе начинаются раньше, чем в контроле, и более активны при меньшем количестве фибробластов. Оптимизируется формирование эпидермального покрова, ускоряется дифференцировка его слоев. В итоге грануляционная ткань и сформированный

рубец кожи по своим морфологическим характеристикам (васкуляризация, содержание клеток и волокон) максимально приближается к структуре интактной кожи и имеет более высокие биомеханические характеристики, в результате чего в 70 % наблюдений формируется нормотрофический тип рубца.

ГЛАВА 5 ИЗМЕНЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРОЛАКТИНА ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ ЕЁ РАН

5.1 Динамика изменения пролактина и кортикостерона

При местном применении препарата уровень пролактина у животных в плазме крови существенно не отличается от такового в контрольной группе. Так, содержание гормона к 2 часам увеличивается в 5,35 раза и достигает максимальных значений к 6 часам эксперимента – 132,2 (131,9; 132,5) нмоль/л ($p < 0,05$) (таблица 14). В последующие сроки отмечается его литическое снижение, а к 7-м суткам эксперимента содержание пролактина почти приближается к таковому у интактных животных – 27,9 (27,3; 28,5) нмоль/л. Высокий уровень гормона в срок 2 и 6 часов, вероятно, обусловлен действием стрессорного фактора, как и в предыдущих группах эксперимента.

Таблица 14 – Содержание кортикостерона и пролактина в плазме крови (нмоль/л)

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 3	Ме (25; 75)								
Кортикостерон	34,2 (32,3; 36,1)	37,6 (35,9; 39,3)	38,9 (36,5; 41,3)	46,5* (44,7; 48,3)	39,4* (37,6; 41,2)	37,3 (36,5; 38,1)	36,8 (35,4; 38,2)	33,7 (32,3; 34,5)	34,5 (33,2; 36,3)
Пролактин	22,4 (21,6; 23,2)	119,8* (110,2; 129,4)	132,2* (131,9; 132,5)	101,9* (99,1; 104,6)	99,8 (99,3; 100,3)	97,5 (97,0; 98,0)	64,1* (63,8; 64,4)	38,2* (37,9; 38,5)	27,9* (27,3; 28,5)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Одновременно с изменением уровня пролактина в периферической крови увеличивается ($p < 0,05$) содержание в ней кортикостерона, достигающее своих максимальных значений к 12 часам от начала эксперимента –

Через 2 часа после нанесения раны область дефекта заполнена сгустком фибрина и полностью покрыта струпом.

В парараневой зоне (таблица 15) гидратация тканей возрастает почти на 15 % и составляет 78,9 (78,5; 79,3) %. Параллельно с этим возрастает в 2,7 раза и количество сосудов – до 138,3 (129,2; 147,4) мм², а их площадь увеличивается в 1,9 раза – до 426,5 (421,7; 431,3) мкм².

Таблица 15 – Количество (мм²), площадь (мкм²) сосудов и содержание жидкости (%) в очаге раневого воспаления

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 3	Me (25; 75)								
Жидкость	69,2 (68,8;69,6)	78,9* (78,5; 79,3)	78,6 (78,3; 78,9)	75,7 (75,2; 76,2)	72,4 (72,1; 72,7)	70,8 (70,2; 71,4)	70,4 (69,9; 70,9)	69,7 (69,3; 70,1)	69,4 (68,8; 70,0)
Сосуды	50,4 (47,2; 53,6)	138,3* (129,2; 147,4)	200,6* (193,6; 207,7)	324,5* (311,3; 337,7)	151,6* (142,2; 161,0)	220,5* (209,7; 231,3)	207,8 (196,5; 219,1)	143,2* (132,7; 153,7)	132,4 (122,5; 142,3)
Площадь сосудов	224,3 (217,5; 231,1)	426,5* (421,7; 431,3)	461,3* (453,4; 469,2)	427,5* (419,5; 435,5)	317,6* (315,4; 319,8)	366,5* (357,2; 375,8)	389,6 (382,5; 396,7)	269,8* (260,4; 279,2)	239,7* (232,5; 346,9)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Кроме того, в очаге раневого воспаления отмечается набухание и массовое разрушение тучных клеток (рисунок 14), что сопровождается выраженным снижением их средних размеров и уменьшением ($p < 0,05$) их количества почти на 30 % – до 6,2 (5,3; 7,1) тыс./мм³ (таблица 16). Изменяется и функциональная активность этих клеток, что наглядно демонстрирует средний показатель их дегрануляции, который в этот срок составляет 0,49 (0,44; 0,58) и превышает таковой в контроле более чем в 5 раз.

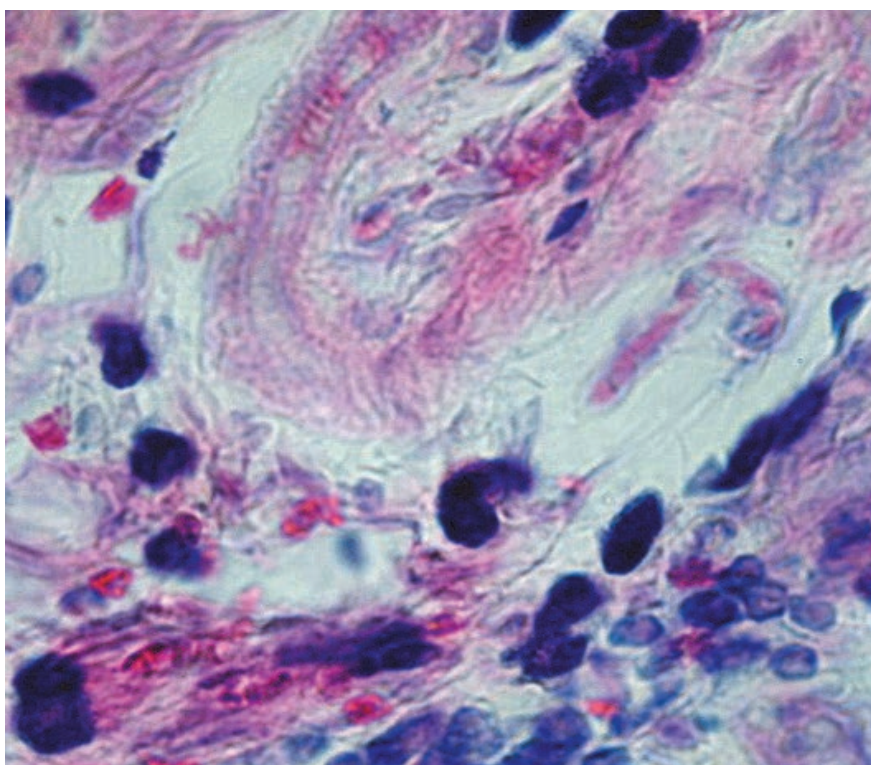


Рисунок 14 – Реакция тучных клеток парараневой зоны (2 часа).

Окраска азур-2-эозином. Ув. $\times 150$

Таблица 16 – Количество (тыс./мм³) и СПД тучных клеток в очаге раневого воспаления

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 3	Me (25; 75)								
Кол-во тучных клеток	8,2 (7,5; 8,9)	6,2* (5,3; 7,1)	6,5 (6,0; 7,0)	6,4 (6,1; 6,7)	8,1* (6,9; 9,3)	18,4* (16,3; 20,5)	24,6* (22,1; 27,1)	28,1* (26,3; 29,9)	17,7* (16,2; 19,2)
СПД	0,1 (0,08; 0,12)	0,49* (0,44; 0,54)	0,5 (0,47; 0,53)	0,37* (0,32; 0,42)	0,32 (0,3; 0,39)	0,27 (0,25; 0,29)	0,26 (0,22; 0,3)	0,25 (0,22; 0,28)	0,23 (0,19; 0,27)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Дилатация сосудов сопровождается повышением проницаемости их стенки и быстро нарастающим отеком тканей. Через стенку сосудов в паравазальные ткани поступают белки плазмы крови и мигрируют клетки.

Лейкоциты инфильтрируют края раны, а общее их количество, по сравнению с предыдущим сроком, возрастает ($p < 0,05$) более чем в 4 раза и составляет 109,4 (107,7; 111,1) тыс./мм³ (таблица 17).

Число макрофагов в области раны незначительно снижается – до 10,7 (10,47; 10,93) тыс./мм³, но средние их размеры возрастают (таблица 17).

Вследствие действия альтерирующего фактора в очаге раневого воспаления снижается почти на 30 % и количество фибробластов, которое в этот срок составляет 88,5 (85,7; 91,3) тыс./мм³. Митозы в этих клетках отсутствуют.

Таблица 17 – Количество клеток (тыс./мм³) в очаге раневого воспаления

Показатель	Сроки								
	Исходный уровень	2 часа	6 часов	12 часов	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток	7 суток
Группа 3	Me (25; 75)								
Лейкоциты	27,3 (25,9; 28,7)	109,4* (107,7; 111,1)	130,8* (126,9; 134,7)	118,7* (116,2; 121,2)	113,5* (111,4; 115,6)	97,6* (93,7; 101,5)	88,5* (84,8; 92,2)	52,4* (49,8; 55,0)	38,7* (34,2; 43,2)
Макрофаги	12,5 (11,3;13,7)	10,7* (10,47; 10,93)	16,0* (15,7; 16,3)	18,2* (18,02; 18,38)	19,8 (19,54; 20,06)	21,0 (20,77; 21,23)	20,1 (19,89; 20,31)	13,4* (13,24; 13,56)	10,9* (10,74; 11,06)
Фибробласты	117,3 (115,6; 119,0)	88,5* (85,7; 91,3)	94,5* (91,4; 97,6)	96,9 (94,1; 99,7)	102,5 (100,1; 104,9)	138,6* (135,4; 141,8)	151,4* (147,9; 154,9)	142,2* (140,2; 144,2)	119,0* (116,7; 121,3)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).									

Коллагеновые волокна набухшие, частично подвержены лизису, что отражается и на содержании коллагена, который незначительно уменьшается.

У краёв раны отмечаются разрушенные эпидермоциты. Сохранившиеся эпителиоциты утрачивают способность к дифференцировке и вертикальную анизоморфность. С периферии на края раны наблюдается миграция клеток, стимулятором которой, вероятно, является сгусток фибрина.

К 6 часам после нанесения раны она еще плотно покрыта струпом.

Кровеносные сосуды (капилляры и вены) резко расширены, переполнены кровью, площадь их поперечного сечения достигает максимальных значений и составляет 461,3 (453,4; 469,2) мкм² ($p < 0,05$) (таблица 15). Также почти на 45 % увеличивается в зоне повреждения и количество сосудов – до 200,6 (193,6; 212,3) мм².

Однако степень гидратации тканей сохраняется на уровне её характеристик в предыдущем сроке эксперимента – 78,6 (78,3; 78,9) % (таблица 15). Эндотелий

капилляров непрерывен, с четкими границами. Из сосудов микроциркулярного русла отмечается массовая эмиграция лейкоцитов.

Большая часть тучных клеток в ране дегранулирована. На периферии выявляются в основном молодые клетки, имеющие небольшие размеры. Как следствие этого, размеры, количество ($6,5 (6,0; 7,0)$ тыс./мм³) и СПД ($0,5 (0,47; 0,53)$) тучных клеток в этот срок сохраняются практически на уровне их значений на начальном этапе (2 часа) эксперимента.

Края раны инфильтрированы лейкоцитами, которые располагаются достаточно рыхло (таблица 17). Наружный край лейкоцитарного инфильтрата не имеет чётких границ. Часть лейкоцитов содержит фагоцитированные гранулы тучных клеток. Среди них возрастает удельный вес мононуклеаров, увеличиваются и их размеры. Общее число лейкоцитов в зоне повреждения достигает максимальных значений ($p < 0,05$) и составляет $130,8 (126,9; 134,7)$ тыс./мм³.

Наряду с этим в данной зоне увеличивается содержание макрофагов и фибробластов. Так, количество макрофагов в ней возрастает почти в 1,5 раза – до $16,0 (15,7; 16,3)$ тыс./мм³ ($p < 0,05$) (таблица 17), а располагаются они диффузно на периферии очага раневого воспаления.

Количество фибробластов в этом месте имеет менее выраженное увеличение, не превышающее 6 %, и достигает $94,5 (91,4; 97,6)$ тыс./мм³ (таблица 17).

Сохранившиеся волокна набухшие, часть их выявляется в виде отдельных фрагментов. В связи с этим снижается в ране и содержание коллагена.

Эпителий по краю раны утолщен, образует невысокие валики. Клетки крупные, со светлой цитоплазмой.

К 12 часам эксперимента струп плотно прилежит к поверхности раны. Раневой дефект заполнен грубыми тяжами фибрина, в которых содержится большое количество клеток. Отёк тканей в области раны продолжает усиливаться, а их гидратация незначительно снижается – до $75,7 (75,2; 76,2)$ % (таблица 15). Кровеносные сосуды у края раны в этот срок выявляются редко, а на её периферии отмечается стойкое венозное полнокровие. Количество сосудов в этот срок достигает максимальных значений ($p < 0,05$) – $324,5 (311,3; 337,7)$ мм². На

этом фоне отмечается незначительное снижение средней площади поперечного сечения сосудов – до 427,5 (419,5; 435,5) $\mu\text{м}^2$ (таблица 15).

Тучные клетки находятся на удалении от краёв раны. Их количество в области раны за истекшее время практически не меняется – 6,4 (6,1; 6,7) тыс./ мм^3 , но продолжают уменьшаться их размеры, что указывает на продолжающуюся миграцию тучных клеток с периферии в зону альтерации. В это же время уменьшается и их СПД – до 0,37 (0,32; 0,42).

Инфильтрация краёв раны лейкоцитами продолжается, хотя она и несколько меньше, чем в предыдущем сроке. Как следствие этого, увеличивается их общее количество – до 118,7 (116,2; 121,2) тыс./ мм^3 (таблица 17), а также общее количество лейкоцитов. Одновременно среди лейкоцитов в ране увеличивается доля мононуклеаров (рисунок 15).

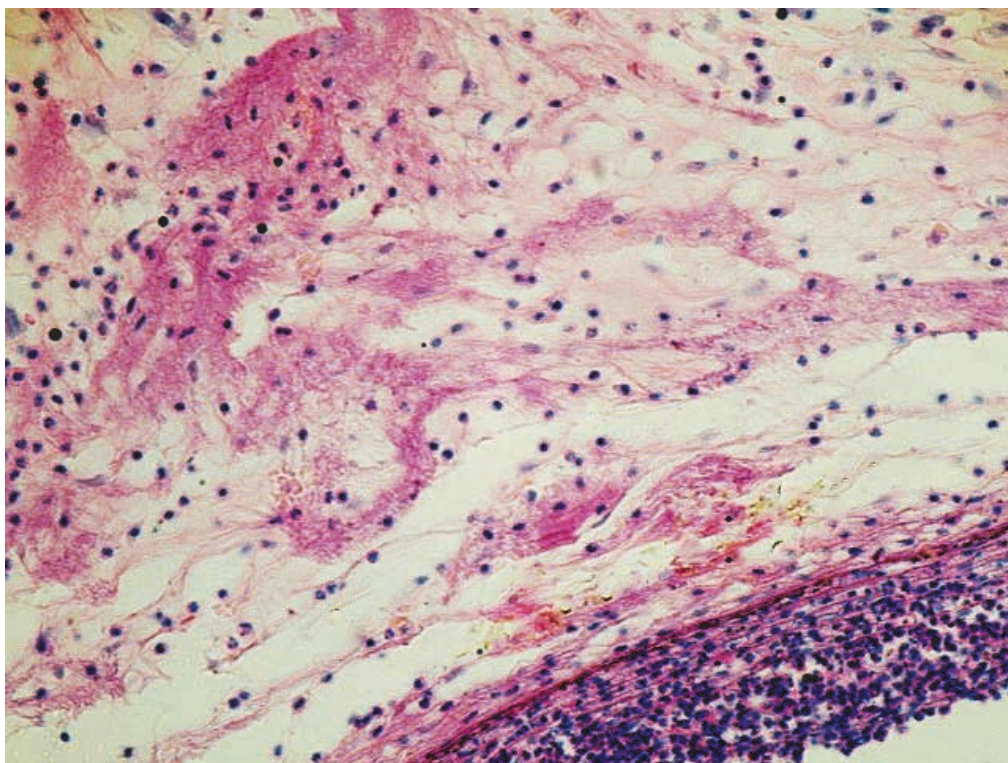


Рисунок 15 – Лейкоцитарный инфильтрат (12 часов) раневого воспаления.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

На периферии очага воспаления основная масса клеток представлена макрофагами. Незначительная их часть расположена у края раны. Они имеют

крупные размеры и слабо вакуолизированную цитоплазму. Количество (18,2 (18,02; 18,38) тыс./мм³) и размеры этих клеток продолжают увеличиваться, как и их фагоцитарная активность (таблица 17). В цитоплазме у них выявляются фагоцитированные гранулы тучных клеток и фрагменты клеток крови.

Фибробласты (96,9 (94,1; 9,7) тыс./мм³) также располагаются в основном на периферии раны. Количество их за истекший период практически не изменяется, тогда как их размеры продолжают уменьшаться (таблица 17). На периферии раны в них отмечаются единичные митозы. Содержание коллагена в ране снижается до минимальных значений.

По краю раны за счет скопления эпителиоцитов образуются валики. В этих клетках отмечается большое количество митозов.

Раневая поверхность по-прежнему покрыта струпом. К исходу 1-х суток после нанесения раны отёк тканей и их гидратация (72,4 (72,1; 7,7) %) в зоне альтерации продолжают снижаться (таблица 15). Количество кровеносных сосудов в ране уменьшается ($p < 0,05$) почти в 2 раза и составляет 151,6 (142,2; 161,0) мм² ($p < 0,05$). Полнокровие сохраняют в основном капилляры. Уменьшение площади поперечного сечения сосудов менее выражено и она составляет 317,6 (315,4; 319,8) мкм² ($p < 0,05$) (таблица 15).

Количество тучных клеток в этот срок (8,1 (6,9; 9,3) тыс./мм³) увеличивается на треть, они располагаются преимущественно на периферии раны у наружного края зоны клеточной инфильтрации, а их количество практически равно таковому в контрольной группе. Размеры этих клеток продолжают уменьшаться, а индекс их дегрануляции снижается до 0,32 (0,3; 0,39).

Отмечается выраженная лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация краёв раны. Сформированный вал плотный, имеет четкие наружные границы. Общее количество лейкоцитов достигает 113,5 (111,4; 115,6) тыс./мм³. Одновременно в зоне инфильтрата возрастает и количество макрофагов – до 19,8 (19,54; 20,06) тыс./мм³, увеличиваются их размеры (таблица 17). Повышается и их фагоцитарная активность.

Число фибробластов (102,5 (100,1; 104,9) тыс./мм³) в зоне раневого воспаления увеличивается (таблица 17), но бо́льшая их часть, как и в предыдущий срок, располагается на его периферии. Некоторые из них уплощаются и выстраиваются у края раны. Средние размеры клеток увеличиваются, возрастает базофилия цитоплазмы.

Количество митозов у фибробластов, в сравнении с предыдущим сроком, также увеличивается. Коллагеновые волокна в зоне раневого воспаления единичные. Содержание коллагена находится на низком уровне.

Рана сухая, с периферии наблюдается рост и наплыв эпителиального регенерата на раневую поверхность. Мигрирующие эпителиоциты имеют большие размеры, умеренную базофилию, дифференцировка их ещё не завершена. На их базальной поверхности имеются десмосомы, посредством которых они прикрепляются к массе фибрина, заполняющего рану.

На 2-е сутки отёк тканей в области раны продолжает снижаться, а содержание жидкости в ней достигает 70,8 (70,2; 71,8) %. В очаг воспаления с периферии отмечается рост кровеносных сосудов, что проявляется в увеличении как их количества (220,5 (209,7; 231,3) мм²), так и площади их поперечного сечения (366,5 (357,2; 375,8) мкм²) (таблица 15). Эндотелий сосудов непрерывен. Цитоплазма клеток базофильная, ядра светлые, крупные.

Тучные клетки в очаге воспаления располагаются относительно равномерно. Их количество увеличивается более чем в 2 раза и составляет 18,4 (16,3; 20,5) тыс./мм³. Увеличиваются и средние размеры клеток (таблица 16). Параллельно изменяется и их функциональная активность, СПД составляет 0,27 (0,25; 0,29).

Из расширенных венул наблюдается ещё слабая эмиграция лейкоцитов, большую часть которых составляют мононуклеары, что существенно изменяет клеточный состав инфильтрата. Общее количество лейкоцитов в ране снижается ($p < 0,05$) – до 97,6 (93,7; 101,5) тыс./мм³. В большинстве своем они уже разрушены и фагоцитированы макрофагами, количество которых в данный период достигает максимальных величин – 21,0 (20,77; 21,23) тыс./мм³ (таблица 17).

В области раны продолжается и накопление фибробластов. Большая их часть не дифференцирована. Они приобретают веретеновидную форму и начинают выстраиваться параллельно краю раны. Количество пролиферирующих фибробластов, по сравнению с предыдущим сроком, увеличивается более чем на треть ($p < 0,05$) и составляет 138,6 (135,4; 141,8) тыс./мм³.

В межклеточном веществе между фибробластами выявляются относительно тонкие коллагеновые волокна. Отмечается и увеличение содержания коллагена в области формирования регенерата.

На раневую поверхность продолжает наплзать эпителий. В нем за пределами зоны миграции отмечается высокая митотическая активность эпителиоцитов. Слои эпидермиса не дифференцированы.

На 3-и сутки эксперимента отёк тканей раны существенно не меняется, а степень их гидратации сохраняется на уровне значений в предыдущем сроке эксперимента и составляет 70,4 (69,9; 70,9) %. Количество (таблица 15) полнокровных сосудов (207,8 (196,5; 219,1) мм²) и средняя площадь их поперечного сечения (389,6 (382,5; 396,7) мкм²) незначительно изменяются, соответственно, уменьшаясь и увеличиваясь, что, вероятно, связано с появлением на периферии раны сосудов более крупного калибра.

