**СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЯДА ПАРАМЕТРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ АНГИОСТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПРОЦЕССА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**

## **Войтенко А.В., Габитов В.Х, Головнев В.А., Лобзова В.В.**

**Научный Центр реконструктивно-восстановительной хирургии МЗ КР Бишкек, Кыргызстан; кафедра анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии Кыргызско-Российского Славянского университета, Бишкек; кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета, Новосибирск, Россия;**

. Рыхлая соединительная ткань в организме млекопитающих является наиболее распространенной разновидностью соединительных тканей, она в большем или меньшем количестве сопровождает все кровеносные и лимфатические сосуды. Пересадки васкуляризированных комплексов тканей на сосудистой ножке или с микроанастомозами сосудов значительно расширили возможности пластической и реконструктивной хирургии [5].

Как бы ни протекала регенерация тканей, она всегда сопряжена с физиологическими факторами местного и общего значения, регулирующими этот процесс [4] и в числе этих факторов наибольшее значение имеет состояние кровообращения и лимфообращения. В последнее время сформировалось новое научное направление "терапевтический ангиогенез", в котором используются клонированные гены факторов роста кровеносных сосудов. Известно, что именно интерстициальное пространство является основной ареной транспортных потоков, обеспечивающих эндоэкологию региона [3]. Однако возрастой аспект этой проблемы пока остается без внимания исследователей.

**Целью** настоящего исследования было экспериментальное изучение возможности применения ангиостимулирующих технологий для ускорения регенераторного процесса в обширных асептических хирургических ранах в возрастном аспекте.

**Материал и методы.** В работе использовано 180 лабораторных крысах обоего пола. Все манипуляции на животных проводили под эфирным наркозом.

Животные содержались в клетках при температуре 18-22°С и 24-х часовом световом режиме (12 часов - свет, 12 часов - темнота). Крысы получали ad libitum сбалансированный по белкам и углеводам витаминизированный стандартный кормовой рацион. Доступ к воде и пище был свободным.

Материалом для исследования послужили мягкие ткани в норме и после создания модели обширной асептической раны межфасциального пространства в области спины путем тунельного отсепаровывания кожи с подкожной жировой клетчаткой и поверхностной фасции от прилежащих мягких тканей площадью до 12 см2, в последующем рана ушивалась только по краю разреза кожи, моделируя тем самым вариант аутопластики. В первой группе опытов, состоящей из трех возрастных подгрупп, (контроль) происходило спонтанное приживление вдоль отсепарованного межфасциального пространства. Во второй группе (основная), также состоящих из трех возрастных подгрупп, перед ушиванием обширной хирургической раны межфасциальное пространство обрабатывалось фармагеном (рекомбинантный ангиогенин человека).

Оценка состояния процессов заживления раны и эффективности лечения проводилась до 45 суток.

С целью оценки репаративного процесса и для объективного контроля за процессами заживления ран, мягкие ткани области обширной хирургической раны (модель аутопластики) исследовались общепринятыми макро-микроскопическими, гистологическими и морфометрическими методами.

Морфометрия тканевых структур проводилась при помощи окуляр- микрометра МОВ-1-15х на светооптических микроскопах "Люмам-I-2", МБИ-15 и МБС-10 в соответствии с общепринятыми требованиями [1,7].

Характеристика морфофункционального состояния прилежащих мягких тканей складывалась из суммарной оценки признаков, наблюдаемых при визуальном изучении гистологических препаратов и количественных методов исследования.

**Результаты исследований.** При инъекции кровеносного русла отмечено, что в процессе спонтанного заживления в зоне механического повреждения межмышечного фасциального пространства на 7-й день функционирующие сосуды еще отсутствуют, тогда как после применения фармагена у молодых животных они начинают появляться уже через 24 часа **(табл. 1),** а к третьему дню хорошо видна формирующаяся сосудистая сеть.

При применении фармагена уже на первые сутки наблюдения в межмышечном межфасциальном пространстве выявлялось большое количество тучных клеток.

Морфометрический анализ показал, что у молодых животных при спонтанном заживлении и применении фармагена сравнительная морфологическая характеристика регенераторного процесса межмышечных клетчаточных пространств однонаправленная, но с существенным клеточным различием.

Как показали результаты проведенного исследования, применение биостимулирующего геля фармагена способствует раннему стиханию воспаления, более раннему развитию грануляционной ткани и полному заживлению ран в 1,5 раза быстрее, чем при спонтанном их заживлении.

