

Хирургическая стоматология

УДК 616.742/743-003.92

РОЛЬ NO-ЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**Д. С. Аветиков, С. А. Ставицкий,
И. В. Яценко, Е. П. Локес**

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия»,
г. Полтава, Украина

ROLE OF THE NO-ERGIC SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF SCAR CHANGES OF THE SKIN OF HEAD AND NECK

**D. Avetikov, S. Stavitsky,
I. Yatsenko, E. Lokes**

Higher state educational institution of Ukraine
«Ukrainian Medical Stomatological Academy»,
Poltava, Ukraine

Введение

Любая рана, проникающая в толщу кожи, заканчивается с образованием рубца. Степень выраженности рубцов зависит от многих факторов. Из них ведущими являются глубина повреждения, метод закрытия раневого дефекта, послеоперационное ведение ран, наследственность и многое другое [1-3]. Учитывая достижения фундаментальных медицинских дисциплин (патофизиология, биохимия, иммунология, клиническая фармакология, восстановительная и реконструктивная хирургия), настоящая проблема далека от полного разрешения. Согласно статистическим данным от гипертрофических и келоидных рубцов страдают приблизительно 15-22% населения Земли [4, 5].

Актуальность изучения патогенеза рубцов имеет большое значение для выбора правильного лечения [7].

Цель исследования

Изучение роли эндогенного оксида азота в патогенезе рубцовых изменений кожи головы и шеи у детей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением и исследованием с 2007 по 2011 годы находились 86 детей с различны-

ми рубцами головы и шеи. Возраст больных был от 8 до 15 лет. Группа больных имела равномерные возрастно-половое, нозологическое распределение и сопоставление. Гистологические, гистохимические, биохимические, цитологические методы, а также концентрацию нитрит-анионов и активность NO-синтазы сначала определяли для достоверности у 28 здоровых лиц (группа контроля), у которых неповрежденную кожу забирали после местнопластических операций.

В первой контрольной группе (45 пациентов) были келоидные рубцы, во второй группе (41 пациент) – гипертрофические рубцы. Верификацию диагноза проводили на основании жалоб, анамнеза, данных объективного исследования, морфометрических данных. Материалами исследований были рубцово измененные ткани после местнопластических операций.

Концентрацию нитрит-аниона и активность общей NO-синтазы определяли методом Nevel [6], путем образования диазосоединений в реакции с сульфаниловой кислотой, а после проводили реакцию с α -нафтилэтилендиамином,

Таблица
Содержание нитрит-аниона и активность NOS в исследуемых образцах кожи пациентов

Группы пациентов / Показатели	1 (контрольная) (n=28)	2 (n=45)	3 (n=41)
Содержание нитрит-аниона мкмоль\г	0,066 ± 0,029	0,125 ± 0,006	0,075 ± 0,028
p	P1-2 ≤ 0,05;	P1-3 ≥ 0,05;	P2-3 ≥ 0,05.
Активность NO-синтазы мкмоль\г\мин	3,121 ± 0,960	8,937 ± 0,661	3,630 ± 0,770
p	P1-2 ≤ 0,05;	P1-3 ≥ 0,05;	P2-3 ≤ 0,05.

в результате чего образовались красного цвета азокрасители.

Исследования выполнены соответственно биоэтическим нормам Европейской конвенции. Достоверность определяли с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования

Установлено, что в гомогенате келоидных рубцов кожи активность общей NO-синтазы возрастала в 2,9 раза по сравнению с кожей здоровых детей. Данный показатель в образцах гипертрофических рубцов не отличался от контрольной группы. Анализируя общую активность NO-синтазы рубцовых изменений кожи, получено достоверное возрастание последней в её образцах келоидных рубцов по сравнению с гипертрофическими.

Активность NO-синтазы достоверно возрастает в гомогенате келоидных рубцов по сравнению со здоровыми людьми и гипертрофическими рубцами.

Для оценки содержания оксида азота использовали определение конечных продуктов его метаболизма нитрит-анион. Установлено, что достоверное повышение содержания нитрит-анионов в 1,9 раза наблюдалось в образцах келоидных рубцов по сравнению со здоровыми людьми. Анализируя данный показатель в гипертрофических рубцах, получены достоверные изменения по сравнению с контрольной группой людей и пациентами с келоидными рубцами (табл.).

Таким образом, в келоидно измененных образцах кожи детей достоверно повышается активность NO-синтазы и содержания нитрит-аниона, что способствует активации коллагеногенеза за счет индукции экспрессии трансформирующего фактора роста бета в фибробластах.

Выводы

Было доказано, что у пациентов с келоидными рубцами достоверно повышались активность NO-синтазы и содержание нитрит-анионов, что, как мы считаем, способствует активации коллагеногенеза за счет индукции экспрессии трансформирующего фактора роста – бета (ТФР-β). Этот фактор стимулирует синтез фибробластами коллагена, фибронектина и протеогликанов. Также вышеупомянутый фактор снижает активность коллагеназы и увеличивает продукцию ее ингибиторов, тем самым замедляет разрушение временного матрикса.