Основная масса тучных клеток располагается на периферии зоны раневого воспаления. Небольшие их группы находятся вблизи новообразованных сосудов. Общее количество тучных клеток в зоне регенерата увеличивается более чем на треть и составляет 24,6 (22,1; 27,1) тыс./мм³. СПД лаброцитов находится на уровне его значений в предыдущем сроке (2-е сутки) эксперимента.

Миграции лейкоцитов из сосудов не наблюдается, а общее их количество в ране уменьшается до 88,5 (84,8; 92,2) тыс./мм³ (таблица 17). Вблизи края раны встречаются лишь единичные лейкоциты.

Макрофаги располагаются достаточно равномерно, образуя лишь небольшие скопления вокруг дегранулированных тучных клеток и очагов микрокровоизлияний. Число их остается ещё на высоком уровне –

20,1 (19,89; 20,31) тыс./мм³ ($p < 0,05$), но это несколько меньше, чем в предыдущем сроке (таблица 17). Фагоцитарная активность клеток сохраняется высокой.

Большая часть фибробластов по-прежнему сконцентрирована на периферии раны. Клетки у свободного края раны принимают четко выраженную ориентацию и располагаются в виде плотных слоёв. Их количество (151,4 (147,9; 154,9) тыс./мм³) и размеры в этот срок достигают ($p < 0,05$) своих максимальных значений. Клетки имеют умеренно базофильную цитоплазму. Число митозов у них максимально.

В области дефекта выявляется небольшое количество тонких коллагеновых волокон. Одновременно в ране возрастает и содержание коллагена (рисунок 16).

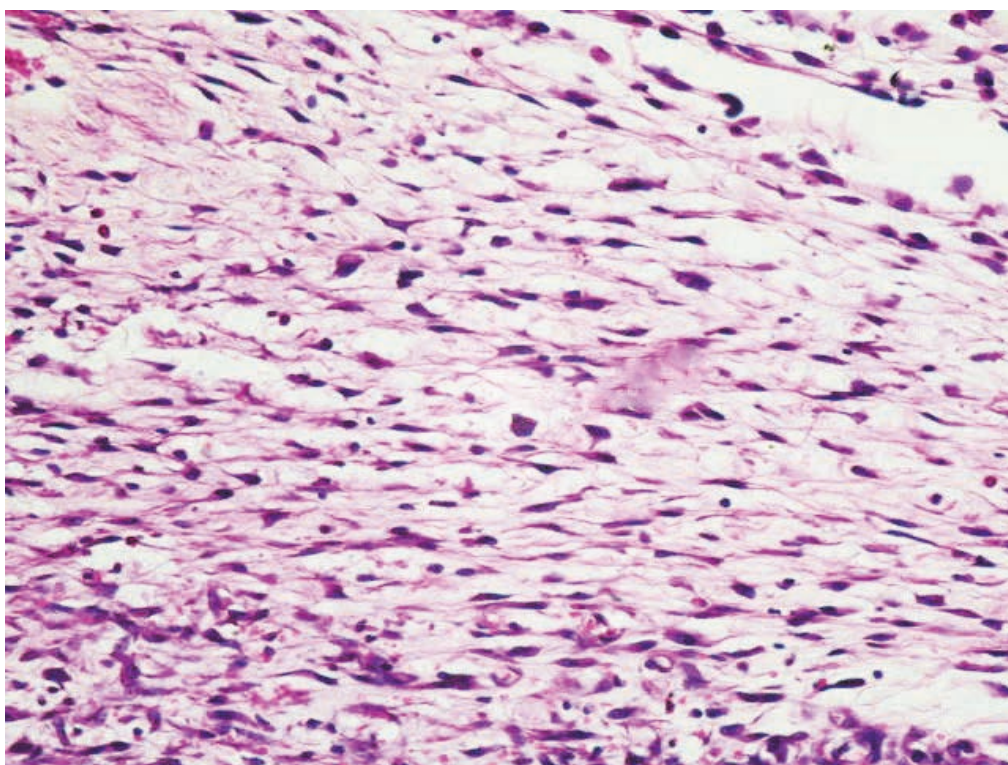


Рисунок 16 – Реакция фибробластов (3-и сутки) и фрагменты коллагеновых волокон. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

Продолжается активная миграция эпителиоцитов на область дефекта. Край наползающего эпителиального пласта утолщен. В центральной части раны эпителий ещё отсутствует. Площадь раны, выстланная эпителием, составляет $54,2 \pm 2,1$ %. В клетках выявляется большое количество митозов.

На 5-е сутки эксперимента отек тканей и их гидратация (69,7 (69,3; 70,1) %) в зоне раневого воспаления продолжают снижаться, а содержание жидкости в них практически соответствует её количеству в контроле. Одновременно снижаются на треть количество (143,2 (132,7; 153,7) мм²) и площадь поперечного сечения (269,8 (260,4; 279,2) мкм²) сосудов (таблица 16).

Число тучных клеток в ране возрастает, достигая максимальных значений – 28,1 (26,3; 29,9) тыс./мм³ (таблица 16), увеличиваются и их средние размеры. В пуле лаброцитов преобладают клетки средних и больших размеров. Это указывает на старение их популяции в ране. Функциональная активность их остается высокой, а их СПД сохраняется на уровне 0,25 (0,22; 0,28) (таблица 16).

В регенерате продолжает уменьшаться содержание лейкоцитов и макрофагов. Так, количество лейкоцитов в ране, по сравнению с предыдущим сроком, уменьшается в 1,7 раза и составляет 52 (49,8; 55,0) тыс./мм³, а число макрофагов – в 1,5 раза и составляет 13,4 (13,24; 13,56) тыс./мм³. В то же время количество фибробластов в нем уменьшается менее существенно – до 142,2 (140,2; 144,2) тыс./мм³.

Образующаяся молодая грануляционная ткань заполняет область раневого дефекта. Коллагеновые волокна и их пучки располагаются хаотично. Позитивным моментом в этот период следует считать увеличение в грануляционной ткани содержания коллагена.

В 40 % случаев струп уже отсутствует. Край напозающего эпителия имеет вид клина и уходит под струп. Миграция эпителия на грануляционную ткань замедляется. Отмечается усиление дифференцировки эпителиальных клеток.

На 7-е сутки раневые поверхности без струпов. Гидратация тканей в области раны практически не изменяется и составляет 69,4 (68,8; 70,0) %. Продолжает снижаться количество сосудов – до 132,4 (122,5; 142,3) мм², но оно ещё почти в 2,5 раза превышает их число в контрольной группе. Однако площадь сосудов в зоне регенерата уменьшилась ($p < 0,05$) до 239,7 (232,5; 346,9) мкм².

Количество тучных клеток ($17,7 (16,2; 19,2)$ тыс./мм³) в этот срок, по сравнению с предыдущим, снижается почти на 60 %, и они выявляются в основном за пределами новообразованной грануляционной ткани.

Грануляционная ткань полностью заполняет дефект и состоит из сосудов, клеток и коллагеновых волокон, бóльшая часть которых не имеет определенной ориентации (рисунок 17). Соотношение клеточных элементов в ней ещё больше изменяется. Продолжает уменьшаться количество всех основных разновидностей клеток соединительной ткани в регенерате, причем количество лейкоцитов составляет $38,7 (34,2; 43,2)$ тыс./мм³, что больше, чем у контрольных животных. Макрофагов ($10,9 (10,74; 11,06)$ тыс./мм³) становится даже меньше, чем в контрольной группе, а число фибробластов ($119,0 (116,7; 121,3)$ тыс./мм³) соответствует их количеству в контроле (таблица 17).

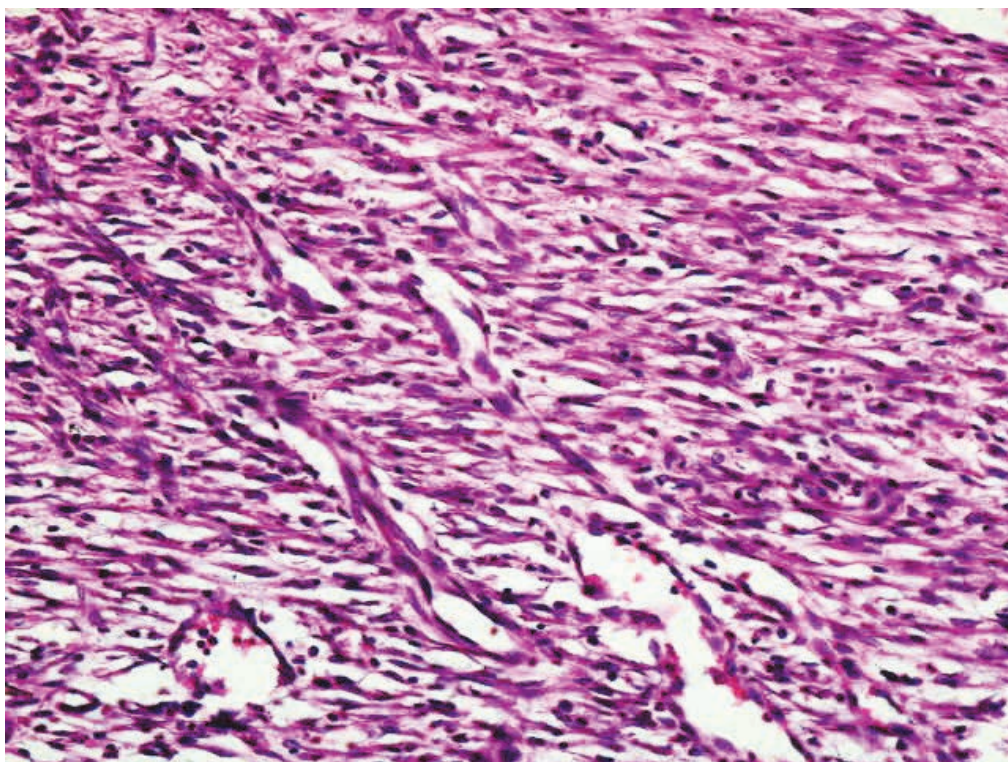


Рисунок 17 – Грануляционная ткань (7-е сутки).

Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

Сформированный рубец незначительно выступает над поверхностью интактной кожи, имеет розовый оттенок. Эпителизация его практически

завершена. Эпителий, выстилающий рубец, имеет бóльшую толщину, чем у интактных животных, но его дифференцировка на слои не завершена.

К 15-м суткам эксперимента сформирован уже достаточно плотный соединительнотканый рубец кожи (рисунок 18). Содержание жидкости в его грануляционной ткани составляет 69,0 (68,2; 69,8) %.

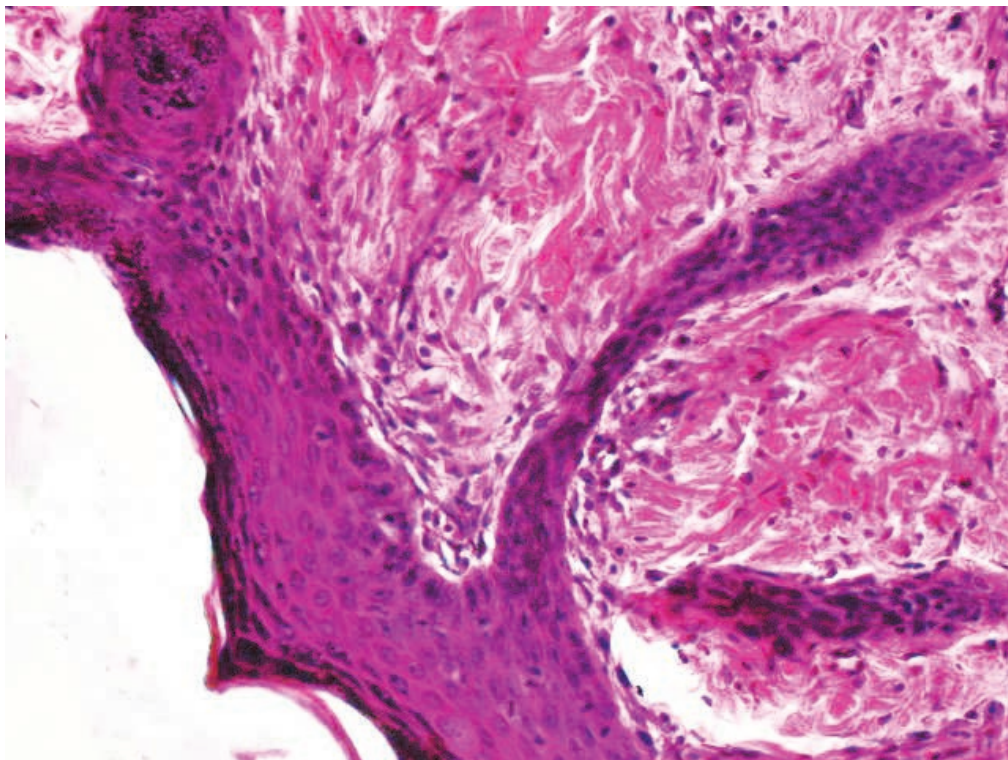


Рисунок 18 – Дифференцировка слоев эпителия и грануляционная ткань (15-е сутки). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 150$

Созревание грануляционной ткани сопровождается прогрессирующим уменьшением числа кровеносных сосудов – до 16,1 (15,4; 16,8) %. Это указывает на то, что в основном они представлены капиллярами.

Количество клеточных элементов (лейкоциты, макрофаги, тучные клетки и фибробласты) в грануляционной ткани также уменьшается ($p < 0,05$). Их относительный объем составляет 19,7 (17,4; 22,0) %.

Сохранившиеся в структуре грануляционной ткани фибробласты принимают веретеновидную форму. Их цитоплазма становится менее

базофильной. Митотическая активность клеток сохраняется на низком уровне. Клеточные элементы (фибробласты и макрофаги) в сформированном рубце располагаются между пучков толстых коллагеновых волокон, не имеющих ещё строгой ориентации. Их относительный объём занимает 64,2 (61,9; 66,5) %. Содержание коллагена в них составляет 25,1 (24,2; 26,0) усл. ед.

При изучении биомеханических свойств формирующегося рубца установлено, что за истекшее время возрастают как его прочность, так и упругость, что коррелирует с содержанием в нем коллагена. Так, в этот срок прочность рубца составляет 512,6 (509,5; 515,7) г, а упругость – 33,8 (32,5; 35,1) г.

Толщина эпидермиса продолжает снижаться. Количество слоёв в нем приближается к числу их у интактных животных. В части клеток появляется зернистость в цитоплазме, что указывает на кератинизацию эпидермиса.

На 30-е сутки на месте раны сформирован нормотрофический тип послеоперационного рубца кожи. Отмечается ещё избыточная его розовая окраска, но без признаков пигментации. Содержание жидкости в рубце незначительно снижается – до 68,1 (67,5; 68,7) % (таблица 18) и практически достигает уровня аналогичного показателя у интактных животных.

Таблица 18 – Относительный объём клеток, волокон, сосудов и содержание жидкости в рубце кожи (%)

Показатель	Сроки			
	15 суток	30 суток	60 суток	180 суток
Группа 3	Ме (25; 75)			
Клетки	19,7* (17,4; 22,0)	18,2* (17,4; 19,0)	18,0 (15,7; 20,3)	14,8 (14,2; 15,4)
Волокна	64,2* (61,9; 66,5)	73,4* (69,8; 77,0)	74,3 (72,3; 76,3)	79,0 (76,8; 81,2)
Сосуды	16,1* (15,4; 16,8)	8,4* (7,2; 9,6)	7,7 (7,3; 8,1)	6,2 (5,7; 6,7)
Жидкость	69,0 (68,2; 69,8)	68,1 (67,5; 68,7)	67,5 (66,9; 68,1)	66,7 (66,0; 67,4)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).				

Сформированная ткань представлена пучками коллагеновых волокон. Часть их ещё не ориентирована по линиям наибольшего растяжения кожи, а их относительный объем возрос почти на 15 % и составил 73,4 (69,8; 77,0) % (таблица 18). На этом фоне в рубце отмечается снижение почти в 2 раза относительного объема сосудов – до 8,4 (7,2; 9,6) %. Количество же клеток уменьшилось незначительно и составило 18,2 (17,4; 19,0) % (таблица 18).

Снижается (таблица 18) и объемная доля кровеносных сосудов, составляя к этому сроку 8,4 (7,2; 8,1) % ($p < 0,05$). Клеточные элементы в рубце малочисленны, но представлены всеми основными разновидностями клеток соединительной ткани. Фибробласты в основном представлены фиброцитами со слабобазофильной цитоплазмой. Содержание коллагена в рубце кожи продолжает увеличиваться более чем на 16 %, и уровень его в этот период достигает 29,2 (28,1; 30,3) усл. ед. ($p < 0,05$).

Ранотензиометрия выявила, что сформированный к 30-м суткам эксперимента рубец кожи имеет относительно высокие биомеханические характеристики (таблица 19). Прочность его достигает 523,4 (520,2; 526,6) г, а упругость – 39,1 (38,6; 44,6) г ($p < 0,05$).

Таблица 19 – Содержание коллагена (усл. ед.) и биомеханические характеристики рубца кожи (г)

Показатель	Сроки			
	15 суток	30 суток	60 суток	180 суток
Группа 3	Me (25; 75)			
Коллаген	25,1 (24,2; 26,0)	29,2 *(28,1; 30,3)	36,4*(34,7; 38,1)	38,9*(36,6; 41,2)
Прочность	512,6 (509,5; 515,7)	523,4* (520,2; 526,6)	552,2*(549,7; 554,7)	581,6* (578,4; 584,6)
Упругость	33,8 (32,5; 35,1)	39,1*(38,6; 39,6)	43,4*(42,2; 44,6)	55,4*(52,6; 58,2)
Примечание: * Значимое отличие от предыдущего срока ($p < 0,05$).				

Рубец кожи покрыт эпидермисом, в котором хорошо определяются все слои. Роговой слой достаточно толстый и практически не отличается по данному показателю от контроля.

На 60-е сутки исследования на месте раны сформирован плоский и мягкий нормотрофический послеоперационный рубец кожи (рисунок 19). Визуально ещё отмечается его избыточная розовая окраска. Содержание жидкости в нём (67,5 (66,9; 68,1) %) практически не отличается от её количества в предыдущем сроке наблюдения. Относительный объем кровеносных сосудов в рубце кожи уменьшается почти на 9 % и составляет 7,7 (7,3; 8,1) %. Еще в меньшей степени в нем уменьшается объем клеточных элементов – до 18,0 (15,7; 20,3) %. На этом фоне отмечается незначительное увеличение в рубце относительного объема соединительнотканых волокон – до 74,3 (72,3; 76,3) % (таблица 18).

Сформированная ткань рубца представлена пучками коллагеновых волокон. Продолжается их реорганизация и перестройка фиброархитектоники волокон. Тем не менее, за счет ремоделирования структуры рубца в этот срок в нем увеличивается ($p < 0,05$) содержание коллагена – до 36,4 (34,7; 38,1) усл. ед.

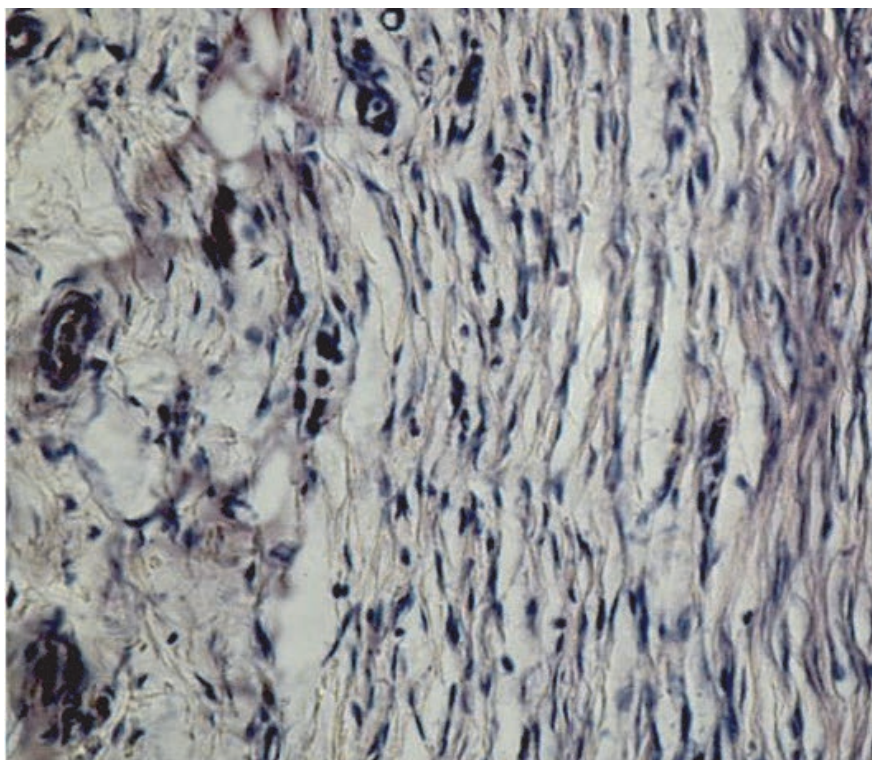


Рисунок 19 – Рубец кожи (60-е сутки). Окраска по Ван-Гизону. Ув. $\times 150$

Вследствие структурных преобразований изменились и биомеханические свойства рубца (таблица 19). Его прочность (552,2 (549,7; 555,7) г) увеличилась почти на 6 %, а упругость (43,4 (42,2; 44,6) г) – на 11 % ($p < 0,05$).

