К. А. Гольцев¹,
І. А. Криворучко¹,
А. М. Гольцев²,
К. Ю. Пархоменко³,
В. М. Чеверда¹

¹Харківський національний
медичний університет

² Інститут проблем
кріобіології і кріомедицини
НАН України, м. Харків

³КУОЗ «Обласна клінічна
лікарня – Центр екстреної
медичної допомоги і медицини
катастроф», м. Харків

ВПЛИВ ТУЧНИХ КЛІТИН НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ МЕХАНІЗМІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ ІЗ ГНІЙНИМИ РАНАМИ, ЩО ТРИВАЛО НЕ ЗАГОЮЮТЬСЯ

Резюме. Мета дослідження — вивчення джерел вітчизняної та світової літератури з проблеми патофізіологічних порушень місцевого гомеостазу за участю тучних клітин (ТК) при гнійних тривалих незагоєних ранах (ГРТНЗ).

Завдання дослідження. За даними літератури визначити особливості перебігу ранового процесу та можливості регуляції місцевого гомеостазу за участі ОК у хворих із ГРТНЗ.

Висновки. Таким чином, до теперішнього часу досягнуто значний прогрес в розумінні молекулярних механізмів основних фаз нормального і ускладненого ранового процесу. Новим кроком на шляху до ефективного вирішення соціально-значущої проблеми хірургічного лікування великих ранових дефектів при ГРТНЗ є подальше вивчення процесів прямої міжклітинної взаємодії та вибір триптази і хімази огрядних клітин як індикаторів стану процесу загоєння і мішені для патогенетичного впливу.

Ключові слова: гнійні рани, що тривало не загоюються, гомеостаз, огрядні клітини, хімаза, триптаза, імунологічні та запальні реакції.

Вступ

Сьогодні завдяки новим технологіям проведеному молекулярно-морфологічних досліджень продовжують вивчатися закономірності цито- і гістогенезу, дивергенції, гетероморфії, гетерокінезу та гетерохронії, що лежать в основі формування як адаптивних змін, так і патологічних станів тканин. З цих позицій звертають на себе увагу огрядні клітини (ОК), що мають широкі можливості в регуляції місцевого гомеостазу у хворих з ГРТНЗ [1-4].

На різних етапах ранового процесу дегрануляцію тучних клітин і зміну чисельності даної популяції слід розглядати як складову частину компенсаторно-приспосовної реакції на пошкодження. За останнє десятиліття був досягнутий великий прогрес у визначенні функцій ОК під час нормального процесу загоєння, описано їхні важливі особливості, які передбачають альтернативу раніше відомій ролі ОК у загоєнні ран [5].

Останнім часом з'явилося багато даних про роль ОК в алергічних, запальних і онкологічних захворюваннях. Дуже рано активуючи стан після пошкодження шкіри, вони беруть активну участь у всіх фазах ранового процесу, організовуючи імунологічні та запальні реакції, зупиняють процес активного ушкодження і беруть участь в процесі загоєння рани [6].

З огляду на відомий селективний вплив триптази ОК на головні патогенетичні ланки реалізації гострого і хронічного запалення, до-

слідження її біології в діяльності сполучної тканини шкіри при наявних трофічних порушеннях представляє особливий інтерес в хірургії [7].

Поряд з процесами дегрануляції існує процес міграції, що призводить до перерозподілу ОК. Репаративний гістогенез супроводжується складними взаємодіями між множинними типами клітин, розчинними факторами і компонентами внутрішньоклітинного матрикса (ВКМ). Ці взаємодії знаходяться в стані постійного руху, в результаті мікрооточення в міру регенерації постійно змінюється. При цьому на будь-якому етапі загоєння шкірної рани супроводжується вираженою реакцією ОК [8].

ОК — це гетерогенна клітинна популяція, що проявляється в її здатності експресувати хімазу або триптазу [9].

Хімаза і триптаза разом легко руйнують позаклітинний матрикс для підготовки до наступної стадії загоєння рани, яка представляє собою проліферацію фібробластів і ендотеліальних клітин, при цьому вони не тільки мають властивість впливати на міжклітинний речовина, але також здатні вибірково активувати матриксні металлопротеїнази (ММП), які виділяються іншими клітинами в неактивній формі. [10].

Нарешті, протеази ОК, як поліфункціональні компоненти секретому, являють собою перспективну фармакологічну мішень, що володіє

високою інформативністю і важливим діагностичним значенням [11].