Это проявляется в увеличении пролиферативной активности фибробластов, ускоряется посттравматическое развитие лейкоцитарной и макрофагической реакции, а также формирование грануляционной ткани. Начиная с З-х суток, объем коллагеновых волокон в опыте превышает таковой в контроле. На 7-е сутки наблюдения отмечается лучший гистоархитектурный порядок, лучшая васкуляризация и отсутствие клеток воспаления на уровне прилежащих мышц. Это приводит к ускорению новообразования грануляционной ткани и, в первую очередь, микрососудов, а также образованию регенерата по морфологии приближающегося к нормальной картине межфасциального футляра.

При изучении цитологической картины во второй и третьей фазах раневого процесса в группах половозрелых животных, которым проводилось лечение фармагеном, отмечено более раннее появление коллагеновых волокон, начиная с 7-х суток.

В центре раны просматривалась продольная ориентация коллагеновых пучков, чем регенерат напоминал рубец. Воспалительная инфильтрация несколько снизилась по сравнению с аналогичной возрастной группой без применения фармагена (табл. 1).

К 14-м суткам у половозрелых крыс отмечалась выраженная пролиферация фибробластов и формирование сосудистой сети. После применения фармагена значительно быстрее, чем при спонтанном заживлении формируется и рубцовая ткань.

Как показали результаты проведенного исследования, применение фармагена у половозрелых животных, также как и у молодых, способствует раннему стиханию воспаления, более раннему развитию грануляционной ткани и полному заживлению ран в 1,5 раза быстрее, чем при спонтанном их заживлении, что проявляется максимальным эффектом его биостимулирующих свойств направленных на стимуляцию раннего ангиогенеза в регенерирующих поврежденных тканях.

**У пожилых животных** через 24 часа после применения фармагена гистологическая картина обширной хирургической раны представляла собой клеточный детрит и лейкоцитарную инфильтрацию по интенсивности приближающуюся к группе без лечения. Проведенные нами экспериментальные исследования показали, что на первые сутки после моделирования асептической хирургической раны отмечалась примерно однотипная морфологическая реакция как при спонтанном заживлении, так и с использованием фармагена. Однако, при применении фармагена уже на первые сутки наблюдения в межмышечном фасциальном пространстве выявлялось большое количество тучных клеток. При этом, применение биостимулирующего геля рекомбинантного ангиогенина человека (фармагена) у пожилых животных не способствует раннему стиханию воспаления, а заживление раны в динамике происходит только в 1,1 раза быстрее, чем без лечения.

При инъекции кровеносного русла отмечено, что в процессе спонтанного заживления в зоне механического повреждения межмышечного фасциального пространства на 7-й день функционирующие сосуды еще отсутствуют. Тогда как после применения фармагена они начинают появляться на 3-и, 7-е сутки. При этом даже по истечении 3-х недель выявлялись внесосудистые эритроциты.

Применение фармагена стимулировало плазмоцитарную, тучноклеточную и фибробластическую реакции, но в значительно меньшей степени чем у молодых и половозрелых животных (табл. 1).

Морфометрический анализ цитограмм у пожилых животных показал, что при спонтанном заживлении и применении фармагена сравнительная морфологическая характеристика регенераторного процесса межмышечных клетчаточных пространств однонаправленная, но с количественным клеточным различием, которая выражается в том, что в ранние сроки наблюдения, при спонтанном заживлении в зоне раны увеличивалось только количество нейтрофилов и макрофагов. Однако регенерация значительно не ускорялась.

Таким образом, применение ангиостимулирующих технологий только у молодых сокращает период рубцевания ран почти на неделю и способствует раннему стиханию воспаления.

Следовательно, внедрение интраоперационного применения ангиостимуляторов в клиническую практику поможет оптимизировать результаты лечения больных в пластической хирургии и косметологии только в том случае, если будет учитываться возраст пациента.

Следует также отметить, что наши данные по применению ангиогенина вполне согласуются с результатами [2] при закрытии остаточных полостей в хирургии печени и [6] при пластике паховых грыж.