К последнему сроку эксперимента (180-е сутки) сформировался мягкий, с умеренным фиброзом, не возвышающийся над интактной кожей рубец. Визуально его ткань аваскулярна, но сохраняет ещё слабо-розовый оттенок. Пигментация отсутствует. Его гидратация еще незначительно уменьшилась до 66,7 (66,0; 67,4) %.

При гистологическом изучении выявлено, что сформированная ткань рубца состоит на 79,0 (76,8; 81,2) % из волокон, на 14,8 (14,2; 15,4) % – из клеточных элементов, на 6,2 (5,7; 6,7) % – из кровеносных сосудов (таблица 18).

Кровеносные сосуды в ней представлены в основном капиллярами, а клеточные элементы – фиброцитами. Их синтетическая активность резко снижена. За счет ремоделирования рубца содержание коллагена в нем увеличилось ($p < 0,05$) до 38,9 (36,6; 41,21) усл. ед.

При определении биомеханических свойств рубца выявлено, что в этот срок они достигли максимальных значений. Так, прочность рубца улучшилась ($p < 0,05$) на 5 % – до 581,6 (578,4; 584,6) г ($p < 0,05$), а упругость возросла ($p < 0,05$) почти на 30 % и составила 55,4 (52,6; 58,2) г.

Следует отметить, что в данной группе такие морфофункциональные характеристики, биомеханические свойства и косметические качества имели все 100 % сформированных послеоперационных рубцов кожи.

Таким образом, результаты исследования показали, что при местном повышении уровня пролактина наблюдаются те же эффекты, что и при внутримышечном его введении, однако их проявления носят более выраженный характер. Отмечается менее значимая, чем в контроле, альтерация клеток и неклеточных структур, большая сохранность кровеносных сосудов в парараневой зоне. Это создает благоприятные условия и предпосылки для своевременного развития адекватного раневого воспаления и регенераторных реакций. Локальная гиперпролактинемия стимулирует клеточные реакции (эмиграцию и миграцию

лейкоцитов, формирование лейкоцитарного вала, функциональную активность лейкоцитов, макрофагов и фибробластов).

В совокупности эти условия в 100 % случаев обеспечивают формирование по своим морфологическим признакам, биомеханическим характеристикам и косметическим свойствам нормотрофического типа рубца кожи.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Восстановительный процесс независимо от причины повреждения имеет общебиологические закономерности развития. Тем не менее, всегда присутствуют специфические особенности, характерные для того или иного его вида, в том числе и при заживлении ран кожи (Ерохина И. А. с соавт., 1989; Маянский Д. Н., 1991; Казанин В. И., 2004; Лебединский В. Ю., Буланкина И. А., 2008)

В выполняемой работе специфика исследования заключается в том, что характеристики воспалительного процесса в коже изучались на фоне изменения (общего и местного) уровня гормона пролактина. Тщательное изучение начальных этапов раневого процесса продиктовано тем, что именно они запускают всю программу ответной реакции, что в дальнейшем существенно отражается на конечном результате заживления раны. Наряду с этим изучение ремоделирования рубца кожи в отдаленные сроки (до 180 суток) продиктовано тем, что было необходимо провести анализ изменений не только структурных перестроек дермы, её гидратации, но и биомеханических свойств кожи на завершающем этапе восстановительного процесса.

В результате проведенных исследований установлено, что цито- и гистогенез структурных элементов кожи при заживлении её ран, происходящих при использовании пролактина, имеют ряд особенностей, которые проявляются в первую очередь в изменении гормонального статуса животных (рисунок 20).

Так, наибольшее содержание пролактина в плазме крови отмечается через 6 часов после нанесения раны у животных при внутримышечном введении гормона – 183,5 (182,8; 184,8) нмоль/л. Второе ранговое место по уровню содержания пролактина занимает 3-я группа – животные с местным применением гормона – 132,2 (131,9; 132,5) нмоль/л. Наиболее низкий уровень пролактина отмечается у животных контрольной группы – 127,1 (12,61; 128,1) нмоль/л.

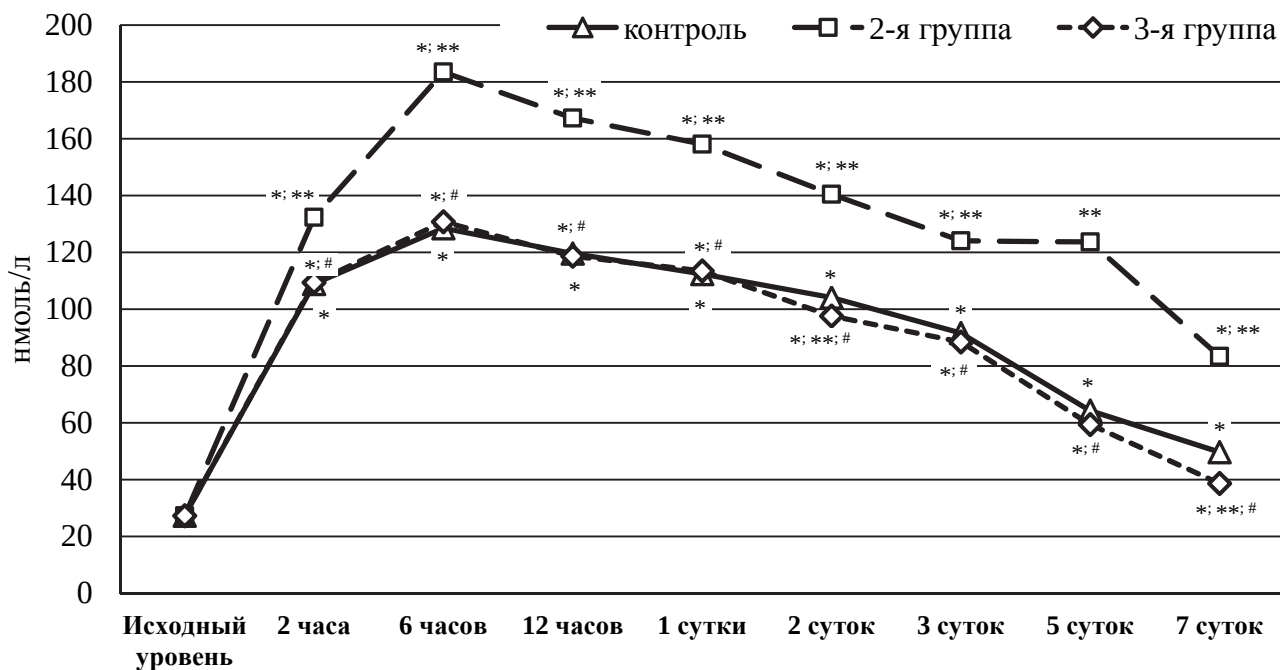


Рисунок 20 – Динамика изменения содержания пролактина в плазме крови (нмоль/л): здесь и далее: * – значимое отличие от показателей предыдущего срока; ** – значимое отличие от показателей контрольной группы; # – значимое отличие показателей 2-й и 3-й групп

Следовательно, различия в содержании пролактина у животных 2-й и 3-й групп животных обусловлены прежде всего способом введения препарата.

В контрольной группе подъем уровня пролактина в крови отмечается, начиная с 2 часов от начала эксперимента, и достигает максимальных значений к 6 часам, что обусловлено стрессорной реакцией животных на травму. В последующие сроки отмечается его снижение почти до исходного уровня (рисунок 20). При внутримышечном введении препарата (2-я группа) отмечается такая же закономерность изменения содержания гормона, но его уровень в 1,43 раза выше, чем в контроле, и он более продолжителен.

При местном применении препарата содержание гормона в крови существенно не отличается от его уровня в контрольной группе, поэтому применение пролактина значимо не изменяет эндокринный статус животных, что не вызывает корректирующих влияний со стороны высших центров эндокринной

регуляции, которые могут оказать не только положительное, но и негативное воздействие на ход восстановительного процесса.

При внутримышечном введении пролактина повышение уровня гормона в области раны возникает в более отдаленные сроки, что не позволяет корректировать его в фазу альтерации. Аналогичная картина наблюдается и при исследовании изменений кортикостерона в исследуемых группах. Так, наибольший его подъём отмечается во 2-й и 3-й группах (в 2,11 и 1,36 раза соответственно) в срок 12 часов – до 72,3 (71,5; 73,2) и 46,5 (44,7; 48,3) нмоль/л соответственно. В контрольной группе его максимальный уровень выявлен в срок 1 сутки – 62,3 (61,0; 63,6) нмоль/л, и он увеличивается в 1,8 раза, по сравнению с исходным значением. Это, вероятно обусловлено влиянием пролактина на эндокринный статус экспериментальных животных (Фомичева Е. Е., Немирович-Данченко Е. А., 2003). В последующие сроки идет снижение уровня гормона в плазме крови почти до исходных значений.

Изучение динамики восстановительного процесса показало, что в парараневой зоне в посттравматический период в большей или меньшей степени наблюдается альтерация клеточных элементов и других тканевых структур. Но их повреждение, происходящее на фоне повышения пролактина (общего и местного), выражено менее значительно, чем в контроле.

На это достоверно указывает суммарное количество сохранившихся в очаге воспаления клеток соединительной ткани (лейкоцитов, макрофагов и фибробластов) и сосудов. В значительной мере это обусловлено стресс-лимитирующим эффектом пролактина (Меерсон Ф. З., 1981; Малышев В. В. с соавт., 1997). Существенную роль при этом играет и способность гормона повышать резистентность клеток соединительной ткани в ранние сроки воспаления (Изатулин В. Г., 1999; Фомичева Е. Е. с соавт., 2004).

Тем не менее, следует отметить, что у животных 3-й группы количество сохранившихся клеток в ранний посттравматический период, по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе, больше, и они имеют более высокую функциональную активность, что, вероятно, обусловлено более быстрой

кумуляцией гормона в парараневой зоне при местном применении препарата (рисунки 21, 22, 23).

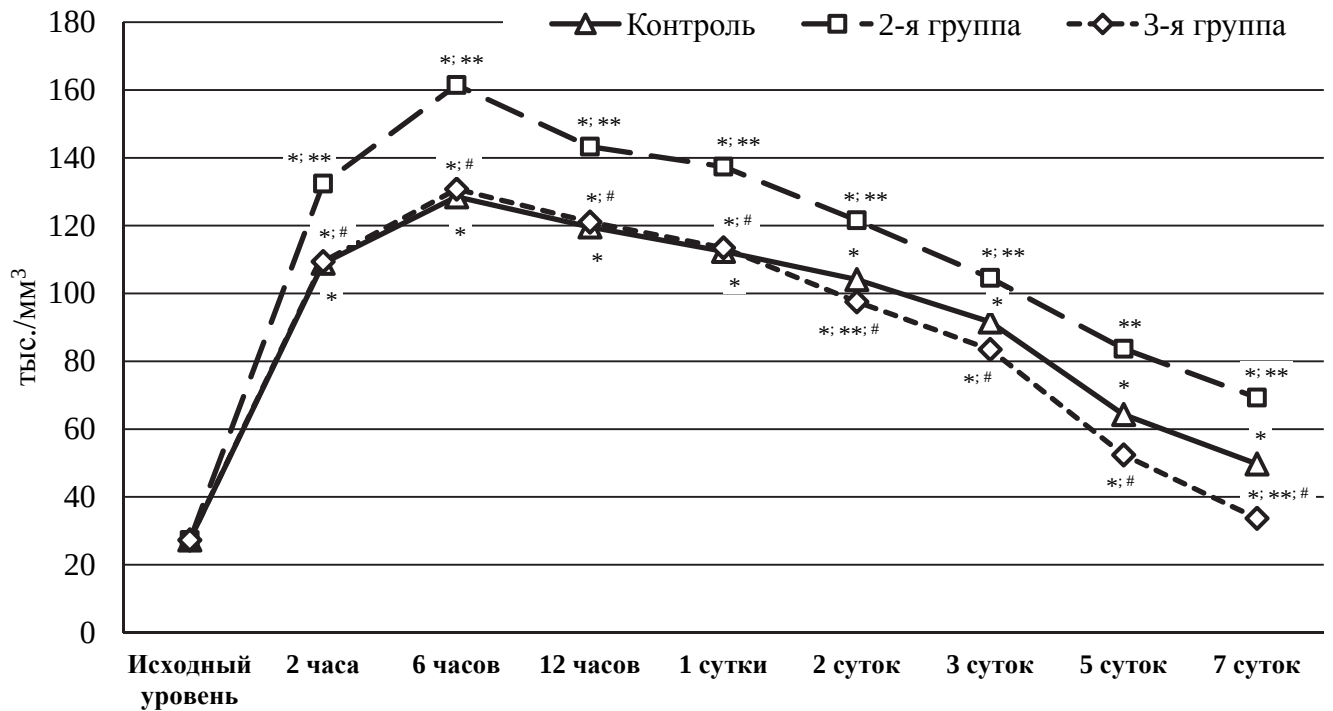


Рисунок 21 – Динамика изменения количества лейкоцитов в очаге раневого воспаления (тыс./мм³)

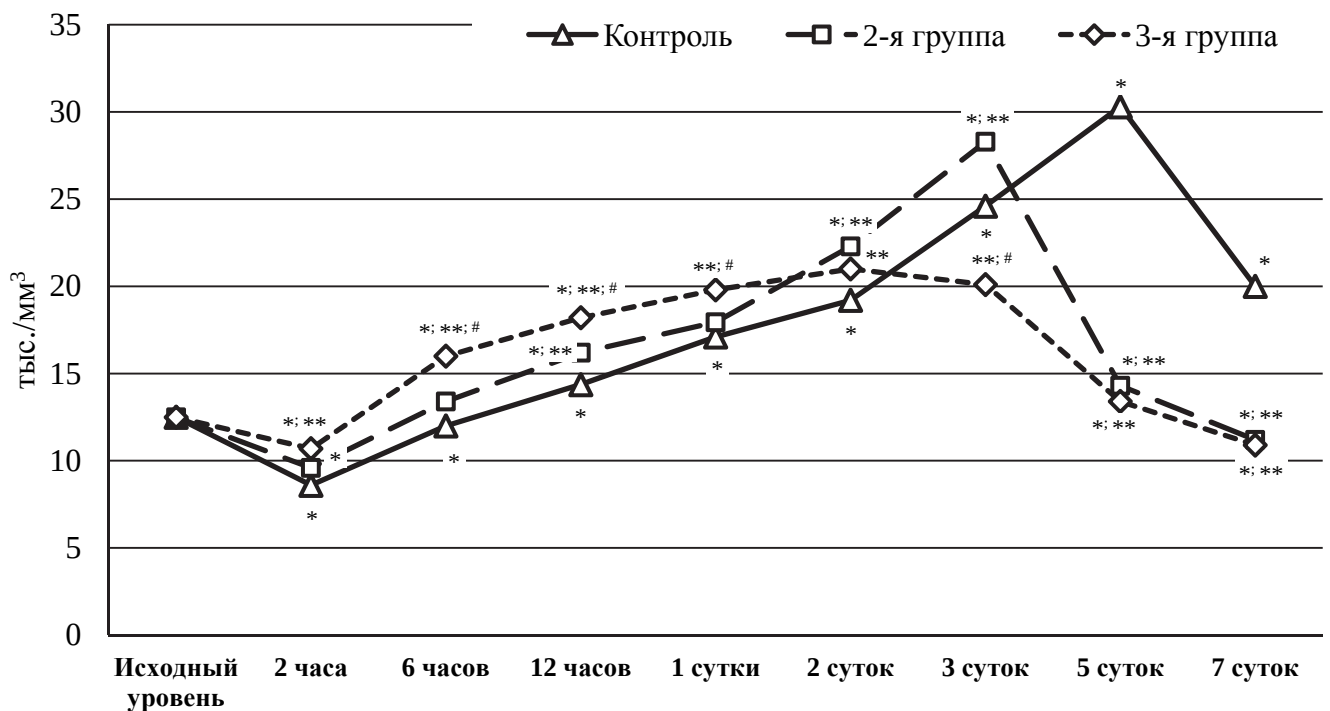


Рисунок 22 – Динамика изменения количества макрофагов в очаге раневого воспаления (тыс./мм³)

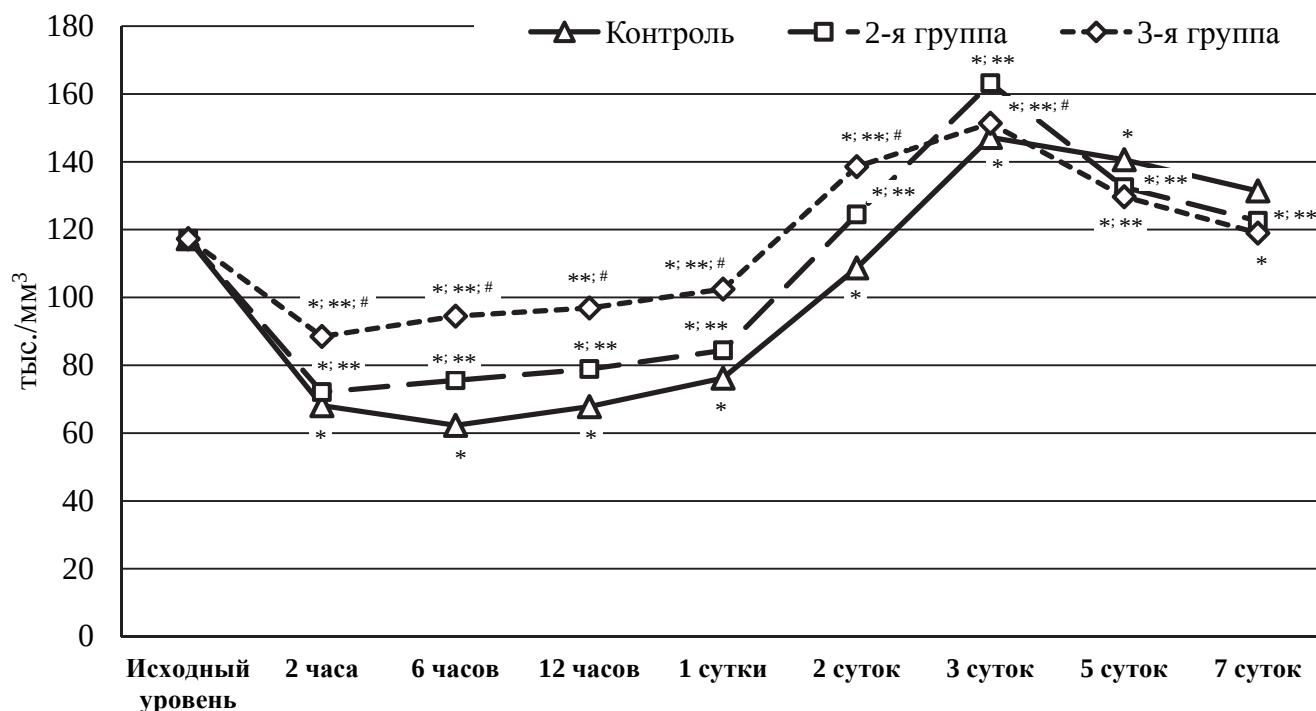


Рисунок 23 – Динамика изменения количества фибробластов очаге раневого воспаления (тыс./мм³)

Также к позитивному факту следует отнести и то, что при использовании пролактина (2-я и 3-я группы) отмечается большая сохранность сосудистого русла в области восстановительного процесса (рисунок 24). Несомненно, в дальнейшем это играет существенную роль в развитии клеточных реакций при заживлении раны кожи. Большая их сохранность в дальнейшем играет существенную роль в развитии клеточных реакций при заживлении ран.

В наибольшей степени сосудистая реакция на повреждающее воздействие отмечается в контрольной группе в срок 12 часов и 1 сутки, когда количество сосудов повышается почти в 7–8 раз – до 372,6 (366,3; 378,9) и 333,2 (322,9; 343,5) мм³ соответственно.

Во 2-й и особенно в 3-й группе сосудистая реакция менее интенсивна и достигает максимума через 12 часов от начала эксперимента, а количество сосудов не увеличивается более чем в 7 раз, по сравнению с контролем. Кровеносные сосуды, находящиеся в зоне раневого воспаления, тромбируются и разрушаются. В зоне стаза отмечается полнокровие как капилляров, так и более

крупных сосудов микроциркуляторного русла. В некоторых сосудах, особенно в артериолах, наблюдается значительный периадвентициальный отек, что является закономерной реакцией на повреждение. Увеличивается их проницаемость, что приводит к экссудации плазмы крови из сосудов в ткани и к развитию воспалительного отека.