Известно, что ТФР-β1 отвечает за стойкость келоидных фибробластов к апоптозу. При заживлении раны генетически запрограммированная гибель клеток участвует в замене грануляционной ткани на рубцовую. При этом данный процесс характерен для некоторых основных клеточных диферонов, таких как фибробласты, клетки воспаления, эндотелиоциты и миофибробласты. Фибробласты, которые были получены с келоидных рубцов, подвержены воздействию апоптоза в меньшей степени по сравнению с фибробластами интактной кожи.

Перспективы дальнейших исследований

Для патогенетического лечения и профилактики избыточного коллагеногенеза при рубцовых изменениях кожи целесообразно использовать селективные ингибиторы индукцибельной NO-синтазы, что будет предметом дальнейших исследований.

Список литературы

1. Белоусов А. Е. Заживление раны и оптимальный рубец. В кн. : «Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия». / Белоусов А. Е., Куприн П. Е // СПб. : 1998. – С. 106–122.
2. Мишалов В. Г. Проблемы диагностики и лечения патологических рубцов / В. Г. Мишалов, В. В. Храпач, И. А. Назаренко [и др.] // Хирургия Украины. – 2008. – №4 (28). – С. 109–114.
3. Фисталь Н. Н. Рубцовые деформации и контрактуры / Фисталь Э. Я., Самойленко Г. Е. // Пластическая хирургия. – Донецк: «Вебер», 2008. – С. 136–162.
4. Alster T. S. Hypertrophic scars and Keloids: etiology and management / T. S. Alster, E. L. Tanzi // Am. J. Clin. Dermat. – 2003. – N4. – P. 235–243
5. Manuskiatti W. Treatment response of keloidal and hypertrophic scars / W. Manuskiatti, R. E. Fitzpatrick // Archives of dermatology. – 2002. – Vol. 138 (9). – P. 1149–1155.
6. Hevel J. M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase // J. Biol. Chem. – 1991. – V266, № 34 – P 22.
7. Hsu YC. Induction of TIMP-1 and HSP47 synthesis in primary keloid fibroblasts by exogenous nitric oxide / Hsu YC, Wang LF, Chien YW, Lee WR // J Dermatol Sci. – 2007. – 45(1) – P. 37–44.

Резюме

РОЛЬ NO-ЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Д. С. Аветиков, С. А. Ставицкий, И. В. Яценко, Е. П. Локес

Определяли влияние активности NOS и концентрации нитрит-анионов на тип рубцовой ткани. Под наблюдением находились 86 детей: 45 – в первой и 41 ребенок – во второй группе исследования. Активность NO-синтаз определяли по разнице концентраций нитритов. Концентрацию нитрит-анионов определяли путем образования диазосоединений в реакции с сульфаниловой кислотой. У пациентов первой группы (келоидные рубцы) активность NO-синтаз и содержание нитрит-анионов достоверно повышались. Именно это способствует активации коллагеногенеза.

Ключевые слова: гипертрофические рубцы, келоиды, NO-синтаза, нитрит-анионы, фибробласты.

Abstract

PATOGENETIC SIGNIFICANCE OF NO-ERGIC SYSTEM IN THE SCARRING OF THE HEAD AND NECK

D. S. Avetikov, S. A. Stavitsky, I. V. Yacenko, E. P. Lokes

At this article it was determined the effect of NOS activity and the concentration of nitrite anions on the type of scar tissue. We had observed 86 children. Age of the patients was from 8 to 15 years. In the first control group (45 persons) patients had keloid scars in the second group (41 persons) – hypertrophic scars.

NO-synthase activity was determined by the difference in concentrations of nitrite. The concentration of nitrite anion was determined by formation of the reaction with diazo sulfanilic acid. It was established that in the homogenate keloids skin total activity of NO-synthase was increased at 2.9 times compared with the skin of healthy children. The indicator in the samples of hypertrophic scars had no difference with the control group. It was obtained significant increase of the overall activity of NO-synthase scarring at its samples keloid scars compared with hypertrophic scars.

NO-synthase activity was significantly increased in the homogenate of keloids compared with healthy patients and patients with hypertrophic scars.

Patients of the first group (keloid scars), the activity of NO-synthase and nitrite anion content significantly increased. This is what contributes to the activation of collagenogenesis.

It is established that the significant increase of the nitrite anion at 1.9 times was observed in the samples of keloid scars compared with healthy people. Significant changes of this index in hypertrophic scars were received compared with the control group of people and patients with keloids

It was demonstrated that activity of NO-synthase and the content of nitrite anions at patients with keloid scars significantly increased that, by our opinion, promotes activation collagenogenesis by inducing the expression of transforming growth factor – beta (TGF- β). This factor stimulates the fibroblasts synthesis of collagen, fibronectin and proteoglycans. Also, this factor reduces collagenase activity and increases the production of its inhibitors, thereby slowing the destruction of the temporary matrix.

It is known that TGF- β 1 is responsible for the resistance of keloid fibroblasts to apoptosis. In wound healing, genetically programmed cell death is involved in the replacement of granulation tissue on scar tissue. Moreover, this process is typical for some basic cells, such as fibroblasts, inflammatory cells, myofibroblasts and endotheliocytes. Fibroblasts, that were obtained with keloids affected to a lesser extent apoptosis as compared with intact skin fibroblasts.

Keywords: hypertrophic scars, keloids, NO-synthase, nitrite anions, fibroblasts.