Відома активність триптази в ініціації розвитку запалення за допомогою підвищення проникності стінки капілярів, зростання спрямованої міграції еозинофілів, нейтрофілів, базофілів і моноцитів крізь стінку елементів мікроциркуляторного русла. При цьому в області ранового дефекту змінюються міжклітинні і клітинно-матриксні взаємодії, знижується експресія дермальними фібробластами проколагенов I і III типів в результаті зміни їх фенотипу. Наслідком такого «старіння» фібробластів є зменшення їх проліферативної активності, зниження синтезу компонентів ВКМ.

Є дані про те, що пригнічення синтезу проколагену пов'язано з накопиченням в дермі частково зруйнованих колагенових волокон. Для ГРТНЗ характерне переважання в запальному інфільтраті клітин моноцитарно / макрофагального ряду, підвищення рівня плазматичних клітин, Т- і В-лімфоцитів, при цьому порушується співвідношення CD4⁺ / CD8⁺ клітин (Т-хелпери / Т-супресори) за рахунок зниження кількості Т-хелперів. Виявлено зв'язок між рівнем естрогену, динамікою синтезу колагену і реепітелізацією ранового дефекту. Іншими причинами порушення дії цитокінів та факторів росту є збільшення їх утилізації при нормальному або навіть підвищеному рівні синтезу, порушення функціонування внутрішньоклітинних ферментних систем і систем, відповідальних за ремоделювання ВКМ [14].

Слід враховувати також формування патогенетичного кола за участю триптази і гістаміну. Триптаза призводить до стимуляції вивільнення гістаміну з інших клітин, що в свою чергу провокує подальше посилення секреції серинової протеази. В результаті під впливом гістаміну в процес дегрануляції залучаються нові ОК, розширюючи території ефектів прозапальних медіаторів в шкірі [15].

Разом з цим триптаза призводить до посилення секреції клітинами фібробластичного дифферона чинників зростання, хемокінів, цитокінів і матриксних металопротеїназ (ММП). При цьому триптаза має властивості активувати в межах тканинного мікрооточення власні ММП, а також синтезовані іншими клітинами

ми сполучної тканини, включаючи ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9 і ММП-13. Триптаза здатна викликати міграцію клітин фібробластичного дифферона разом з активізацією в них продукції колагенових білків, що може створювати передумови до надмірного утворення позаклітинного компонента сполучної тканини шкіри. Хімаза здатна змінювати стан різних клітин специфічного тканинного мікрооточення шкіри, зокрема, посилювати біосинтетичну активність фібробластів та їх мітотичну активність [16].

Висновки

Таким чином, на теперішній час досягнутий значний прогрес в розумінні молекулярних механізмів основних фаз нормального і ускладненого ранового процесу. Новим кроком на шляху до ефективного вирішення соціально-значущої проблеми хірургічного лікування великих ранових дефектів при ГРТНЗ є подальше вивчення процесів прямої міжклітинної взаємодії та вибір триптази і хімази ОК як індикаторів стану процесу загоєння і мішені для патогенетичного впливу.

При вивченні літературних джерел встановлено, що виявлення високої кількості волокнистого компонента в дермі шкіри в області гнійних ран, що довго не гояться, викликано підвищеною секрецією хімази огрядними клітинами.

Тривале не загоювання гнійних ран і утруднення їх епітелізації також може бути обумовлено деградуєчими ефектами хімази на структури, що забезпечують прикріплення клітин епідермісу одна до одної і базальної мембрани, що зменшує розмежувальну й захисну функції епітелію.