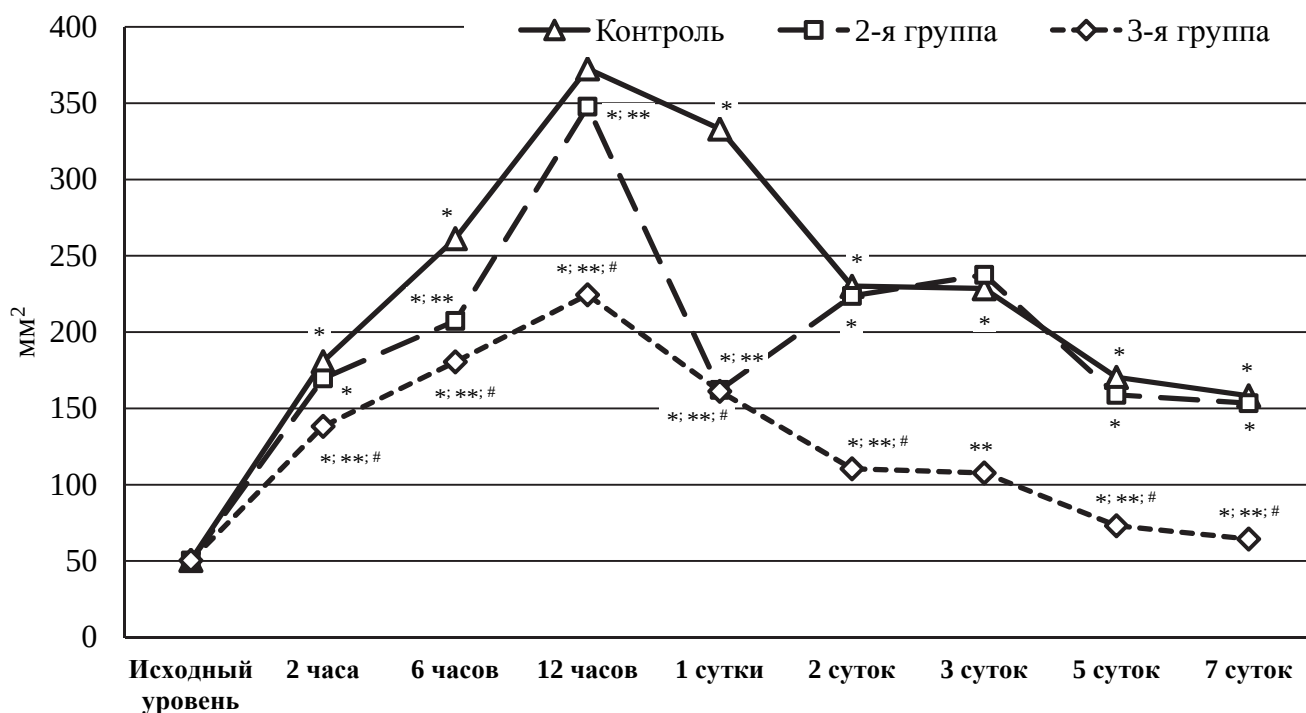


Рисунок 24 – Динамика изменения количества кровеносных сосудов в очаге раневого воспаления (мм²)

Содержание жидкости в окружающих рану тканях в контрольной группе увеличивается на 23 % ($p < 0,05$) за счет отека и достигает максимальных значений к 12 часам от начала эксперимента. Во 2-й и 3-й группах её количество увеличивается на 16 % и 14 % соответственно (рисунок 25), и достигает максимальных значений в более ранний срок – 2 часа.

Развитию отёка способствует высвобождающийся из гранул поврежденных тучных клеток гистамин. Так, количество тучных клеток в этот срок в контрольной группе составляет 3,3 (3,0; 3,6) тыс./мм³ (рисунок 26), а их СПД (рисунок 27) достигает максимальных величин – 0,8 (0,77; 0,83). По сравнению с этим, во 2-й и 3-й группах количество тучных клеток составляет 5,7 (5,1; 6,3) и

6,4 (6,1; 7,3) тыс./мм³ соответственно, что в 1,7 и 1,9 раза больше, чем в 1-й группе. Индекс их дегрануляции в этот срок во всех группах сохраняется на высоком уровне, однако он существенно меньше во 2-й и 3-й группах – 0,51 (0,46; 0,56) и 0,37 (0,32; 0,42).

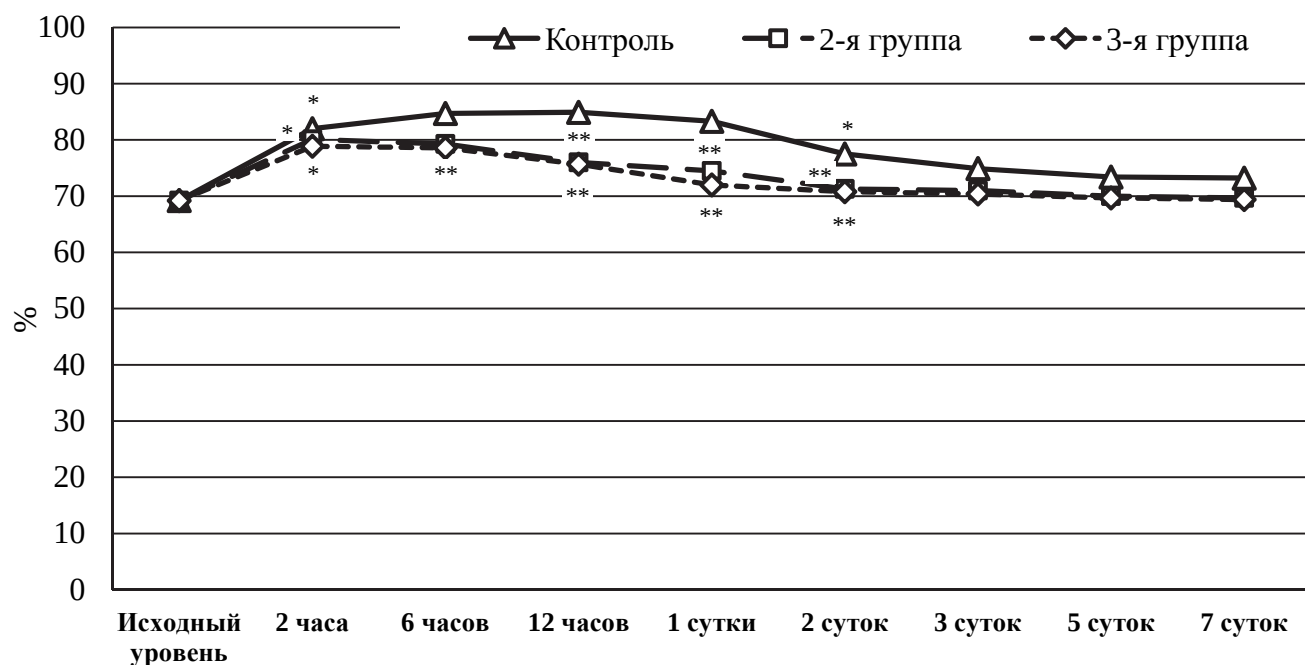


Рисунок 25 – Динамика изменения содержания жидкости в очаге раневого воспаления (%)

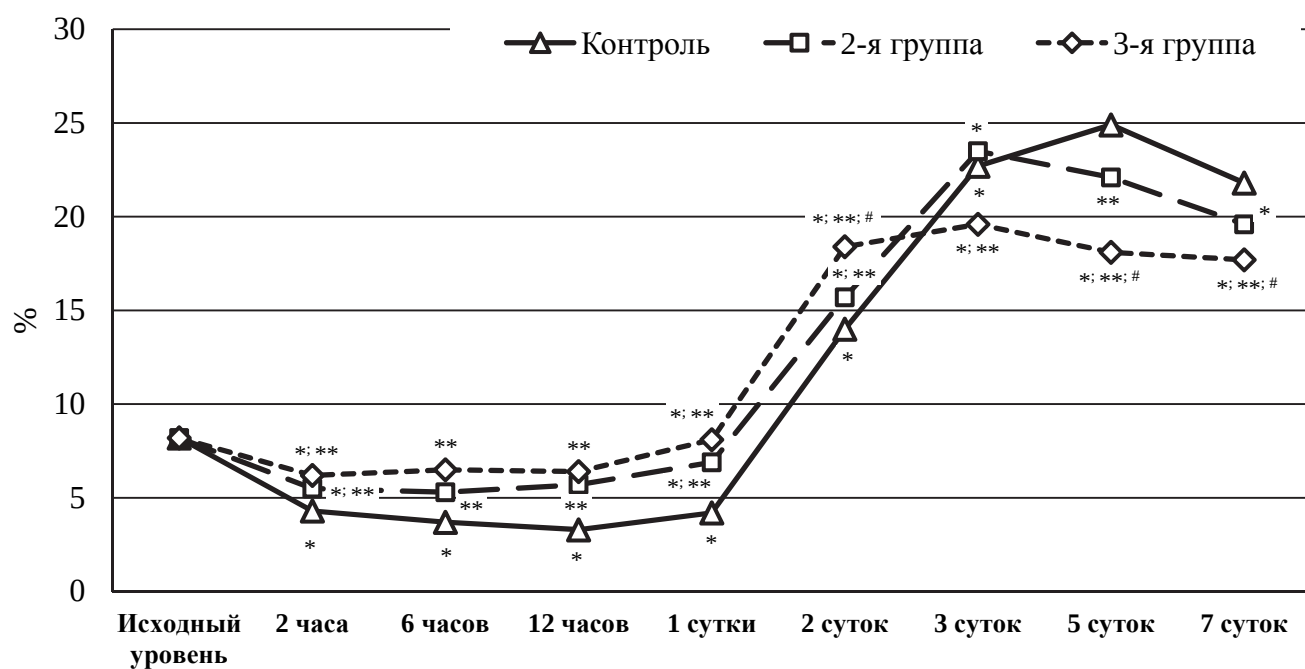


Рисунок 26 – Динамика изменения количества тучных клеток в очаге раневого воспаления (тыс./мм³)

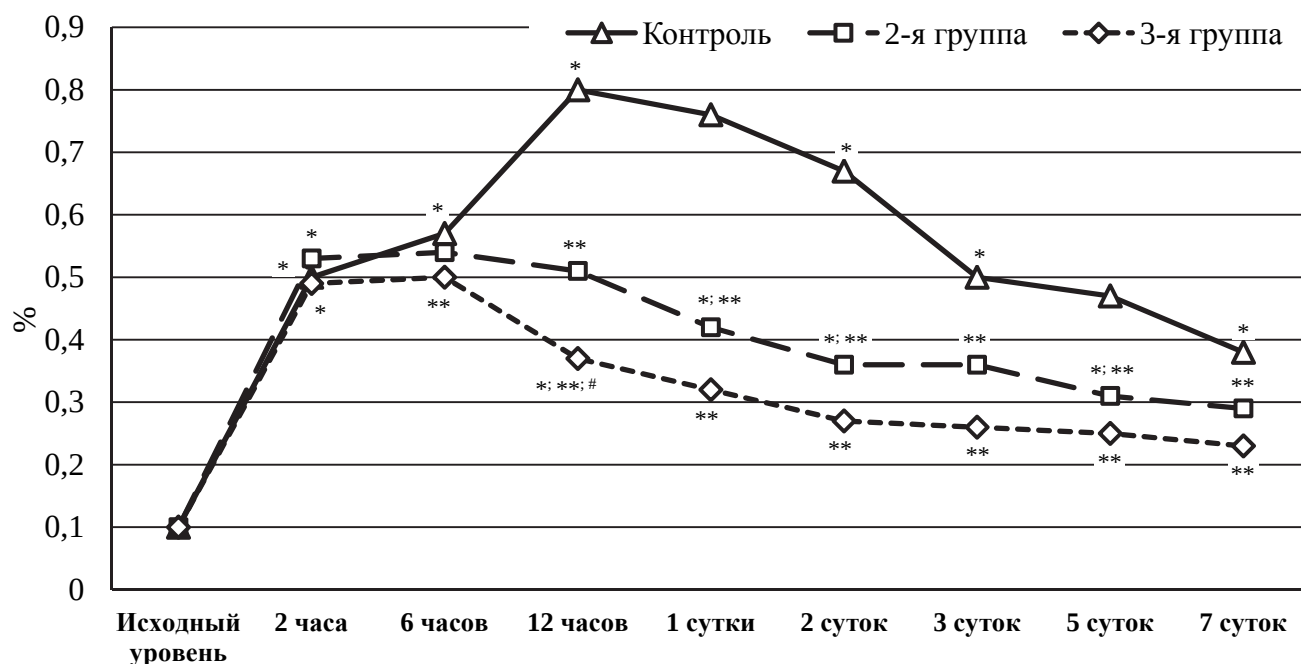


Рисунок 27 – Динамика изменения СПД тучных клеток в очаге раневого воспаления

Поступающий в ткани гистамин активно влияет на микроциркуляцию. Действие его реализуется через рецепторы мембран разных клеток. При этом вазодилатация и повышение проницаемости сосудов обусловлены главным образом экспрессией Н1-рецепторов сосудистой системы (Денисов А. В., 1994; Быков В. Л., 1999). Гистамин в очаге воспаления повышает адгезивные свойства эндотелия сосудов, способствует эмиграции лейкоцитов и стимулирует фагоцитоз нейтрофилов (Шиходыров В. В. с соавт., 1986).

Количество лейкоцитов в зоне восстановительного процесса во всех группах достигает максимальных значений к 6 часам (рисунок 21), и оно наиболее существенно во 2-й группе при внутримышечном введении пролактина — 161,5 (159,6; 163,4) тыс./мм³. В 1-й и 3-й группах их количество в этот срок почти на 25 % меньше, чем во 2-й группе. Наиболее узкий лейкоцитарный вал с наибольшей плотностью расположения клеток сформировался при местном применении гормона (рисунок 21).

Начиная с 3-х суток эксперимента, в инфильтрате отмечается массовая гибель нейтрофилов, а общее количество лейкоцитов в зоне воспалительной реакции только в 3-й группе приближается к их числу у интактных животных.

Макрофагальная фаза воспаления у контрольных животных развивается с 12 часов по 7-е сутки наблюдения включительно. В этот период в регенерате доминируют макрофаги. Так, их максимальное количество в 1-й группе – 30,3 (30,04; 30,56) тыс./мм³ – регистрируется на 5-е сутки эксперимента, во 2-й группе – 28,3 (28,07; 28,53) тыс./мм³ – на 3-и сутки, а в 3-й группе увеличение их числа менее выражено – 21,0 (20,77; 21,23) тыс./мм³ – и регистрируется уже к концу 2-х суток (рисунок 22).

Следовательно, формирование «демаркационного» вала, отграничивающего альтерированные ткани от здоровых, завершается на 2–5-е сутки эксперимента. При этом он достигает максимальной ширины (78,3 мкм) в контроле, тогда как во 2-й и 3-й группах он тоньше в 1,27 и 1,4 раза соответственно. Все это говорит в пользу того, что макрофаги во 2-й и 3-й группах обладают более высокой функциональной активностью.

Эту фазу рассматривают как переходный период от раневого воспаления к репаративному. В это время деструктивные изменения в тканях очага воспаления постепенно устраняются, в основном благодаря фагоцитарной активности макрофагов, и сменяются репаративными процессами (Изатулин В. Г., 2000; Лебединский В. Ю., Буланкина И. А., 2008 и др.). В то же время роль макрофагов в ране не ограничена только фагоцитозом. Они являются источниками нескольких десятков цитокинов, которые принимают активное участие в регуляции заживления. Эти факторы также стимулируют продукцию внеклеточного матрикса и накопление фибробластов в парараневой зоне, обеспечивая развитие сосудов (Кузнецов Н. А., 2006). Исследования Е. В. Пигаревского (1983), Н. А. Юриной и А. И. Радостиной (1990), А. И. Радостиной и Н. И. Зуманиги (1992) показали, что макрофаги являются главными «дирижерами» фибробластического процесса при воспалениях различного генеза.

Репаративный период восстановительного процесса (фибробластическая фаза) занимает более продолжительное время, чем предшествующие, и в контрольной группе он протекает со 2-х по 15-е сутки (рисунок 23). Максимальное количество фибробластов в области раны во всех группах отмечается на 3-и сутки эксперимента, причем наибольшее их количество – 163,2 (161,9; 166,2) тыс./мм³ – отмечается во 2-й группе, а наименьшее – 147,2 (145,1; 150,2) тыс./мм³ – в контроле. Следует отметить, что только при местном использовании пролактина число фибробластов, снижаясь, приближается к их исходному уровню, тогда как в 1-й и 2-й группах данные показатели превышают исходный уровень.

Подготовка фибробластов к процессу репарации начинается сразу после нанесения раны, а наибольшая сохранность этих клеток в посттравматический период отмечается при местном применении гормона.

Так, к 6 часам от начала эксперимента их число составляет 94,5 (91,4; 97,6) тыс./мм³, что в 1,52 раза больше, чем в контроле ($p < 0,05$). Также установлено, что на морфологические характеристики и эстетические свойства кожного рубца большое влияние оказывает сохранившийся пул фибробластов в парараневой зоне, клетки которого обладают генетической информацией о структуре интактной кожи этой области (Изатулин В. Г., 2009; Зорина А. И. с соавт., 2011). Именно эти клетки при формировании рубца играют важную роль в придании ему нормотрофического характера.

С 5-х суток эксперимента фибробласты начинают синтезировать коллаген, и к концу 15-х суток раневой дефект заполняется молодой грануляционной тканью. Так, в этот срок содержание коллагена (рисунок 28) в области раны при местном использовании гормона достигает 25,1 (24,2; 26,0) усл. ед. и превышает уровень данного показателя в контроле почти на четверть. Значимые различия в содержании коллагена в рубце кожи у животных 3-й группы, по сравнению с контрольной, отмечаются и в последующие сроки наблюдения.

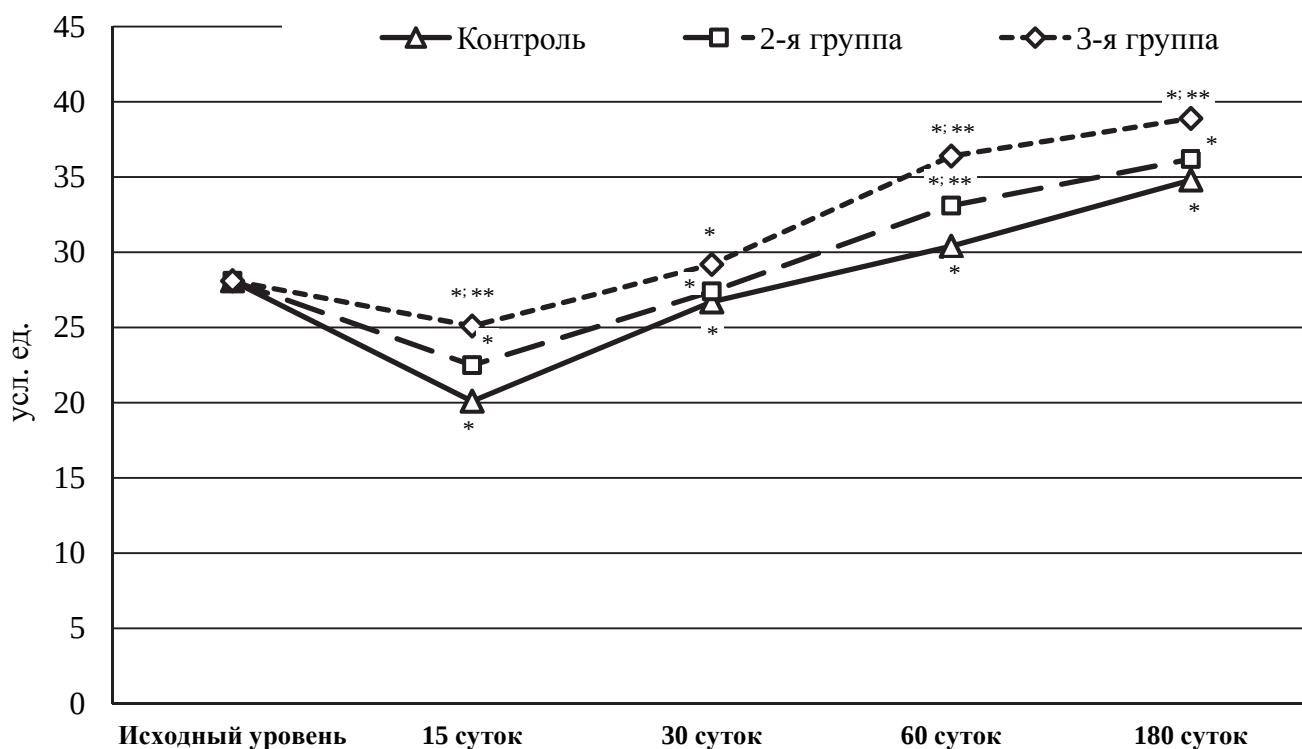


Рисунок 28 – Динамика изменения содержания коллагена в рубце кожи (усл. ед.)

Объективную информацию о темпах формирования и созревания грануляционной ткани дает соотношение в ней относительных объемов основных структурных компонентов: соединительнотканых волокон, сосудов и клеточных элементов, а также содержание воды. Так, выявлено, что на 15-е сутки эксперимента наиболее васкуляризирована грануляционная ткань в контрольной группе, где количество сосудов (рисунок 29) достигает 21,4 (20,1; 24,3) % относительного объема структур кожи. При внутримышечном введении гормона их меньше – 18,5 (16,7; 19,2) %, а при местном его применении отмечаются наименьшие характеристики данного показателя – 16,1 (15,4; 17,8) %.

В таком же ранговом порядке в этих группах распределяются и характеристики относительного объёма клеточных элементов (рисунок 30), причем в 3-й группе они значительно отличаются от значений в контроле.