**Литература**

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: Учебное пособие для слушателей последипломного образования /Г.Г.Автандилов.-М.: Медицина, 2002.- 238 с.
2. Акрамов Э.Х., Кулбачаев Б.К. Возможности применения ангиогенина для закрытия остаточных полостей в хирургии печени // Хирургия, морфология, лимфология.- 2004.- том 1.- № 2.- С. 24-27.
3. Бородин Ю.И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация // Морфология, 2005.- т.128.- № 4.- С.25-28.
4. Давыдовский И.В. Общая патология человека.- М.: Медицина, 1969.- 611 с.
5. Домиников А.В. Микролимфогемоциркуляция васкуляризированных комплексов тканей в разные сроки после их трансплантации //Дисс. Канд. мед. наук.- Новосибирск, 2000.- 192 с.
6. Камчибеков Ш.Т. Возможности применения ангиогенина при пластике паховых грыж // Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Новосибирск, 2005.- 21 с.
7. Катинас Г. С., Полонский Ю. З. К методике анализа количественных показателей в цитологии // Цитология. – 1970. – Т. 12. – N 3. –С. 399-403.

 Таблица 1

Динамика структуры соединительной ткани молодых (А), половозрелых (Б), пожилых (В) крыс после моделирования обширной хирургической раны и применения фармагена (M±m) (абс. число в станд. поле зрения)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатели |  | Сроки наблюдения в сутках |
| 1 | 3 | 7 | 14 | 21 |
| Площадь интерстиция в мкм² х 10³ | А | 409±22\* | 293±15\*+ | 284±11\*+ | 251±10\*+ | 227±8+  |
| Б | 313±19\* | 220±14\*+ | 192±11+ | 181±11+ | 174±10+  |
| В | 189±15\* | 201±16\* | 55±5\* | 97±10\* | 151±14\*  |
| Емкость крове-носного русла в мкм³х106 | А | 0,08±0,01\*+ | 0,4±0,03\*+ | 0,97±0,05\*+ | 2,43±0,1\*+ | 2,32±0,2 |
| Б | -\* | 0,37\*+ | 0,77±0,03\*+ | 1,76±0,1+ | 1,95±0,1+ |
| В | -\* | 0,08±0,01\* | 0,37±0,01\* | 0,69±0,03\* | 1,42±0,06\* |
| Общая клеточность | А | 892±53\*+ | 1006±85\* | 990±67\* | 800±52\* | 500±31 |
| Б | 1064±41\*+ | 1070±80\*+ | 1010±80\*+ | 840±72\*+ | 540±54+ |
| В | 849±51\* | 1368±94\* | 1374±123\* | 1046±132\* | 725±79\* |
| Фибробласты  | А | 281±18\*+ | 412±27\*+ | 407±25\*+ | 257±19\*+ | 187±14+ |
| Б | 197±12\*+ | 394±23\* | 450±31\* | 390±28\*+ | 200±22\*+ |
| В | 162±10 | 301±20\* | 581±32\* | 572±32\* | 369±29\* |
| Макрофаги  | А |  50±4\*+ | 82±10\*+ | 81±9\*+ | 55±6\*+ | 24±3+ |
| Б | 45±3\*+ | 57±6\*+ | 58±5\*+ | 49±5\*+ | 37±3\*+ |
| В | 16±2 | 102±9\* | 131±10\* | 108±8\* | 72±5\* |
| Тучные клетки | А | 54±2\*+ | 68±5\*+ | 72±5\*+ | 47±6\*+ | 19±4\*+ |
| Б | 33±2\*+ | 46±5\*+ | 50±4\*+ | 27±2\*+ | 17±2\*+ |
| В | 8±1 | 18±2\* | 30±2\* | 36±3\* | 14±1\* |
| Внесосудистые эритроциты | А | 138±13\* | 129±8\* | 50±2\* | 8±1\*+ | 0\*+ |
| Б | 180±10\* | 107±8\* | 48±4\*+ | 25±2\*+ | 6±2\*+ |
| В | 118±10\* | 287±30\* | 390±35\* | 187±20\* | 44±5\* |
| Лимфоциты | А | 43±3\* | 69±6\* | 81±8\* | 72±8\* | 53±5\* |
| Б | 41±2\*+ | 74±7\* | 74±7\* | 63±6\*+ | 24±2\*+ |
| В | 24±2\* | 52±5\* | 114±10\* | 111±10\* | 74±7\* |
| Полиморфно-ядерные лейкоциты | А | 139±14\*+ | 140±14\*+ | 82±7\*+ | 16±1\*+ | 8±1+ |
| Б | 189±13\*+ | 133±10\*+ | 93±8\*+ | 60±2\*+ | 42±1\*+ |
| В | 226±3\* | 238±4\* | 141±4\* | 29±3\* | 15±2\* |