Особливості перебігу ранового процесу та можливості регуляції місцевого гомеостазу за участі огрядних клітин при ГРТНЗ полягає в тому, що в зоні ранового дефекту і в прилеглих областях порушуються міжклітинні і клітинно-матриксні взаємодії, відбувається дерегуляція систем, відповідальних за ремоделювання матриксу, в результаті збільшується кількість фібрoneктину, змінюється співвідношення протеогліканів, накопичується тенасцин у всіх шарах рани, а у ВКМ знижується вміст інтерстиційного колагену.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Федорова ЕА, Суфиева ДА, Григорьев ИП, Коржевский ДЭ. Тучные клетки эпифиза человека. Успехи геронтологии. 2018;31(4):484-89.
2. Atiakshin D, Samoilova V, Buchwalow I, Boecker W, et al. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochemistry and Cell Biology*.2017;147(6):683-94.
3. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front Immunol*.2016;6(620):1-12.
4. Mukai K, Tsai M, Saito H, Gall SJ, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological Reviews*.2018;282:121-50.
5. Caughey GH. Mast cell proteases as pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol*.2016;778:44-55.
6. Suttle MM, Harvima IT. Mast cell chymase in experimentally induced psoriasis. *J. Dermatol*.2016;43(6):693-96.
7. Atiakshin D, Buchwalow I, Samoilova V, Tiemann M, et al. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem. Cell Biol*.2018;149(5): 461-77.
8. Dell'Italia LJ, Collawn JF, Ferrario CM. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *J. Dell'Italia, Circ. Res*.2018;122:319-36.
9. Зарезенко ТП, Жмур АА, Балабуєва ВВ, Кацал ВА, Вовчук ІМ. Характеристика цитокінового профілю хворих з синдромом діабетичної стопи. Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України. Київ, 2018. С. 348-349.
10. Кірімов ВІ, Дрюк МФ, Барна ІЄ. Роль та місце аутогенних клітин кістковомозкового та адипогенного походження у лікуванні трофічних виразок та хронічних ран. Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України. Київ, 2018, 427-28 р.
11. Caughey GH. Mast cell proteases as pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol*.2016;778:44-55.
12. Ковалёв ГА, Ищенко ИО, Наумова ОВ, и др. Морфологическая характеристика дермы при лечении ран криоконсервированной сывороткой кордовой крови. Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини».2015;15(51):212-17.
13. Алексеева НТ, Никитюк ДБ. Морфологическая реакция тучных клеток при регенерационном процессе в коже под действием обогащенной тромбоцитами плазмы кровиева. Вопросы морфологии XXI века.2015:1-6.
14. Літвінова НЮ, Черняк ВА, Кефелі-Яновська ОІ, Дубенко ДЄ. Трансплантація аутологічних стовбурових клітин, виділених із жирової тканини в комплексному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок. Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України. Київ, 2018, 360 с.
15. Черняк ВА, Заруцький ЯЛ, Мішалов ВГ, Літвінова НЮ, Дибкалюк СВ, Король СО, и др. Діагностика, лікування і контроль трофічних виразок нижніх кінцівок різного генезу. Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України. Київ, 2018, 399-400 с.
16. De Souza Junior DA, Collawn JF, Ferrario CM, et al. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *Circ. Res*.2018;122:319-36.

REFERENCES

1. Fedorova EA, Sufieva DA, Grigor'ev IP, Korzhevskij DE. Tuchnye kletki epifiza cheloveka. *Uspekhi gerontologii*. 2018;31(4):484-89.
2. Atiakshin D, Samoilova V, Buchwalow I, Boecker W, et al. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochemistry and Cell Biology*.2017;147(6):683-94.
3. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front Immunol*.2016;6(620):1-12.
4. Mukai K, Tsai M, Saito H, Gall SJ, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological Reviews*.2018;282:121-50.
5. Caughey GH. Mast cell proteases as pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol*.2016;778:44-55.
6. Suttle MM, Harvima IT. Mast cell chymase in experimentally induced psoriasis. *J. Dermatol*.2016;43(6):693-96.
7. Atiakshin D, Buchwalow I, Samoilova V, Tiemann M, et al. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem. Cell Biol*.2018;149(5): 461-77.
8. Dell'Italia LJ, Collawn JF, Ferrario CM. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *J. Dell'Italia, Circ. Res*.2018;122:319-36.
9. Zarezenko TP, ZHmur AA, Balabueva VV, Kacal VA, Vovchuk IM. Harakteristika citokinovogo profilyu hvorih z sindromom diabetichnoï stopi. *Zbirnik naukovih robit HKHIV z'izdu hirurgiv Ukraïni*. Kiïv, 2018. S. 348-349.
10. Kirimov VI, Dryuk MF, Barna ІЄ. Rol' ta misce avto-gennih klitin kistkovomozkovogo ta adipogenного po-hodzhennya u likuvanni trofichnih virazok ta hronichnih ran. *Zbirnik naukovih robit HKHIV z'izdu hirurgiv Ukraïni*. Kiïv, 2018, 427-28 r.
11. Caughey GH. Mast cell proteases as pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol*.2016;778:44-55.
12. Kovalyov GA, Ishchenko IO, Naumova OV, i dr. Morfologicheskaya harakteristika dermy pri lechenii ran kriokonservirovannoj syvorotkoj kordovoj krovi. *Visnik Ukraïns'koï medichnoï stomatologichnoï akademiiï «Aktual'ni problemi suchasnoï medicini»*.2015;15(51):212-17.
13. Alekseeva NT, Nikityuk DB. Morfologicheskaya reakciya tuchnyh kletok pri regeneracionnom processe v kozhe pod dejstviem obogashchennoj trombocitami plazmy krovieva. *Voprosy morfologii XXI veka*.2015:1-6.
14. Litvinova NYU, Chernyak VA, Kefeli-YAnov's'ka OI, Dubenko ДЄ. Transplantaciya autologichnih stovbu-rovih klitin, vidilениh iz zhirovoï tkanini v kompleksnomu likuvanni hronichnoï ishemii nizhnih kincivok. *Zbirnik naukovih robit HKHIV z'izdu hirurgiv Ukraïni*. Kiïv, 2018, 360 s.
15. Chernyak VA, Zaruc'kij YAL, Mishalov VG, Litvinova NYU, Dibkalyuk SV, Korol' SO, i dr. Diagnostika, likuvannya i kontrol' trofichnih virazok nizhnih kincivok riznogo genezu. *Zbirnik naukovih robit HKHIV z'izdu hirurgiv Ukraïni*. Kiïv, 2018, 399-400 s.
16. De Souza Junior DA, Collawn JF, Ferrario CM, et al. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *Circ. Res*.2018;122:319-36.