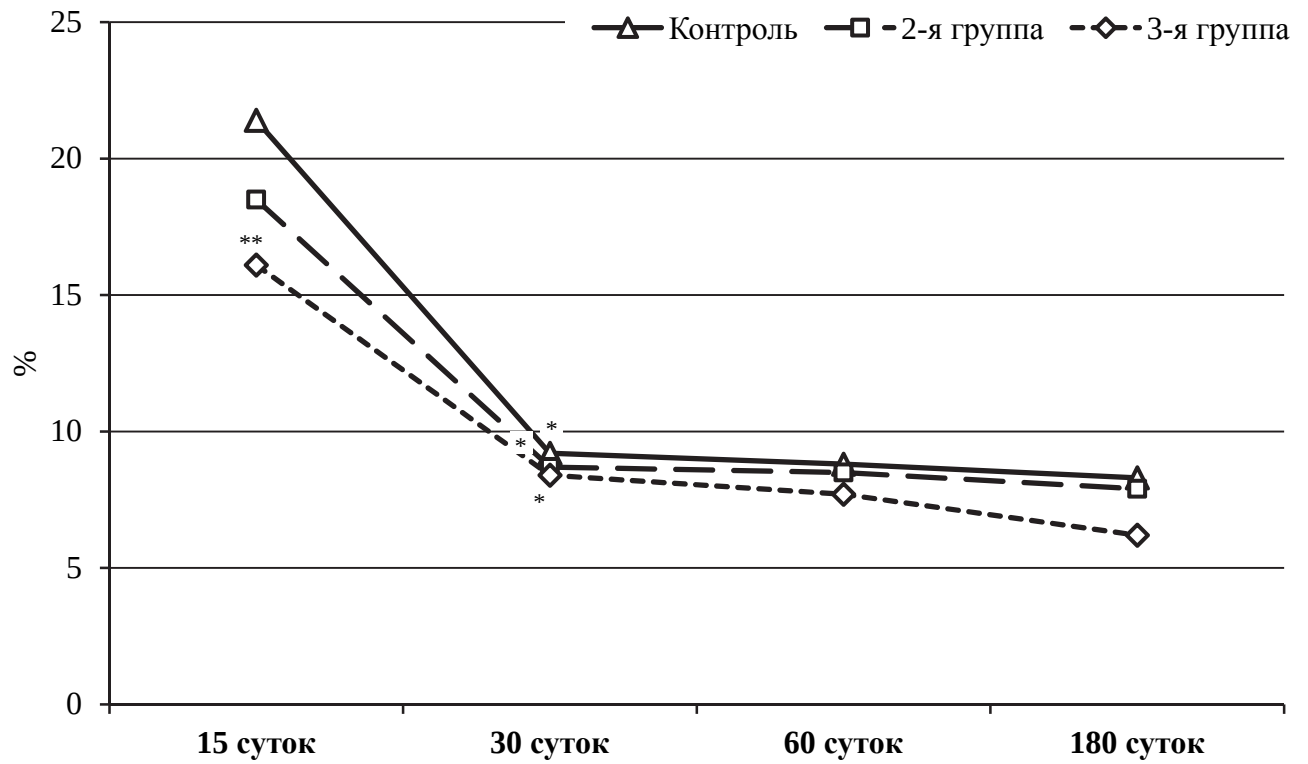


Рисунок 29 – Динамика изменения относительного объема сосудов в рубце кожи (%)

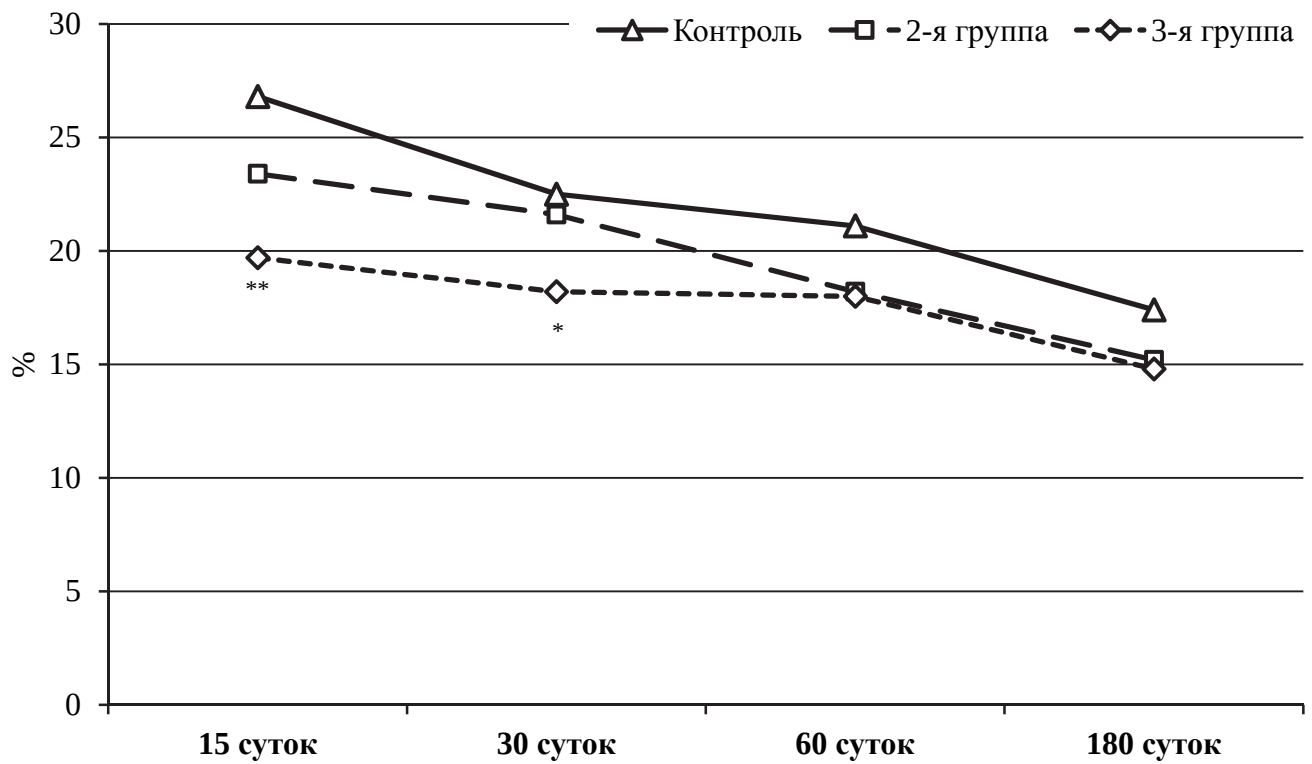


Рисунок 30 – Динамика изменения относительного объема клеток в рубце кожи (%)

Наивысший относительный объем волокон в грануляционной ткани (рисунок 31), напротив, отмечался у животных 3-й группы (64,2 (61,9; 64,7) %), а самый низкий – в контроле, причем различия между этими показателями носят выраженный характер (в 1,24 раза).

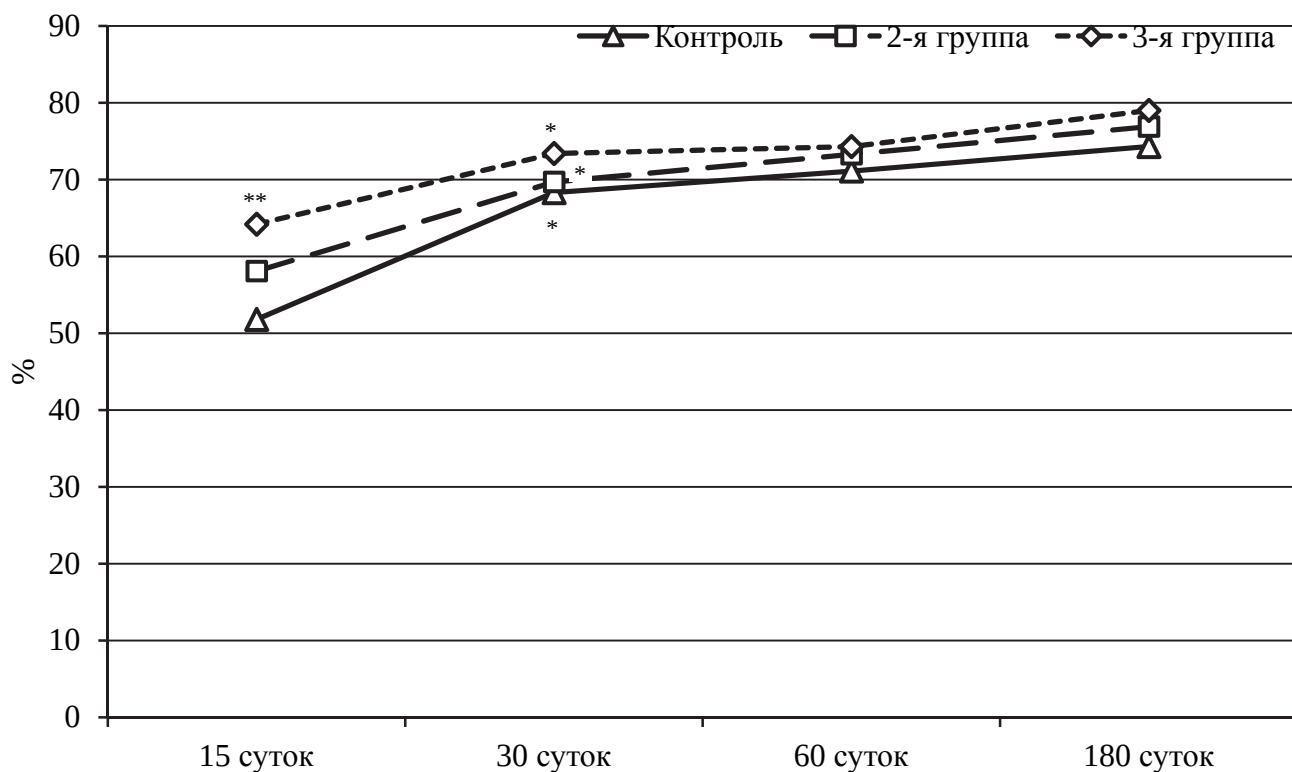


Рисунок 31 – Динамика изменения относительного объёма волокон в рубце кожи (%)

Аналогично изменяются и биомеханические свойства образующегося рубца кожи. Так, его прочность (рисунок 32) в срок 15 суток была значительно больше (в 1,68 раза) по отношению к контролю, а его упругость (рисунок 33) также была больше и превосходила значения в контроле в 1,37 раза. Аналогичные их изменения отмечаются и в последующие сроки. Так, в срок 180 суток характеристики прочности и упругости рубца кожи во 2-й и 3-й группах были больше, чем в контроле, в 1,66 и 1,8 и в 1,24 и 1,48 раза соответственно.

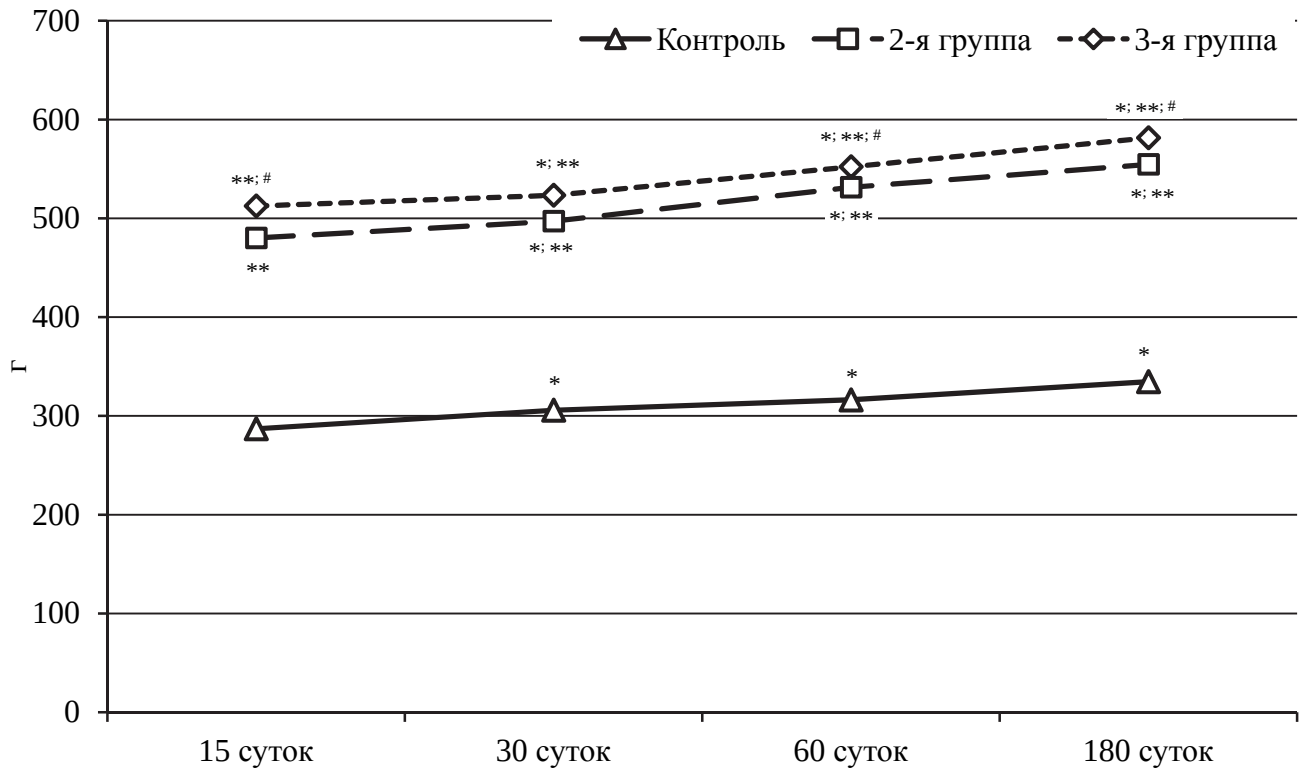


Рисунок 32 – Динамика изменения прочности рубца кожи (г)

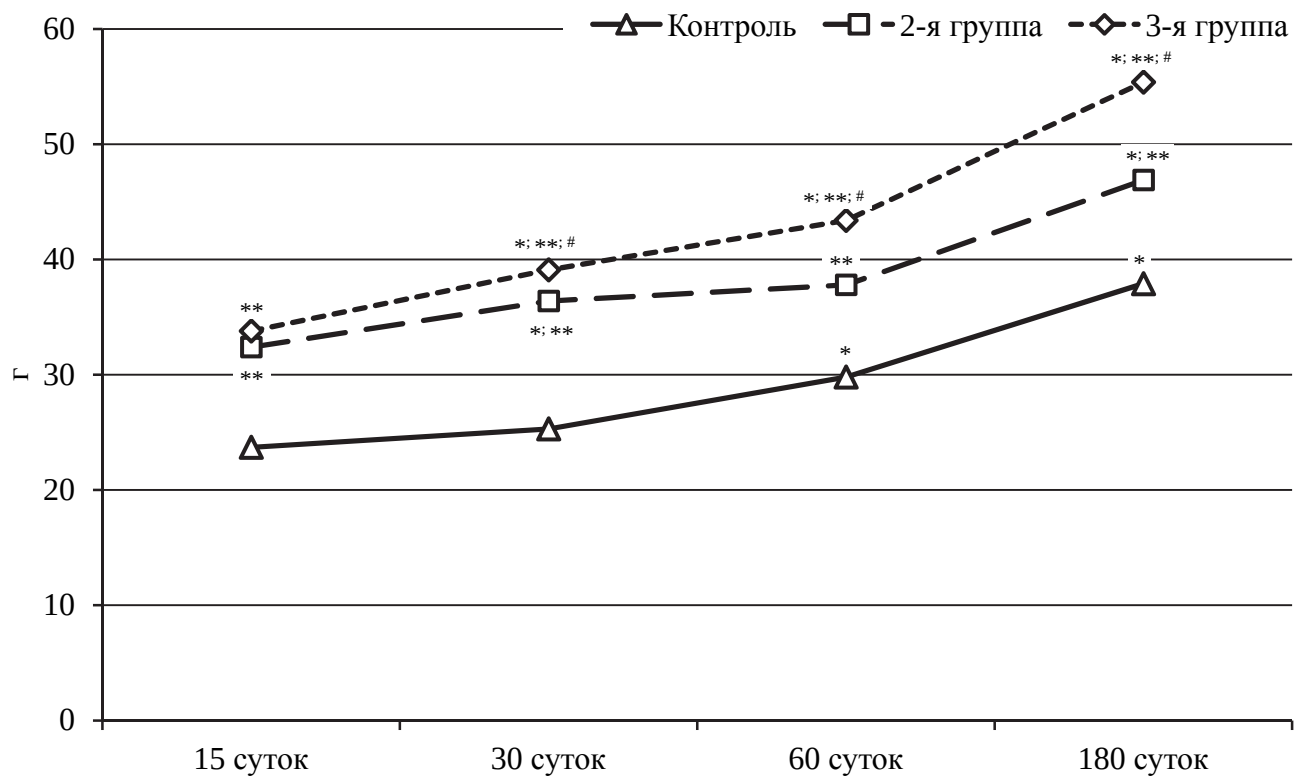


Рисунок 33 – Динамика изменения упругости рубца кожи (г)

Во всех исследуемых группах по мере созревания и ремоделирования рубца, до 180-х суток включительно, в нем наблюдается уменьшение количества клеток (рисунок 28) и относительного объема сосудистого русла (рисунок 27) с одновременным увеличением объема волокнистых структур (рисунок 29). Именно эти структурные изменения (Парамонов Б. А. с соавт., 2000; Зорина А. И. с соавт., 2011; Mutsumoto K. et al., 1997) отражают процесс ремоделирования раны. Совершенно другая картина соотношения основных структурных компонентов наблюдается в грануляционной ткани во 2-й и 3-й группах.

Анализируя полученные в процессе выполнения работы результаты и данные литературы, можно с уверенностью говорить о том, что сопряженность стресса и воспалительно-репаративной реакции носит характер взаимообусловленности и взаимосвязанности и свидетельствует о наличии общебиологической закономерности. С одной стороны, стресс выполняет адаптивную функцию (стимулирует функциональную активность клеток), а с другой (при сильной травме, каковой является нанесение раны) – способствует деструкции тканей в очаге воспаления за счет вторичной альтерации, что ведет к усилению острых проявлений воспаления и, в свою очередь, осложняет течение восстановительного процесса в целом.

Адаптивное влияние стресса на течение восстановительного процесса проявляется и в том, что повышение уровня пролактина в крови в стадию тревоги стресс-реакции стимулирует окислительно-восстановительные процессы в клетках очага воспаления и синтетическую деятельность фибробластов в острый период (Стрижков В. С., 1981; Васильева Л. С. с соавт., 1995; Немирович-Данченко Е. А., Фомичева Е. Е., 2002; Buckley A. R. et al., 1986).

Отрицательный эффект стресс-реакции заключается в увеличении деструкции тканей очага воспаления в острый период этого процесса благодаря нарастанию процессов ПОЛ и действию супероксидных анионов, вырабатываемых нейтрофилами очага воспаления (Изатулин В. Г., 2000). В результате этого к концу стадии тревоги стресс-реакции и лейкоцитарной фазы воспаления отмечается максимальная деструкция как клеток, так и неклеточных структур очага воспаления.

В период развития фибробластической фазы раневого воспаления, с 10-х суток и до конца эксперимента, уровни пролактина в исследуемых группах существенных различий не имеют.

Таким образом, воспалительный процесс, в основе которого лежит повреждение, закономерно сопровождается стресс-реакцией, которая, несомненно, будет влиять на механизмы его развития. Поэтому ограничение стресс-реакции, сопутствующей воспалению, может служить одним из механизмов регуляции и оптимизации воспалительного процесса. Согласно концепции Ф.З. Меерсона (1981) о стресс-лимитирующих системах организма, можно предположить, что одним из эффективных способов ограничения стресс-реакции является увеличение мощности стресс-лимитирующих систем путем введения их медиаторов и метаболитов.

Как показали результаты проведенного исследования, в результате применения медиатора центральной стресс-лимитирующей системы (пролактина) повышение уровня гормона в организме снижает выраженность стресса. Это обусловлено способностью пролактина ограничивать стрессорную активацию адренергической системы (Васюкова Е. А., Писаревская И. В., 1982; Малышев В. В., Стрижков В. С., 1984) и повышать резистентность организма к повреждающим воздействиям (Малышев В. В., Стрижков В. С., 1984; Стрижков В. С., 1991; Изатулин В. Г., 1999).

Кроме того, пролактин оказывает на воспаление не только опосредованное действие путем ограничения сопутствующей стресс-реакции, но и прямое действие – через надпочечники (Фомичева Е. Е., Немирович-Данченко А. А., 2003).

Повышение уровня пролактина в организме при внутримышечном введении, как и при местном применении, снижает выраженность стрессорной реакции в зоне поражения, что приводит к уменьшению вторичной стресс-индуцированной альтерации клеток и неклеточных структур очага воспаления. Количество и средняя площадь сечения полнокровных сосудов у животных данной группы меньше, чем у животных контрольной группы. Причина такой измененной реакции микроциркуляторного русла заключается, по-видимому, в способности пролактина ограничивать стрессорную активацию адренергической системы и

детерминированную катехоламинами активацию перекисного окисления липидов (Васюкова Е. А., Писаревская И. В., 1982; Стрижков В. С., 1991).

Пролактин влияет и на миграцию тучных клеток в очаг восстановительного процесса, изменяя их секреторную активность.

Количество их уже через 2 часа после нанесения повреждения у животных 3-й группы более чем в 2 раза ($p < 0,05$) превышает значения в контроле. Функциональная активность этих клеток также выше, чем в контроле. Увеличение количества тучных клеток и повышение их функциональной активности обеспечивают высокую проницаемость стенки сосудов, что сопровождается более выраженным развитием воспалительного отека, а также способствует активной миграции лейкоцитов в паравазальную соединительную ткань. Повышается плотность лейкоцитарной инфильтрации тканей в зоне восстановительного процесса, ускоряется формирование «демаркационного» вала. Это свидетельствует о повышении миграционной способности клеток в условиях местной гиперпролактинемии за счет повышения содержания биогенных аминов и активации метаболизма клеток (Васильева Л. С. с соавт., 1995; Казанин В. И., 2004).

Макрофагальная фаза раневого воспаления начинается раньше и длится на 2 суток меньше, чем в контроле. Количество макрофагов в этот период, по сравнению с контролем, меньше, что обусловлено следующими эффектами пролактина: во-первых, пролактин снижает деструкцию сосудов микроциркуляторного русла; во-вторых, он повышает резистентность клеток соединительной ткани в посттравматический период (Стрижков В. С., 1991). Эти эффекты способствуют меньшей деструкции тканей в очаге воспаления.

Кроме того, пролактин усиливает секрецию инсулина, повышает усвоение глюкозы клетками (Садовникова Н. В., Федотов В. П., 1985), стимулирует активность пентозного цикла и распад аденозинтрифосфата (АТФ) (Шахов И. Д., Вели-Заде Э. М., 1988), что в совокупности способствует активации фагоцитоза макрофагами. Следует также учитывать и то, что пролактин в острый период вызывает увеличение количества тучных клеток и повышает их функциональную активность. Высвобождающиеся при дегрануляции тучных клеток биологически

активные вещества и, в частности, гистамин также стимулируют фагоцитарную активность макрофагов (Серов В. В., Шехтер А. Б., 1981).

Экспериментально доказано, что повышение фагоцитарной активности макрофагов позволяет значительно сократить сроки заживления ожоговых ран (Беляков И. М., Земсков В. М., 1993; Парамонов Б. А. с соавт., 2000; Смирнова И. А., 2004). И, наконец, на продолжительность макрофагальной фазы воспаления оказывают влияние и нейтрофильные гранулоциты (Васильева Л. С., 1983). В очаге воспаления они секретируют в ткани протеолитические ферменты, растворяющие некротические массы, что делает возможным их фагоцитоз макрофагами (Фрейдлин И. С., 1984; Шехтер А. Б., Серов В. В., 1991; Серов В. В., Пауков В. С., 1995). Все это обеспечивает ускорение формирования «демаркационного» вала на 2 суток, по сравнению с контролем.

Итак, в результате общего и местного повышения уровня пролактина, с одной стороны, уменьшается количество макрофагов, а с другой – отмечается повышение их фагоцитарной активности. В результате этого область раны раньше освобождается от детрита.

Репаративный период в условиях гиперпролактинемии начинается с 7-х суток эксперимента. Пролиферация и дифференцировка фибробластов ускорена, по сравнению с контролем и группой, где использовалось внутримышечное введение препарата. Это можно объяснить тем, что повышенная концентрация гистамина в острый период воспаления стимулирует их дифференцировку (Юрина Н. А., Радостина А. И., 1977).

Содержание коллагена при местном использовании гормона в посттравматический период достигает более высоких значений, чем в контроле и во 2-й группе, и сохраняется более высоким на протяжении всего острого периода воспаления, что обусловлено не только снижением стресс-индуцированного альтерирующего действия гормона на ткани, но и повышением резистентности клеток очага воспаления к повреждающему фактору.

Ускорение пролиферации и последующая дифференцировка фибробластов обеспечивает более ранний фибриллогенез, поэтому репаративный процесс при

местном действии гормона начинается раньше и более активен, чем в 1-й и 2-й группах при меньшем количестве этих клеток.

Таким образом, применение пролактина оптимизирует течение как острого, так и репаративного периодов восстановительного процесса. Это выражается в снижении стресс-индуцированной альтерации тканей, сокращении острого периода воспаления и стимуляции репаративных процессов.

Сравнительный анализ характеристик течения раневого воспаления в исследуемых группах показал, что динамика процесса, его проявление и выраженность в значительной степени зависят от уровня пролактина в организме.

Так, в контрольной группе в ранний репаративный период темп накопления и дифференцировка фибробластов в зоне раневого воспаления замедлены, синтетическая их активность снижена. Концентрация коллагена в ране в контрольной группе в посттравматический период снижается более значительно, чем во 2-й и 3-й группах, а в последующие сроки нарастает медленно и в этой связи к последнему сроку наблюдения она в 1,3–1,4 раза меньше.

Это, по-видимому, является следствием нарушения коллаген-клеточного взаимодействия, то есть обратной связи между распадом и продукцией коллагена (Серов В. В., Шехтер А. Б., 1981; Озерская О. С., 2007) в зоне раневого процесса. По данным литературы, что фагоцитоз коллагена макрофагами усиливает выработку ими фибриногенных факторов. Фагоцитируя коллаген, макрофаги передают «информацию» фибробластам, которые реагируют на продукты разрушения коллагена усилением синтетической активности.

В то же время продукты распада коллагена связывают коллагеназу макрофагов и других клеток, что, соответственно, способствует преобладанию синтеза над катаболизмом и накоплению коллагена.

Кроме того, наблюдается разобщение роста сосудов и пролиферации фибробластов (Шехтер А. Б. с соавт., 1984; Ярыгин Н. Е., Кораблев А. В., 1994; Ефимов Е. А., 1995). Нарушается перекалибровка сосудистой сети грануляционной ткани. В связи с сохраняющимся продолжительное время гипоксическим градиентом наблюдается рост кровеносных сосудов.

В грануляционной ткани задерживается регрессия капилляров (Грабовой А. Н., 1997), в результате чего к 30-м суткам эксперимента формируется незрелая грануляционная ткань с отеком межклеточного вещества, высоким содержанием в ней клеточных элементов (лейкоцитарная инфильтрация превышает контроль почти в 3 раза ($p < 0,05$)) и кровеносных сосудов (выше контроля в 1,2 раза ($p < 0,05$)), что можно расценивать как нарушение процесса созревания и инволюции грануляционной ткани и появление тенденции к затяжному течению процесса (Мяделец О. Д. с соавт., 1983).

При местном применении гормона значительно изменяются проявление раневого воспаления и его продолжительность. Отмечаются повышение резистентности клеток соединительной ткани в посттравматический период, снижение вторичной стресс-индуцированной альтерации клеток и сосудов в зоне травмы, изменение реакции сосудов микроциркуляторного русла, повышение проницаемости их стенки для плазмы и клеточных элементов, повышение функциональной активности тучных клеток, активация фагоцитарной активности макрофагов, ускорение пролиферации и дифференцировки фибробластов, ускорение фибриллогенеза и формирование пучков коллагеновых волокон и ускорение перикалибровки и регресс кровеносных сосудов грануляционной ткани.

В условиях гиперпролактинемии при своевременном и оптимальном расположении коллагеновых волокон и пучков формируется рубец кожи с более высокими биомеханическими характеристиками и эстетическими свойствами.

На основании вышеизложенного можно заключить, что в условиях гиперпролактинемии наблюдается оптимизация не только острого воспалительного, но и репаративного периодов процесса. Снижается стресс-индуцированное повреждение клеток и неклеточных структур в очаге повреждения, повышается функциональная активность клеток соединительной ткани, обеспечивающих ускорение и укорочение фаз воспалительно-репаративного процесса.

В целом полученные результаты позволили разработать концептуальную схему анализа морфофункциональных изменений соединительнотканых элементов кожи при заживлении её раны в условиях гиперпролактинемии (рисунок 34).

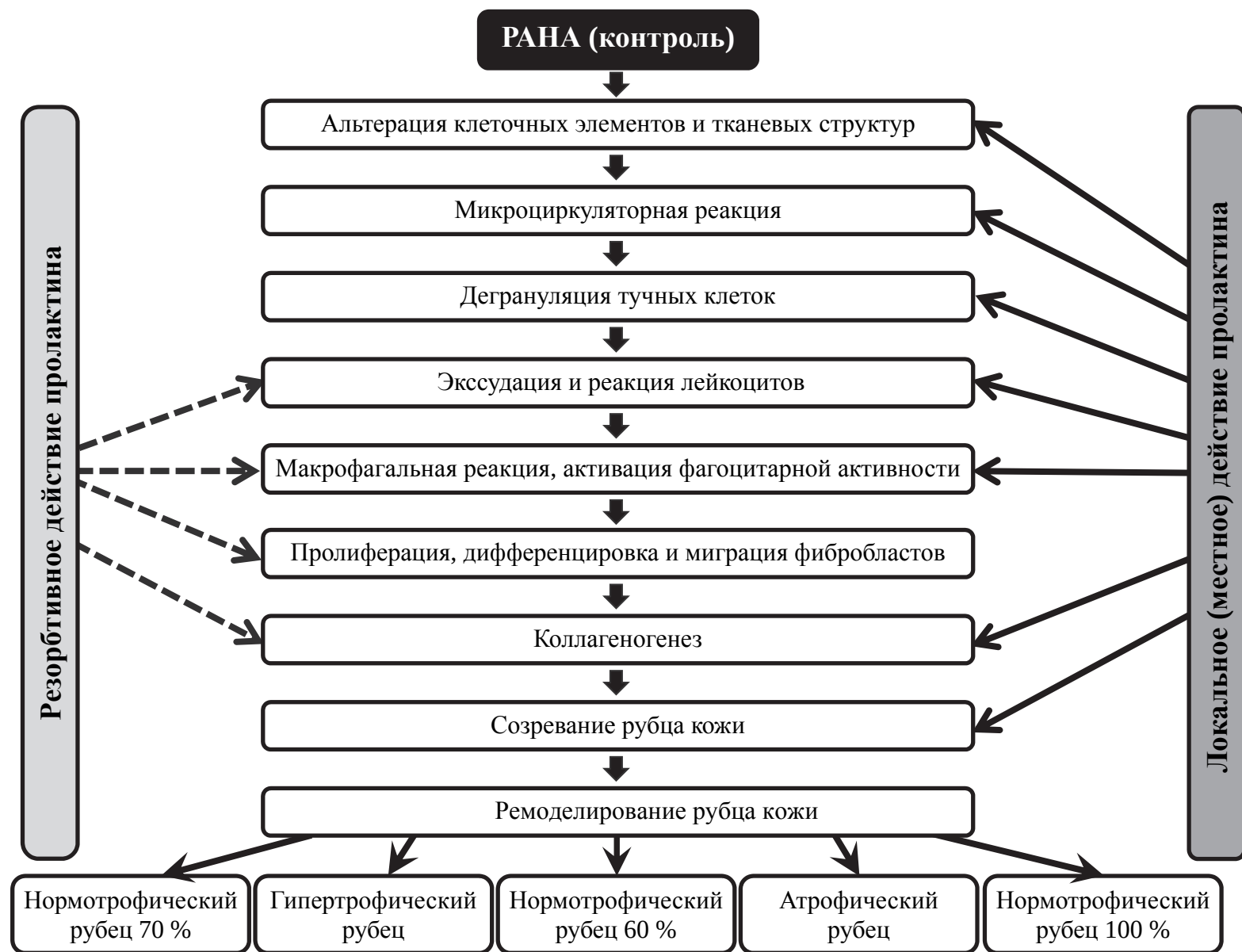


Рисунок 34 – Концептуальная схема анализа морфофункциональных изменений соединительнотканых элементов кожи при заживлении её раны в условиях гиперпролактинемии

Из схемы видно, что повышение уровня пролактина в плазме крови не обеспечивает в полной мере адекватного воздействия на течение воспалительного процесса в коже. Это происходит, вероятно, в силу того, что препарат при внутримышечном его введении медленно и в недостаточной степени кумулируется в зоне альтерации, начиная проявлять свое действие лишь в конце посттравматического периода, и не оказывает существенного влияния на резистентность клеток соединительной ткани в парараневой зоне.

При местном использовании пролактина действие гормона проявляется значительно быстрее. Уже в ранний посттравматический период отмечается повышение резистентности клеток и бóльшая сохранность кровеносных сосудов. Это, несомненно, создает более благоприятные условия и предпосылки для локализации раневого воспаления и своевременного развития репаративного процесса.

Достижение необходимого уровня гормона в области раны при местном использовании препарата также стимулирует развитие клеточных реакций, повышает функциональную активность клеток, не только обеспечивает сокращение сроков формирования рубца кожи, но и предопределяет его более высокие биомеханические клинико-морфологические характеристики. В итоге местное применение пролактина обеспечивает к завершению эксперимента формирование в 100 % случаев нормотрофического типа рубца кожи.

ВЫВОДЫ

1. Повышение уровня пролактина в плазме крови у животных не обеспечивает в должной мере развития клеточно-сосудистых реакций при восстановительном процессе в коже вследствие того, что его кумуляция в этой области происходит в относительно отдаленные сроки, когда процессы альтерации практически завершены. Так, в сравнении с контролем, у животных данной группы отмечается: в 1,22 раза (6 часов) больше сохранившихся фибробластов, в 1,4 раза (1-е сутки) больше лейкоцитов, в 1,27 раза (2-е сутки) меньше ширина демаркационного вала, а формирование рубца происходит на 2 суток раньше.

2. Местное использование пролактина обеспечивает в ранний посттравматический период за счет ускоренной его кумуляции в области повреждения повышение сохранности и резистентности клеток, тканевых структур и снижает ишемические явления в зоне поражения. Так, по сравнению с контролем, у животных данной группы, в 1,52 раза (6 часов) больше количество сохранившихся фибробластов, формируется наиболее узкий лейкоцитарный вал (1-е сутки) с наибольшей плотностью расположения в нем клеток, демаркационный вал в 1,4 раза тоньше, а максимальное количество макрофагов отмечается на 2–3 суток раньше.

3. Достижение адекватной концентрации гормона пролактина при местном его применении стимулирует развитие клеточных реакций, их метаболизм в ходе воспалительного процесса, повышает их функциональную активность, тем самым не только обеспечивая сокращение сроков формирования рубца, но и предопределяя его более высокие клинико-морфологические характеристики. Так, на 15-е сутки и в последующие сроки эксперимента в формирующемся рубце кожи, по сравнению с контролем, в 1,33 раза меньше сосудов, в 1,36 раза меньше клеток, но в 1,24 раза больше волокон и 1,25 раза – коллагена.

4. Рубец кожи, сформированный в условиях использования пролактина, имеет более высокие биомеханические характеристики, чем в контроле. Его

прочность и упругость (15-е сутки) были во 2-й группе выше, чем в контроле, в 1,68 и 1,37 раза соответственно, а в 3-й группе они достигали максимальных значений и были выше, по отношению к результатам контрольной группы, в 1,74 и 1,47 раза соответственно.

5. В условиях местного использования пролактина к завершению эксперимента (180 суток) в 100 % случаев формируется нормотрофический тип рубца кожи, при резорбтивном действии гормона он возникает у 70 % экспериментальных животных, а в контроле данный показатель не превышает 60 % барьера.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты исследования могут быть использованы в работе научно-исследовательских институтов и лабораторий – для клинических испытаний пролактина по определению его эффективности в лечебном процессе при заживлении ран кожи и по купированию в них воспалительных процессов различного генеза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

APUD-система	– диффузная	нейроэндокринная	система
	(англ. <i>amines + precursor + uptake + decarboxylation</i>)		
АТФ	– аденозинтрифосфат		
ГАГ	– глюкозаминогликаны		
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота		
ИЛ-1	– интерлейкин-1		
ПМЯ	– полиморфноядерные (лейкоцит)		
РНК	– рибонуклеиновая кислота		
СПД	– средний показатель дегрануляции		

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатурова, Э. К. Влияние биостимуляторов на раневой процесс / Э. К. Абатурова, В. Н. Байматов, Г. И. Батыршина // Морфология. – 2002. – Т. 121, № 2–3. – С. 5.
2. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Асептическое воспаление (морфология, биомеханика) / И. А. Буланкина, В. Ю. Лебединский, Н. И. Арсентьева, В. Г. Изатулин // Морфология. – 2001. – Т. 120, № 4. – С. 66.
4. Афанасьев, Ю. И. Влияние комплекса цинка с метранидазолом на репаративную регенерацию кожи / Ю. И. Афанасьев, Е. В. Смолик, Г. А. Косолапов // Морфология. – 1996. – Т. 109, № 2. – С. 32.
5. Байрейтер, К. Фибробласты при нормальной и патологической терминальной дифференцировке, старении, апоптозе и трансформации / К. Байрейтер, П. Франц, Х. Родеман // Онтогенез. – 1995. – № 236 (1). – С. 22–37.
6. Беляков, И. М. Лечение ожогов нанесением на рану активированных перетонеальных макрофагов / И. М. Беляков, В. М. Земсков // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 1993. – № 1. – С. 32–34.
7. Бережная, Н. М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз / Н. М. Бережная. – Киев, 1988. – 169 с.
8. Берченко, Г. Н. Количественная характеристика изменений клеточного состава и васкуляризация асептических ран кожи, заживающих без лечения и при стимуляции репаративных процессов экзогенным коллагеном / Г. Н. Берченко, В. В. Берченко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1987. – Т. 104, Вып. 9. – С. 372–375.
9. Билич, Г. Л. Стимуляция регенерации / Г. Л. Билич // Матер. 11-го съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. – Полтава, 1992. – С. 28.

10. Билич, Г. Л. Механизмы регуляции восстановительных морфогенезов / Г. Л. Билич, Л. В. Назарова // Арх. анатомов, гистологов и эмбриологов. – 1993. – Т. 105, № 9–10. – С. 48–49.

11. Бозо, И. Я. Фибробласт – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимального происхождения? / И. Я. Бозо, Р. В. Деев, Г. П. Пинаев // Цитология. – 2010. – Т. 52 (2). – С. 99–109.

12. Бородин, Ю. И. Лимфатический регион: Лимфатический дренаж и лимфодетоксикация / Ю. И. Бородин // В кн.: Проблемы лимфангиологии; под ред. Ю. И. Бородина, В. И. Коненкова, А. Ф. Повещенко. – Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2010. – С. 26–33.

13. Бородин, Ю. И. О функциональном синергизме лимфатической, лимфоидной систем и системы рыхлой соединительной ткани фитокоррекции / Ю. И. Бородин // Морфологические ведомости. – 2010. – № 3. – С. 7–11.

14. Бородин, Ю. И. Лимфатическая система и водный гомеостаз / Ю. И. Бородин, И. А. Голубева, А. Н. Машак // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 60–64.

15. Бухонова, А. И. Реакция клеток соединительной ткани на повреждение и гормоны / А. И. Бухонова // Матер. 5-й Всесоюзной конф. – Новосибирск, 1980. – С. 31–33.

16. Быков, В. Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток (обзор) / В. Л. Быков // Морфология. – 1999. – Т. 115, № 2. – С. 64–72.

17. Ваганов, Ф. В. О роли лимфоцитарно-фибробластических контактов в заживлении ран / Ф. В. Ваганов // Архив патологии. – 1984. – Т. 46, № 6. – С. 47–52.

18. Васильцов, М. К. Метод полуколичественного определения содержания коллагена в гистологических препаратах / М. К. Васильцов // Матер. науч.-практ. конф. – Иркутск, 1971. – С. 69–70.

19. Васюкова, Е. А. Пролактин и его клиническое значение / Е. А. Васюкова, И. В. Писаревская // Клиническая медицина. – 1982. – № 3. – С. 9–15.

20. Виссарионов, В. А. Комплексная коррекция рубцовых деформаций лица / В. А. Виссарионов, А. Г. Стенько // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. – № 1. – С. 46–50.

21. Влияние низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения на заживление дерматомных ран / И. М. Байбеков, Р. Ш. Мавлян-Ходжаев, В. П. Туманов, Х. Х. Усманов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – № 2. – С. 218–224.

22. Воспаление: руководство для врачей / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.

23. Воспаление и стресс / Л. С. Васильева, В. В. Малышев, В. В. Кузьменко, С. Б. Белогоров. – Иркутск, 1995. – 96 с.

24. Гистология, эмбриология, цитология / Н. В. Бойчук, Р. Р. Исламов, С. Л. Кузнецов, Э. Г. Улумбеков и др. – М.: Гэотар-Мед, 2007. – 408 с.

25. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Практика / С. Гланц. – М.: Медицина, 1999. – 460 с.

26. Гормональные проблемы кожи / под общ. ред. Е. И. Эрнандес // Серия «Моя специальность – косметология». – М.: ООО «ИД «Косметика и медицина», 2013. – 172 с.

27. Грабовой, А. Н. Васкуляризация соединительнотканых регенератов кожи при заживлении ран в условиях воздействия нейротрансмиттеров и их антагонистов / А. Н. Грабовой // Морфология. – 1997. – Т. 111, № 2. – С. 73–76.

28. Грабовой, А. Н. Некоторые морфофункциональные особенности фибробластов при заживлении ран в старости / А. Н. Грабовой // Архив патологии. – 1998. – Т. 57, № 6. – С. 35–38.

29. Грабовой, А. Н. Содержание фибробластов, макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов в соединительнотканном регенерате кожи при заживлении ран в условиях воздействия норадреналина, ацетилхолина, пропранолола и атропина / А. Н. Грабовой // Морфология. – 1999. – Т. 116, № 4. – С. 41–45.

30. Гуллер, А. Е. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения / А. Е. Гуллер, А. Б. Шехтер // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2007. – № 4. – С. 19–32.

31. Гуллер, А. Е. Рубцы кожи человека: диагностика, основанная на морфологических данных / А. Е. Гуллер, А. Б. Шехтер // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. – 2005. – № 6. – С. 11–16.

32. Денисов, А. В. Роль гистамина в запуске посттравматической регенерации подчелюстной железы у крыс / А. В. Денисов // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1994. – Т. 67, № 6. – С. 307–309.

33. Дудникова, Г. Н. Некоторые общие закономерности действия стимуляторов на течение раневого процесса / Г. Н. Дудникова // *Архив патологии*. – 1982. – Т. 44, Вып. 2. – С. 92.

34. Душкин, М. И. Макрофаг/пенистая клетка как атрибут воспаления: механизмы образования и функциональная роль / М. И. Душкин // *Биохимия*. – 2012. – Т. 77. – С. 419–432.

35. Ерохина, И. А. Воспаление как общебиологическая реакция / И. А. Ерохина, В. Я. Белый, В. К. Вагнер. – Л.: Наука, 1989. – 261 с.

36. Ефимов, Е. А. Закономерности полноты посттравматической регенерации кожи / Е. А. Ефимов // *Архив патологии*. – 1995. – Т. 57, № 2. – С. 85–87.

37. Ефимов, Е. А. Посттравматическая регенерация кожи / Е. А. Ефимов. – М.: Медицина, 1975. – 167 с.

38. Ефимов, Е. А. О перестройке кожных рубцов у млекопитающих / Е. А. Ефимов, Т. В. Букина // *Реактивность и регенерация тканей*. – Л., 1990. – С. 26.

39. Зельцер, Г. Л. Морфофункциональная характеристика раны, нанесенной ультразвуковым деструктором / Г. Л. Зельцер, А. А. Жлоба, М. М. Куль // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1992. – Т. 113, № 3. – С. 308–311.