ВЛИЯНИЕ ТУЧНЫХ
КЛЕТОК НА
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ЗВЕНЬЯ МЕХАНИЗМА
ВОСПАЛЕНИЯ У
БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО
НЕЗАЖИВАЮЩИМИ
ГНОЙНЫМИ РАНАМИ

*К. А. Гольцев,
И. А. Криворучко,
А. М. Гольцев,
К. Ю. Пархоменко,
В. М. Чеверда*

INFLUENCE OF FAT CELLS
ON PATHOGENETIC LINKS
OF INFLAMMATION
MECHANISMS IN
PATIENTS WITH PURIFIC
WOUNDS THAT DO NOT
HEAL FOR A LONG TIME

*K. A. Goltsev,
I. A. Krivoruchko,
A. M. Goltsev,
K. Yu. Parkhomenko,
V. M. Cheverda*

Резюме. *Цель исследования* — изучение источников отечественной и мировой литературы по проблеме патофизиологических нарушений местного гомеостаза с участием тучных клеток (ТК) при гнойных длительно незаживающих ранах (ГДНЗР).

Задачи исследования — по данным литературы выявить особенности течения раневого процесса и возможности регуляции местного гомеостаза с участием ТК у больных с ГДНЗР.

Выводы. Таким образом, к настоящему времени достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов основных фаз нормального и осложненного раневого процесса. Новым шагом на пути к эффективному решению социально-значимой проблемы хирургического лечения обширных раневых дефектов при ГДНЗР является дальнейшее изучение процессов прямого межклеточного взаимодействия и выбор триптазы и химазы ТК как индикаторов состояния процесса заживления и мишени для патогенетического воздействия.

Ключевые слова: *гнойные длительно незаживающие раны, гомеостаз, тучные клетки, химаза, триптаза, иммунологические и воспалительные реакции.*

Summary. *The purpose of the study is* - study of sources of domestic and world literature on the problem of pathophysiological disorders of local homeostasis involving mast cells (MC) in purulent long-term non-healing wounds (PLTNHW).

Research tasks — according to the literature, to identify the features of the course of the wound process and the possibility of regulating local homeostasis with the participation of MC in patients with PLTNHW.

Conclusions. Thus, considerable progress has been made so far in understanding the molecular mechanisms of the basic phases of the normal and complicated wound process. A new step towards effective solution of the socially significant problem of surgical treatment of extensive wound defects in PLTNHW is further study of the processes of direct intercellular interaction and selection of tryptase and chymase MC as indicators of the state of the healing process and a target for pathogenetic action.

Keywords: *purulent long-term non-healing wounds, homeostasis, mast cells, chymase, treptase, immunological and inflammatory reactions.*