40. Зорина, А. И. Дermalные фибробласты: разнообразие фенотипов, физиологических функций, возможности терапевтического применения / А. И. Зорина, В. Л. Зорин, В. Р. Черкасов // Косметика и медицина. – 2011. – № 2. – С. 12–24.

41. Иловайская, И. А. Биология пролактина / И. А. Иловайская, Е. И. Марова // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 42–45.

42. Йен, С. С. К. Пролактин и репродуктивная функция человека. Репродуктивная эндокринология / С. С. К. Йен / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – С. 318–352.

43. Изатулин, В. Г. Заживление ран в условиях экспериментальной экзогенной гиперпролактинемии / В. Г. Изатулин // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 1999. – № 3. – С. 51–54.

44. Изатулин, В. Г. Изменение эндокринного статуса животных в различные фазы регенерации / В. Г. Изатулин, О. В. Колесникова // Морфология. – 1993. – Т. 105, № 9–10. – С. 85.

45. Изатулин, В. Г. Состояние эндокринного статуса в условиях регенерации / В. Г. Изатулин, О. В. Колесникова // Матер. 11-го съезда анатомов, гистологов, эмбриологов. – Полтава, 1992. – С. 93–94.

46. Изучение роли фибробластов как основного фактора дифференцировки эпидермиса / Н. В. Константинова, Р. А. Урса, Н. Г. Короткий, Н. А. Константинова и др. // Бюл. exper. биол. и мед. – 1996. – № 1. – С. 80–84.

47. Инструкция по применению набора реактивов для радиоиммунологического определения кортикостерона в плазме крови // Рекомендации комиссии по реактивам Минздрава СССР. – Протокол № 3 от 30 июня 1987 г.

48. Использование аутологичных дермальных фибробластов для коррекции дефектов кожи / О. Г. Макеев, А. И. Улыбин, П. С. Зубанов, Е. Г. Малишевская // Вестник эстетической медицины. – 2008. – № 7 (2). – С. 72–78.

49. Исследование роли лимфатического дренажа в формировании процессов воспаления и регенерации при ожоге кожи / Ю. И. Бородин, Н. П. Бгатова, Ю. М. Викторова, Ж. А. Кирина и др. // Морфологические ведомости. – 2004. – № S1–2. – С. 15.
50. Казанин, В. И. Систематика клеточных реакций в патологии; 2-е изд. / В. И. Казанин. – М.: Медицина, 2004. – 104 с.
51. Карлсон, Б. М. Регенерация / Б. М. Карлсон; пер. с англ. – М.: Наука, 1986. – 296 с.
52. Кати́нас, Г. С. Динамика репаративной регенерации эпидермиса крысы при воздействии лизил-пролином / Г. С. Кати́нас, М. А. Петраева // Морфология. – 1992. – Т. 102, № 5. – С. 105–111.
53. Клеточно-дифференная организация тканей и проблема заживления ран / А. А. Климов, Г. Я. Грязнова, Ю. К. Хилова, В. Г. Гололобов и др. // Архив анатомов, гистологов и эмбриологов. – 1990. – Т. 98, № 4. – С. 5–23.
54. Клименко, Н. А. Взаимодействие тучных клеток с лейкоцитами в повышении проницаемости стенки сосуда очага воспаления / Н. А. Клименко // Бюл. exper. биол. и мед. – 1992. – Т. 63, № 1. – С. 28–30.
55. Клименко, Н. А. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении / Н. А. Клименко, Г. Ю. Пышнов // Бюл. exper. биол. и мед. – 1993. – Т. 115, Вып. 1. – С. 29–30.
56. Клименко, Н. А. Роль тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении / Н. А. Клименко, С. В. Татарко // Бюл. exper. биол. и мед. – 1995. – Т. 119, Вып. 3. – С. 262–265.
57. Кожа. Строение, функция, общая патология и терапия / под ред. А. М. Чернуха, Е. П. Фролова. – М.: Медицина, 1982. – 340 с.
58. Колокольчикова, Е. Г. Электронно-авторадиографическое изучение интенсивности биосинтетических процессов в фибробластах при заживлении экспериментальных ран / Е. Г. Колокольчикова // Вестник АМН СССР. – 1981. – № 5. – С. 75–78.

59. Коненков, В. И. Защитные функции лимфатической системы / В. И. Коненков // Хирургия, морфология, лимфология. – Бишкек, 2007. – Т. 4, № 7. – С. 15–17.

60. Коненков, В. И. Лимфология / В. И. Коненков, Ю. И. Бородин, М. С. Любарский. – Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2012. – 1179 с.

61. Коржевский, Д. Е. Функциональная активность эндотелиоцитов капилляров при образовании грануляционной ткани / Д. Е. Коржевский // Морфология. – 1993. – № 9–10. – С. 98.

62. Коррекция рубцов / под ред. К. А. Арндта; пер. с англ.; под общ. ред. В. А. Виссарионова. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 101 с.

63. Кравцова, А. Д. О метаболическом действии пролактина / А. Д. Кравцова, И. А. Држевецкая // Матер. науч. конф. «Нейроэндокринные механизмы адаптации». – Ставрополь, 1976. – Вып. 2. – С. 64–72.

64. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – М.: Медицина, 1981. – 688 с.

65. Кузнецов, Н. А. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран / Н. А. Кузнецов, В. Г. Никитин // Consilium Medium. – 2006. – Т. 08, № 2. – С. 27–35.

66. Курляндская, Р. И. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена / Р. И. Курляндская, Т. И. Романцова // Лечащий врач. – 2004. – № 1. – С. 6–9.

67. Лебединский, В. Ю. Морфология и биомеханика очага воспаления различного генеза / В. Ю. Лебединский, И. А. Буланкина. – Иркутск: ООО «Мегапринт», 2008. – 237 с.

68. Лечение термических ожогов кожи с использованием культивированных фибробластов / Е. В. Глущенко, А. А. Алексеев, В. Г. Туманов, Г. Г. Серов // Патол. физиология и экспериментальная терапия. – 1994. – № 4. – С. 29–34.

69. Лимфатическая система и лимфотропные средства / Ю. И. Бородин, А. В. Ефремов, А. А. Зыков, В. Н. Горчаков. – Новосибирск, 1997. – 136 с.

70. Липшиц, Р. У. Межклеточные взаимодействия в раневом процессе / Р. У. Липшиц, Т. В. Звягинцева // Клинические аспекты теоретической медицины. – 1999. – № 4. – С. 120–123.

71. Лычкова, А. Э. Пролактин и серотонин / А. Э. Лычкова, А. М. Пузиков // Вестник РАМН. – 2014. – № 1–2. – С. 38–45.

72. Малышев, В. В. Взаимосвязь воспаления и стресса – общебиологическая закономерность, определяющая принцип оптимизации воспалительного процесса / В. В. Малышев, Л. С. Васильева, В. В. Кузьменко // Успехи совр. биологии. – 1997. – Т. 117, Вып. 4. – С. 405–417.

73. Малышев, В. В. Изменения уровня эозинофилов, кортикостерона и метаболизма катехоламинов в динамике эмоционально-болевого стресса / В. В. Малышев, В. А. Петрова, В. Н. Манухин // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1985. – Т. 99, № 3. – С. 267–269.

74. Манухина, Е. Б. Предупреждение острой гипотензии и гиперактивации эндотелия при тепловом шоке с помощью адаптации к стрессорным воздействиям / Е. Б. Манухина, Д. А. Подкидышев, И. Ю. Малышев // Бюл. экспер. биол. и медицины. – 1997. – Т. 124, № 10. – С. 350.

75. Маянский, Д. Н. Хроническое воспаление / Д. Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.

76. Маянский, А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, 1989. – 256 с.

77. Маянский, Д. Н. Влияние гидрокортизона на функциональную активность нейтрофилов / Д. Н. Маянский, С. П. Макарова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1989. – № 2. – С. 730.

78. Меерсон, Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф. З. Меерсон. – М.: Наука, 1981. – 278 с.

79. Меерсон, Ф. З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф. З. Меерсон, В. В. Малышев. – М.: Наука, 1993. – 153 с.

80. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 253 с.

81. Меликянц, А. Г. Изменения адгезивных взаимодействий кератиноцитов в процессе регенерации кожи крыс / А. Г. Меликянц, О. Н. Кутькова // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1992. – № 4. – С. 104–106.

82. Метаболические эффекты пролактина / Л. К. Дзеранова, Н. Г. Мокрышева, И. И. Бармина с др. // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – № 3–4. – С. 29–33.

83. Механизмы регуляции клеточных реакций в очаге асептического воспаления / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский, И. В. Клименков, Н. В. Семенов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3, Ч. 2. – С. 309–311.

84. Мишарев, О. С. Изучение биомеханики заживления инфицированной раны в эксперименте / О. С. Мишарев, Ю. К. Абаев, Н. Р. Прокопчук // Клиническая хирургия. – 1985. – № 1. – С. 48–49.

85. Монич, В. А. Воздействие низкоинтенсивного люминесцентного излучения на репаративные процессы в кожных ранах крыс / В. А. Монич, Б. Е. Шахов, А. В. Воробьев // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1994. – № 6. – С. 665–667.

86. Мордовцев, В. Н. Патология кожи / В. Н. Мордовцев, Г. М. Цветкова. – М.: Медицина, 1993. – 720 с.

87. Морфология заживления ожоговых ран при различных методах лечения / Л. И. Музыкант, Р. И. Каем, А. К. Бадикова и др. // Арх. патологии. – 1984. – Т. 46, Вып. 3. – С. 52–59.

88. Мяделец, О. Д. изменение популяции макрофагов кожи и регионального лимфатического узла при заживлении кожных ран, нанесенных в условиях общей глубокой пролонгированной гипотермии организма / О. Д. Мяделец // Морфология. – 1994. – Т. 106, № 1–3. – С. 150–158.

89. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адаскевич. – М.: Медлит, 2006. – 752 с.

90. Мяделец, О. Д. Функциональная морфология и общая патология кожи / О. Д. Мяделец, В. П. Адаскевич. – Витебск, 1997. – С. 83–88.

91. Мяделец, О. Д. Динамика популяции нейтрофильных лейкоцитов при заживлении кожной раны, нанесенной в разных условиях температурного гомеостаза / О. Д. Мяделец, Е. Ф. Пчельникова, А. Ф. Суханов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1993. – Т. 115, № 4. – С. 440–443.

92. Назарова, Л. В. Регуляция регенерации и защитные системы организма / Л. В. Назарова, Г. Л. Билич // Российские морфологические ведомости. – 1999. – № 1–2. – С. 106.

93. Немирович-Данченко, Е. А. Влияние пролактина на изменение концентрации кортикостерона в крови и интенсивность иммунологических реакций у крыс при стрессе / Е. А. Немирович-Данченко, Е. Е. Фомичева // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 4–5. – С. 613–618.

94. О некоторых механизмах редукции сосудистой системы грануляционной ткани в процессе ее созревания / Д. С. Саркисов, Е. Г. Колокольчикова, Р. И. Каем, А. А. Пальцын // Архив патологии. – 1989. – № 1. – С. 9–14.

95. Озерская, О. С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция / О. С. Озерская. – СПб., 2007. – 227 с.

96. Озерская, О. С. Экспериментальные подходы к обоснованию применения клеточных композиций на основе фибробластов для дерматокосметологии / О. С. Озерская, В. В. Щеголев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – № 3 (2). – С. 66–67.

97. Омеляненко, Н. П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) / Н. П. Омеляненко, Л. И. Слуцкий. – М.: Известия, 2009. – 379 с.

98. Особенности течения раневого процесса у больных с ожогами крайне тяжелой степени под влиянием различных методов лечения / Г. П. Козинец, В. П. Циганов, Е. П. Нестенко, Е. М. Боярская // Клиническая хирургия. – 1992. – № 3. – С. 39–41.

99. Павлов, В. Н. Динамика морфофункциональной перестройки путей микроциркуляции пари экспериментальной ожоговой травме / В. Н. Павлов, Р. М. Хамзин // Морфология. – 1993. – № 9–10. – С. 125.

100. Парамонов, Б. А. Ожоги: руководство для врачей / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. П. Яблонский. – М.: Спец. лит., 2000. – 480 с.

101. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи / О. В. Жукова, Н. Н. Потекаев, А. Г. Стенько, А. А. Бурдина // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 3. – С. 4–9.

102. Пауков, В. С. Роль макрофагов в патогенезе ограниченного воспаления / В. С. Пауков, С. А. Даабуль, Н. Ю. Беляева // Архив патологии. – 2005. – Вып. 4. – С. 3–10.

103. Петрович, Ю. А. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса / Ю. А. Петрович, Д. В. Гуткин // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1986. – Вып. 5. – С. 85–92.

104. Пигаевский, В. Е. Полиморфно-ядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях воспаления и гиперчувствительности / В. Е. Пигаевский // Архив патологии. – 1983. – Т. 45, № 1. – С. 14–22.

105. Пинегин, Б. В. Нейтрофилы: структура и функция / Б. В. Пинегин, А. Н. Маянский // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 6. – С. 374–382.

106. Пирогова, А. С. Ранняя реабилитация после эстетических операций: раневой процесс и применение физиотерапии на разных его стадиях / А. С. Пирогова, О. В. Забненкова // Вестник эстетической медицины. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 33–39.

107. Пирс, Э. Гистохимия: теоретическая и прикладная / Э. Пирс / пер. с англ. – М.: Иностран. лит., 1962. – 960 с.

108. Поликар, А. Воспалительные реакции и их динамика / А. Поликар. – Новосибирск: Наука, 1969. – 201 с.

109. Правоторов, Г. В. Динамика ответной реакции органных макрофагов на активирующие воздействия / Г. В. Правоторов, В. Д. Новиков // Морфология. – 1996. – Т. 109, Вып. 2. – С. 82.

110. Проценко, Б. А. Тканевые базофилы и базофильные гранулоциты крови / Б. А. Проценко, С. И. Шпак, С. М. Доценко. – М., 1987. – 126 с.

111. Радостина, А. И. Изменение макрофагов очага экспериментального воспаления под влиянием гидрокортизона / А. И. Радостина, Н. Зуманиги // Морфология. – 1992. – Т. 102, № 3. – С. 129–131.

112. Рахвалова, Е. В. Воспалительный процесс при затяжном стрессе и его ограничении / Е. В. Рахвалова, Л. С. Васильева, В. В. Малышев // Журнал инфекционной патологии. – 1999. – Т. 6, № 2–3. – С. 31–35.

113. Рахвалова, Е. В. Клеточные реакции в очаге асептического воспаления при тяжелом стрессе и в условиях его ограничения / Е. В. Рахвалова, Л. С. Васильева, В. В. Малышев // Вестник Иркутского государственного технического университета. – 2003. – № 2 (14). – С. 47–51.

114. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.

115. Ремоделирование кожи и заживление ран / Под общ. ред. Е. И. Эрнандес // Серия «Моя специальность – косметология». – М.: ООО «ИД «Косметика и медицина», 2013. – 232 с.

116. Робсон, М. К. Патофизиология ожогового воспаления / М. К. Робсон, Дж. П. Хаггерс; пер. с англ. – М.: Медицина, 1980. – 327 с.

117. Романова, Л. К. Регуляция восстановительных процессов / Л. К. Романова. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984. – 209 с.

118. Росс, Р. Заживление ран / Р. Росс. // В кн.: Молекулы и клетки; пер. с англ. – М., 1970. – Вып. 5. – С. 134–152

119. Румянцева, Е. Е. Заживление ран: современные представления, возможности регуляции процесса / Е. Е. Румянцева // Косметика и медицина. – 2006. – № 4. – С. 37–42.

120. Салихов, И. Г. Фагоцитарные реакции воспаления в клинике и патогенезе ревматоидного артрита / И. Г. Салихов // Казанский мед. журнал. – 1994. – Т. 75, № 3. – С. 197–199.

121. Саркисов, Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза / Д. С. Саркисов. – М.: Медицина, 1977. – 349 с.

122. Саркисов, Д. С. Теоретическое обоснование современных методов лечения обожжённых с применением культивированных клеток кожи человека / Д. С. Саркисов // Новые методы лечения ожогов с использованием культивированных клеток кожи. – Тула, 1996. – С. 9.

123. Серов, В. В. Воспаление (руководство для врачей) / В. В. Серов, В. С. Пауков. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.

124. Серов, В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

125. Смирнов, В. М. Физиология человека / В. М. Смирнов. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

126. Смирнова, И. Функциональная морфология старения / И. Смирнова // Успехи геронтологии. – 2004. – № 13. – С. 44–51.

127. Смольяникова, В. А. Электронно-радиоавтографическое исследование сосудов грануляционной ткани длительно не заживающих ран / В. А. Смольяникова, А. М. Светухин // Архив патологии. – 1994. – Т. 56, № 5. – С. 25–29.

128. Современные проблемы регенерации / Под ред. Г. Л. Билич, В. Э. Колла. – Йошкар-Ола: Изд-во Марийского ун-та, 1982. – 298 с.

129. Сравнение дифференцировочных потенциалов фибробластоподобных клеток стромы костного мозга, жировой ткани, волосяного сосочка и фибробластов дермы человека / Е. В. Киселева, Э. С. Чермных, Е. А. Воротеляк и др. // Цитология. – 2009. – Т. 51 (1). – С. 12–19.

130. Стресс и его влияние на кожу / под общ. ред. Е. И. Эрнандес // Серия «Моя специальность – косметология». – М.: ООО «ИД «Косметика и медицина», 2013. – 160 с.

131. Стрижков, В. С. Метаболизм клеток щитовидной железы под влиянием пролактина и эмоционально-болевого стресса / В. С. Стрижков // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 5. – С. 54–58.

132. Струков, А. И. Воспаление / А. И. Струков // В кн.: Струков А. И., Серов В. В., Саркисов Д. С. Общая патология человека. – М.: Медицина, 1982. – С. 271–328.

133. Суракова, Т. В. Влияние оротата магния на регенерацию кожи / Т. В. Суракова, Н. Ю. Жидоморов и др. // РМЖ. – 2012. – № 11. – С. 575–581.

134. Терских, В. В. Эпидермальные кератиноциты человека и животных / В. В. Терских, А. В. Васильев. – М.: Наука, 1995. – 103 с.

135. Титов, В. Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 12. – С. 3–11.

136. Туманов, В. Н. Морфологические и цитологические особенности процесса заживления ожоговой раны при различных способах лечения / В. Н. Туманов, Л. Л. Шимкевич, Л. И. Музыкант и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1983. – Т. 96, № 12. – С. 107–110.

137. Фомичева, Е. Е. Действие пролактина на уровень кортикостерона в крови и синтез макрофагами лимфоцит-активирующих факторов в условиях глюкокортикоидной нагрузки / Е. Е. Фомичева, Е. А. Немирович-Данченко // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2003. – № 9. – С. 1117–1125.

138. Фомичева, Е. Е. Иммунопротективные эффекты пролактина при стрессобусловленных дисфункциях иммунной системы / Е. Е. Фомичева, Е. А. Немирович-Данченко, Е. А. Корнева // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – №6. – С. 621–624.

139. Фрейдлин, И. С. Система мононуклеарных фагоцитов / И. С. Фрейдлин. – М.: Медицина, 1984. – 274 с.

140. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

141. Хрущев, Н. Г. Ткани внутренней среды и регенерации / Н. Г. Хрущев // Современные проблемы регенерации. – Йошкар-Ола, 1982. – С. 3–7.
142. Чернух, А. М. Воспаление: очерки патологии и экспериментальной терапии / А. М. Чернух. – М.: Медицина, 1979. – 446 с.
143. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, Г. В. Алексеев. – М.: Медицина, 1975. – 452 с.
144. Чумасов, Е. И. Изменения фибробластов грануляционной ткани при заживлении огнестрельных ран / Е. И. Чумасов, Г. А. Камков, В. М. Шипилов и др. // Воен.-мед. журнал. – 1986. – № 12. – С. 16–17.
145. Шахов, И. Д. Пролактин и его применение при сердечно-сосудистых заболеваниях / И. Д. Шахов, Э. М. Вели-Заде // Заболев. органов дыхания и серд.-сосуд. системы: Сб. научн. тр. – Ташкент, 1988. – С. 122–135.
146. Шевелева, Е. О. Целесообразность применения косметических препаратов в комплексной реабилитации пациентов после эстетических операций / Е. О. Шевелева, Л. Л. Павлюченко, О. А. Дубовик // Вестник эстетической медицины. – 2010. – № 1. – С. 52–57
147. Шехтер, А. Б. Грануляционная ткань: воспаление и регенерация / А. Б. Шехтер, Г. Н. Берченко, А. В. Николаев // Архив патологии. – 1984. – Вып. 2. – С. 20–28.
148. Шехтер, Б. А. Воспаление и регенерация. Рана и раневая инфекция: руководство для врачей / Б. А. Шехтер, В. В. Серов. – 2-изд. перер. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 218 с.
149. Шиходыров, В. В. Тканевые базофилы при термическом повреждении кожи в эксперименте / В. В. Шиходыров, В. И. Казьмин, А. В. Даценко // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1986. – Т. 91, № 7. – С. 81–84.
150. Экспериментально-гистологические аспекты заживления кожных ран, нанесенных плазменным и обычным скальпелем / В. Г. Гололобов, Г. И. Прохватилов, С. А. Ермаков, А. В. Нефедов // Сб. науч. тр. – Л., 1990. – С. 18.

151. Юрина, Н. А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. – М.: Изд-во УДН, 1990. – 30 с.
152. Юрина, Н. А. Тучные клетки и их роль в организме / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. – М., 1977. – 177 с.
153. Юшков, Б. Г. Неиммунологические функции макрофагов / Б. Г. Юшков, М. Т. Абидов, И. Г. Данилова, С. Ю. Медведева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2011. – 246 с.
154. Ярыгин, Н. Е. Проявление роста кровеносных сосудов в эмбриогенезе и при репаративной регенерации / Н. Е. Ярыгин, А. В. Кораблев // Архив патологии. – 1994. – Т. 56, № 1. – С. 56–61.
155. A molecular mimic demonstrates that phosphorylated human prolactin is a potent anti-angiogenic hormone / E. Ueda, U. Ozerdem, Y. H. Chen, M. Yao et al. // Endocr. Relat. Cancer. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 95–111.
156. A stromal address code defined by fibroblasts / G. Parsonage et al. // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26. – P. 150–156.
157. Aging alters functionally human dermal papillary fibroblasts but not reticular fibroblasts: a new view of skin morphogenesis and aging / S. Mine, N. Fortunel, H. Pigeon et al. // PLoS. – 2008. – Vol. 3 (12). – P. 1–13.
158. Andrews, P. Phosphorylation of cytosolic proteins by resting and activated human neutrophils / P. Andrews, B. Babior // Blood. – 1984. – Vol. 64, № 4. – P. 883–890.
159. Baschog, W. Punch-wounded fibroblast populated collagen vatrices: a novel approach for studying cytoskeletal changes in three dimensions by confocal laser scanning microscopy / W. Baschog, R. Sutterlin, U. Aebi // Eur J. Cell Biol. – 1997. – Mar 72:3. – P. 189–201.
160. Bradding, P. The mast cell as a source of cytokines in asthma / P. Bradding, S. T. Holgate // Ann. N – Y. Acad. Sci. – 1996. – Vol. 796. – P. 272–281.

161. Caligaris, L. Prolactin release induced by stress and the influence of aetrogen and progesterone treatments, sex and daiby rhythm / L. Caligaris, S. Taleisnik // *Acta Endocrinol. (RBH)*. – 1983. – Vol. 102, № 4. – P. 505–510.

162. Carey, R. M. The effect of ovine prolactin on water and electrolyte et action in man are attributes / R. M. Carey, S. M. Seif, A. I. Iahansen // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 1977. – Vol. 44, N 5. – P. 145–152.

163. Castor, C. W. Regulation of connective tissue metabolism / C.W. Castor // *Arthritis and allied conditions* / Eds. D. Melarty et. Al. – Philadelphia: Lea A. Febinger, 1989. – P. 256–272.

164. Chicanza, J. C. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vivo and vitro observations / J. C. Chicanza // *Ann. NY. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 876. – P. 119–130.

165. Choi, K. L. Mast cells fibroblasts and fibrosis / K. L. Choi, G. N. Clama // *Immun. Res.* – 1987. – Vol. 6, № 3. – P. 145–152.

166. Collins, T. Cultured human endothelial cells express platelet- derived growth factor A-chain / T. Collins, J.S. Rober, M.A. Gimbrone // *Am. J. Pachol.* – 1987. – Vol. 126. – P. 7–12.

167. Costa, J. J. The cell of the allergic response: mast cell basophilis and eosinophils / J. J. Costa, P. F. Weller, S. J. Galli // *JAMA.* – 1997. – Vol. 278. – P. 1815–1822.

168. Diegelmann, R. F. Effect of macrophages on fibroblast DNA synthesis and proliferation / R. F. Diegelmann, I. K. Cohen, A. V. Kaphlan // *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*. – 1982. – Vol.169, № 4. – P. 445–451.

169. Diegelmann, R. F. The role of macrophages in wound repair: a review / R. F. Diegelmann, I. K. Cohen, A. V. Kaphlan // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1981. – Vol. 68, N1. – P. 107–113.

170. Dimitriv, A. Suppression of macrophage arming by corticosteroids / A. Dimitriv // *Cell. Immunol.* – 1976. – Vol. 21. – P. 79.

171. Direct effect of prolactin on corticosterone release by zona fasciculata-reticularis cells from male rats / L. L. Chang, M. J. Lo, S. F. Kan, W. J. Huang, J. J. Chen, P. S. Wang // *J. Cell Biochem.* – 1999. – Vol. 73 (4). – P. 563–572.

172. Diversity of fibroblasts / S. V. Nolte, W. Xu, H.-O. Rennekampff, P. Rodemann // *A Review on Implications for Skin Tissue Engineering Cells Tissues Organs*. – 2008. – Vol. 187. – P. 165–176.

173. Dvorak, A. M. Human mast cells / A. M. Dvorak // *Advances in Anatomy, Embryology and Cells Biology*. – Berlin: Springer Verlag, 1989. – Vol. 114. – P. 1–107.

174. Dvorak, A. M. The fine structure of human basophils and mast cells / A. M. Dvorak // *Mast Cells, Mediators and Disease* Dordrecht, Kluwer Acad. Publ., 1988. – P. 29–97.

175. Dvorak, A. M. Ultrastructural analysis of human mast cells and basophils / A. M. Dvorak // *Chem. Immunol.* – 1995. – Vol. 61. – P.1–33.

176. Effects of nitric oxide and monophosphoryl lipid a on leukocyte transmigration across endothelial cell monolayers / L. Lhao, L. N. Griggs, G. T. Elliott, E. B. Walker // *Int. J. Immunother.* – 1998. – Vol. 14, № 2. – P. 57–67.

177. Evidence for discrete cell kinetic subpopulation in mouse epidermis based on mathematical analysis / C. S. Potten, H. E. Wichman, M. K. Loeffler et al. // *Cell Tiss.* – 1982. – Vol. 157. – P. 305–321.

178. Fisher, G. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications / G. Fisher, J. Varani, J. Voorhees // *Arch Dermatol.* – 2008. – Vol. 144 (5). – P. 666–672.

179. Further evidence for the involvement of prolactin in the inflammatory response / R. Meli, O. Gualillo, G. M. Roso, R. Di Carlo // *Live Sci.* – 1993. – Vol. 53, № 6. – P. 105–110.

180. Gala, R. R. Physiology and mechanism of the stress-induced changes in prolactin secretion in rats / R. R. Gala // *Life Science.* – 1990. – Vol.46. – P. 1407–1420.

181. Galli, S. J. Morphology biochemistry and function of basophils and mast cells / S. J. Galli, A. M. Dvorak, H. F. Dvorak // In: *Hematology*; 4th ed. – N.-Y.: McGraw-Hill, 1990. – P. 840–845.

182. Galli, S. J. New concepts about the mast cell / S. J. Galli // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 254–265.

183. Ginta, C. Biochemical responses elicited in normal or prolactin-treated *Xenopus laevis* (Daudin) specimens by environmental changes / C. Ginta, E. Compantino, A. Quardabassi // Comp. Biochem and Physiol. – 1974. – Vol. 47, № 1. – P. 323–331.

184. Gordon, J. R. Mast cells as a source of multifunctional cytokines / J. R. Gordon, R. B. Burd, S. J. Galli // Immunol. Today. – 1990. – Vol. 11. – P. 458–464.

185. Groer, M. W. Basic pathophysiology. A conceptual approach / M. W. Groer, M. E. Shekleton // Second ed. – The C.V. Mosby Company St. Louis-Toronto-London, 1983. – 641p.

186. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor / C. Ballaun. W. Weniger, A. Uthman et al. // J. Invest. Dermatol. – 1995. – Vol. 104, № 1. – P. 7–10.

187. Inhibitory effects of low molecular weight heparin on mediator release by mast cells: preferential inhibition of cytokine production and mast cell-dependent cutaneous inflammation / D. Baram, M. Rashkovsky, R. Heshkoviz et al. // Clin. Exper. Immunol. – 1997. – Vol. 110. – P. 485–491.

188. Jin, H. S. Plasma cortisol and serum thyrozone levels following burn stress (Article in Chinese) / H. S. Jin // Chung Hua Cheng Hsing Shang Wai Ko Tsa Chih. – 1986. – Vol. 2, № 4. – P. 291–293.

189. Kalluri, R. Fibroblasts in cancer / R. Kalluri, M. Zeisberg // Nature Publishing Group. – 2006. – Vol. 6. – P. 392–401.

190. Laboratory handling and its influence on hormonal and metabolic parameters during acute inflammation in rats A critique of long term treatment by repeated injections / G. Egger, A. Sadyak, S. Porta et al. // Horm. Metab. Ress. – 1986. – Vol. 18, № 11. – P. 746–749.

191. Lamberts, S. W. Y. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph / S. W. Y. Lamberts, R. M. Makleod // *Physiol.* – 1990. – Vol. 70 (3). – P. 279–318.
192. Leibovich, S. A macrophage-depend factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro / S. Leibovich, R. Ross // *Amer. J. Pathol.* – 1976. – Vol. 84. – P. 501–513.
193. Mast cell proteinases of cytokines in skin inflammation / F. T. Harwima, L. Horsmanheimo, A. Naukkarinen, M. Horsmanheimo // *Arch. Dermatol. Res.* – 1994. – Vol. 287. – P. 61–67.
194. Mesenchymal stem cell: the fibroblasts new clothes? / M. Haniffa, M. Collin, C. Buckley et al. // *Haematologica.* – 2009. – Vol. 94 (2). – P. 258–263.
195. Muir, J. L. Corticosterone and prolactin responses to predictable and unpredictable novelty stress in rats / J. L. Muir, H. P. Pfister // *Physiol. Behav.* – 1986. – Vol. 37, № 2. – P. 285–288.
196. Muir, J. L. Time course of the corticosterone and prolactin response following predictable and unpredictable novelty stress in *Rattus norvegicus* / J. L. Muir, H. P. Pfister // *Physiol. Behav.* – 1987. – Vol. 40, № 1. – P. 103–107.
197. Mukherjee, P. Prolactin induction of interleukin-2 receptor on rat splenic lymphocytes / P. Mukherjee, A. M. Mastro, W. C. Hymer // *Endocrinol.* – 1990. – Vol. 126. – P. 343–350.
198. Nilsson, G. Contemporary in mast cell biology / G. Nilsson, D. D. Metcalfe // *Allergy Asthma Proc.* – 1996. – Vol. 17. – P. 59–63.
199. Novel roles for chemokines and fibroblasts in interstitial fibrosis / C. M. Hogaboam, M. L. Steinhauser, S. W. Chensue, S. L. Kunkel // *Kidney int.* – 1998. – Vol. 54 (6). – P. 2152–2159.
200. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells / C. Termeer, J. Henies, U. Voith et al. // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 1863–1870.

201. Oxidative autoactivation of latent collagenase by human neutrophils / S. J. Weiss, G. Peppin, X. Ortiz et al. // *Science*. – 1985. – Vol. 227, № 4688. – P. 747–749.

202. Pedron, N. Effect of prolactin on the glycolytic metabolism of spermatozoa from infertile subjects / N. Pedron, J. Giner // *Fertil. And Steril.* – 1978. – Vol. 29, № 4. – P. 428–430.

203. Postlethwaite, A. E. Fibroblast. Inflammation basic principles and clinical correlates / A. E. Postlethwaite, A. H. Kang / Ed. J. Gallin. – N.Y.: Raven Press, 1988. – P. 577–597.

204. Preliminary survival studies on autologous cultured skin fibroblasts transplantation by injection / Y. Zhao, J. Wang, X. Yan et al. // *Cell transplantation*. – 2008. – Vol. 17. – P. 775–783.

205. Prolactin and stress response in frog *Rana esculenta* / G. Maskoni, M. Nabissi, O. Carnevali et al. // *Ann N Y Acad Sci.* – 1998. – Vol.15, № 839. – P. 639–641.

206. Prolactin: structure, function and regulation of secretion / M. E. Freeman, B. Kanyicska, A. Lerant, G. Nagy // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80 (4). – P. 1523–1631.

207. Reis, F. M. Alterations in plasma prolactin and glucose levels induced by surgical stress in hyperprolactinemic female rats / F. M. Reis, M. A. Santos, C. C. Coimbra // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1996. – Vol. 29, № 6. – P. 811–815.

208. Ribatti, D. Morphological and molecular aspects of physiological vascular morphogenesis / D. Ribatti, B. Nico, E. Crivellato // *Angiogenesis*. – 2009 – Vol. 12. – P. 101–111.

209. Role of prolactin in the regulation of macrophages and in the proliferative activity of vascular cells in newly formed and regressing rat *Corpora lutea* / F. Gaytan, C. Morales, C. Bellido, E. Aguilar, J. E. Sanchez-Crido // *Biology of reproduction*. – 1997. – Vol. 57, № 2. – P. 478–486.

210. Scanes, C. G. Growth hormone and prolactin in avian species / C. G. Scanes, S. Harvey // *Life Sci.* – 1981. – Vol. 28, № 26. – P. 2895–2902.

211. Seta, N. Human circulating monocytes as multipotential progenitors / N. Seta, M. Kuwana // *Keio J. Med.* – 2007. – V. 56, № 2. – P. 41–47.

212. Snyderman, R. Structure and function of monocytes and macrophages / R. Snyderman, M.C. Pike // *Arthritis and Allied Conditions* / Ed. by D. McCarty. – N.-Y.: Lea A. Febiger, 1989. – P. 306–335.

213. Sorreli, J. M. Site-matched papillary and reticular human dermal fibroblasts differ in their release of specific growth factors/ cytokines and in their interaction with keratinocytes / J. M. Sorreli, M. Baber, A. Caplan // *J. Cell. Physiol.* – 2004. – Vol. 200. – P. 134–145.

214. Sorrell, J. M. Clonal characterization of fibroblasts in the superficial layer of the adult human dermis / J. M. Sorrell, M. Baber, A. Caplan // *Cell Tissue Res.* – 2003. – Vol. 327. – P. 499–510.

215. Sorrell, J. M. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep / J. M. Sorrell, A. I. Caplan // *J Cell Sci.* – 2004. – Vol. 117. – P. 667–675.

216. Sorrell, J. M. Fibroblasts – a diverse population at the center of it all / J. M. Sorrell, A. I. Caplan // *Int. Rev. Cell. Molecular. Biol.* – 2009. – Vol. 276. – P. 161–214.

217. Stevens, R. L. Recent advances in the cellular and molecular biology of mast cells / R. L. Stevens, K. F. Austen // *Immunol. Today.* – 1989. – Vol. 10. – P. 381–383.

218. Studies on the energy expenditure following surgical stress / M. Naruko, Y. Ogawa, Y. Kido et al. // *Jpn. J. Surg.* – 1988. – Vol. 18, № 6. – P. 694–704.

219. Sun, X. G. Effects of glucocorticoid hormone on the stress reaction in burned rabbits (Article in Chinese) / X. G. Sun, Z. Y. Qin // *Chung Hua Cheng Hsing Shang Wai Ko Tsa Chih.* – 1985. – Vol. 1. – № 4. – P. 247.

220. The prolactin growth hormone receptor family / P. A. Kelly, J. Djiane, M. C. Postel-Vinay, M. Edery // *Endocrine Reviews.* – 1991. – Vol. 12, № 3. – P. 235–251.

221. Wallace, I. Gastric mucosal prolactin with chronic mild restraint: role of endogenous prostaglandins / I. Wallace, M. Cohen // *An. J. Physiol.* – 1984. – Vol. 247. – P. 6127–6132.

222. Williams, M. A. The immunotherapeutic potential of the monocytes / M. A. Williams, A. C. Newland, S. M. Kelsey // *Cancer J.* – 1998. – Vol. 11, № 3. – P. 111–126.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Рисунок 1 – Кинетика воспалительно-репаративной реакции (Серов В. В., Пауков В. С., 1995).	С. 11
2	Рисунок 2 – Дегрануляция тучных клеток парараневой зоны (2 часа). Окраска азур-2-эозином. Ув. $\times 150$	С. 41
3	Рисунок 3 – Лейкоцитарный инфильтрат к 12 часам раневого воспаления. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$	С. 45
4	Рисунок 4 – Реакция фибробластов и фрагменты коллагеновых волокон на 3-и сутки раневого воспаления. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$	С. 49
5	Рисунок 5 – Грануляционная ткань на 7-е сутки раневого воспаления. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$	С. 52
6	Рисунок 6 – Дифференцировка слоёв эпителия и грануляционная ткань на 15-е сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 150$	С. 54
7	Рисунок 7 – Рубец кожи на 60-е сутки. Окраска по Ван-Гизону. Ув. $\times 150$	С. 56
8	Рисунок 8 – Реакция тучных клеток парараневой зоны (2 часа). Окраска азур-2-эозином. Ув. $\times 150$	С. 60
9	Рисунок 9 – Лейкоцитарный инфильтрат (12 часов). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$	С. 65
10	Рисунок 10 – Реакция фибробластов (3-и сутки) и фрагменты коллагеновых волокон. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$	С. 69
11	Рисунок 11 – Грануляционная ткань (7-е сутки). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$	С. 72
12	Рисунок 12 – Дифференцировка слоёв эпителия (15-е сутки) и грануляционная ткань. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 150$	С. 74
13	Рисунок 13 – Рубец кожи (60-е сутки). Окраска по Ван-Гизону. Ув. $\times 150$	С. 76

- 14 Рисунок 14 – Реакция тучных клеток парараневой зоны (2 часа).
Окраска азур-2-эозином. Ув. $\times 150$ С. 81
- 15 Рисунок 15 – Лейкоцитарный инфильтрат (12 часов) раневого
воспаления. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$ С. 85
- 16 Рисунок 16 – Реакция фибробластов (3-и сутки) и фрагменты
коллагеновых волокон. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$ С. 89
- 17 Рисунок 17 – Грануляционная ткань (7-е сутки). Окраска
гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$ С. 91
- 18 Рисунок 18 – Дифференцировка слоев эпителия и грануляционная
ткань (15-е сутки). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 150$ С. 92
- 19 Рисунок 19 – Рубец кожи (60-е сутки). Окраска по Ван-Гизону.
Ув. $\times 150$ С. 95
- 20 Рисунок 20 – Динамика изменения содержания пролактина в плазме
крови (нмоль/л): здесь и далее: * – значимое отличие от показателей
предыдущего срока; ** – значимое отличие от показателей
контрольной группы; # – значимое отличие показателей 2-й и 3-й
групп. С. 99
- 21 Рисунок 21 – Динамика изменения количества лейкоцитов в очаге
раневого воспаления (тыс./мм³). С. 101
- 22 Рисунок 22 – Динамика изменения количества макрофагов в очаге
раневого воспаления (тыс./мм³). С. 101
- 23 Рисунок 23 – Динамика изменения количества фибробластов очаге
раневого воспаления (тыс./мм³). С. 102
- 24 Рисунок 24 – Динамика изменения количества кровеносных сосудов в
очаге раневого воспаления (мм²). С. 103
- 25 Рисунок 25 – Динамика изменения содержания жидкости в очаге
раневого воспаления (%). С. 104
- 26 Рисунок 26 – Динамика изменения количества тучных клеток в очаге
раневого воспаления (тыс./мм³). С. 104

27 Рисунок 27 – Динамика изменения СПД тучных клеток в очаге раневого воспаления.	C. 105
28 Рисунок 28 – Динамика изменения содержания коллагена в рубце кожи (усл. ед.).	C. 108
29 Рисунок 29 – Динамика изменения относительного объёма сосудов в рубце кожи (%).	C. 109
30 Рисунок 30 – Динамика изменения относительного объёма клеток в рубце кожи (%).	C. 109
31 Рисунок 31 – Динамика изменения относительного объёма волокон в рубце кожи (%).	C. 110
32 Рисунок 32 – Динамика изменения прочности рубца кожи (г).	C. 111
33 Рисунок 33 – Динамика изменения упругости рубца кожи (г).	C. 111
34 Рисунок 34 – Концептуальная схема анализа морфофункциональных изменений соединительнотканых элементов кожи при заживлении её раны в условиях гипепролактинемии.	C. 118
35 Таблица 1 – Распределение животных по группам и срокам наблюдения.	C. 32
36 Таблица 2 – Содержание кортикостерона и пролактина в плазме крови (нмоль/л).	C. 39
37 Таблица 3 – Количество (тыс./мм ³) и СПД тучных клеток в очаге раневого воспаления.	C. 40
38 Таблица 4 – Количество (мм ²), площадь (мкм ²) сосудов и содержание жидкости (%) в очаге раневого воспаления.	C. 42
39 Таблица 5 – Количество клеток (тыс./мм ³) в очаге раневого воспаления.	C. 43
40 Таблица 6 – Относительный объем клеток, волокон, сосудов и содержание жидкости в рубце кожи (%).	C. 53
41 Таблица 7 – Содержание коллагена (усл. ед.) и биомеханические характеристики рубца кожи (г).	C. 54

42	Таблица 8 – Содержание кортикостерона и пролактина в плазме крови (нмоль/л).	C. 59
43	Таблица 9 – Количество (мм^2), площадь (мкм^2) сосудов и содержание жидкости (%) в очаге раневого воспаления.	C. 61
44	Таблица 10 – Количество (тыс./ мм^3) и СПД тучных клеток в очаге раневого воспаления.	C. 62
45	Таблица 11 – Количество клеток (тыс./ мм^3) в очаге раневого воспаления.	C. 63
46	Таблица 12 – Относительный объем клеток, волокон, сосудов и содержание жидкости в рубце кожи (%).	C. 73
47	Таблица 13 – Содержание коллагена (усл. ед.) и биомеханические характеристики рубца кожи (г).	C. 74
48	Таблица 14 – Содержание кортикостерона и пролактина в плазме крови (нмоль/л).	C. 79
49	Таблица 15 – Количество (мм^2), площадь (мкм^2) сосудов и содержание жидкости (%) в очаге раневого воспаления.	C. 80
50	Таблица 16 – Количество (тыс./ мм^3) и СПД тучных клеток в очаге раневого воспаления.	C. 82
51	Таблица 17 – Количество клеток (тыс./ мм^3) в очаге раневого воспаления.	C. 83
52	Таблица 18 – Относительный объём клеток, волокон, сосудов и содержание жидкости в рубце кожи (%).	C. 93
53	Таблица 19 – Содержание коллагена (усл. ед.) и биомеханические характеристики рубца кожи (г).	C. 94