

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 611.018.21:576.385:616.5–001
doi:10.18499/2225-7357-2025-14-2-31-37
1.5.22 – клеточная биология



Динамика экспрессии белков-маркеров клеточной гибели в посттравматическом гистогенезе соединительных тканей кожи

Т. И. Березовская✉, И. А. Одинцова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Цель исследования – с помощью метода иммуногистохимии оценить динамику экспрессии белков p53, casp3, bcl-2 в соединительнотканых клетках кожи крыс на этапах посттравматического гистогенеза. **Материал и методы.** Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Wistar (n=40) массой тела 200–230 г, которым в области средней трети бедра острым скальпелем была нанесена глубокая поперечная резаная рана кожи. Взятие материала проводили через 12 ч, 24 ч, 2, 3, 6, 10, 15 и 25 суток после нанесения травмы, по 5 животных на каждый срок. Контрольную группу составили 5 интактных животных. Иммуногистохимически выявляли экспрессию p53, casp3, bcl-2. Результаты обрабатывали методами параметрической статистики. **Результаты.** При механическом повреждении соединительных тканей кожи (рыхлой и плотной неоформленной соединительной ткани в составе дермы и гиподермиса, а также жировой ткани в составе гиподермиса) в перинекротической области раны активируются закономерные гистогенетические процессы, к которым относится программируемая клеточная гибель. Установлены особенности экспрессии белков p53, casp3, bcl-2. Выявлено динамическое соотношение экспрессируемых белков-маркеров апоптотической клеточной гибели в некротическую и воспалительную фазы раневого процесса, а также в пролиферативную, дифференцировочную и адаптивную фазы регенерационного гистогенеза. **Заключение.** Соотношение количества клеток, экспрессирующих белки p53, casp3 и bcl-2, изменяется в зависимости от фазы раневого процесса. Максимальное содержание casp3-позитивных клеток выявлено в фазу воспаления, на 2-е сутки и в фазу дифференцировки тканевых элементов, на 10-е сутки. Максимальное содержание p53-иммунопозитивных клеток выявлено в фазу воспаления, через 24 ч и на 3-и сутки, а также в фазу регенерационного гистогенеза, на 15-е сутки. Резкое увеличение количества bcl-2-позитивных клеток регистрируется через 24 ч, 6 и 15 суток после травмы.

Ключевые слова: апоптоз; каспаза-3; p53; bcl-2; заживление ран; клетки соединительной ткани; воспаление

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Березовская Т.И., Одинцова И.А. Динамика экспрессии белков-маркеров клеточной гибели в посттравматическом гистогенезе соединительных тканей кожи // Журнал анатомии и гистопатологии. 2025. Т. 14, №2. С. 31–37. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-2-31-37>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Dynamics of Cell Death Marker Protein Expression in Post-Traumatic Histogenesis of Skin Connective Tissues

Т. И. Berezovskaya✉, I. A. Odintsova

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Abstract. The aim was to use immunohistochemistry to assess the dynamics of p53, casp3, and bcl-2 protein expression in rat skin connective tissue cells during the stages of post-traumatic histogenesis. **Material and methods.** The experiment was performed on male Wistar rats (n=40) weighing 200–230 g. A deep transverse incisional skin wound was created in the middle third of the thigh using a sharp scalpel. Specimens were obtained at 12 hours, 24 hours, 2, 3, 6, 10, 15, and 25 days following injury, using 5 animals for each time interval. Five intact animals served as controls. Expression of p53, caspase-3, and bcl-2 was assessed immunohistochemically. Data analysis employed parametric statistical approaches. **Results.** When mechanical damage occurs in skin connective tissues – comprising both loose and dense irregular connective tissue of the dermis and hypodermis, along with hypodermal adipose tissue – this induces predictable histogenetic processes in the perinecrotic wound region, including programmed cell death activation. Key findings revealed distinct patterns of p53, casp3, and bcl-2 protein expression. The study demonstrated distinct expression patterns of apoptotic markers proteins during both: the necrotic and inflammatory phases of wound healing, and the proliferative, differentiation, and adaptive phases of regenerative histogenesis. **Conclusion.** The proportion of p53-, casp3-, and bcl-2-positive cells varied significantly across different wound healing phases. Maximal Casp3⁺ cell counts occurred at two time points: during the acute inflammatory phase (day 2) and subsequently during tissue differentiation

(day 10). Peak p53⁺ cell counts were observed at three time points: during acute inflammation (24 h and day 3), and later during regenerative histogenesis (day 15). Significant peaks in Bcl-2 immunopositive cells were detected at three time points: 24 hours, 6 days, and 15 days following trauma.

Keywords: apoptosis; caspase-3; p53; bcl-2; wound healing; connective tissue cells; inflammation

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Berezovskaya T.I., Odintsova I.A. Dynamics of cell death marker protein expression in post-traumatic histogenesis of skin connective tissues. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2025. V. 14, №2. P. 31–37. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-2-31-37>

Введение

Регенерационный гистогенез включает в себя несколько фаз –пролиферацию, дифференцировку и адаптацию тканевых структур [1]. Каждый из этих этапов характеризуется различной степенью проявления двух ключевых процессов – клеточной гибели и пролиферации, а также сопровождающими эти процессы молекулярными сдвигами и активацией ряда ферментов и других биологических активных веществ, регулирующих процессы репарации. Регенерационному гистогенезу предшествует нанесение травмы и развитие воспалительной реакции. Современное развитие морфологической науки позволяет уже на этом этапе объективизировать процессы, разворачивающиеся в поврежденных тканях. Наиболее информативным и часто используемым в клиниках и экспериментальных лабораториях, считается метод иммуногистохимии. С помощью широкого спектра маркеров можно установить скорость и эффективность репарации тканей после травмы, проанализировать нарушения процесса заживления и применять различные протоколы оптимизации при лечении ран. Благодаря высокой специфичности, иммуногистохимические исследования являются точным и достоверным методом оценки внутриклеточных процессов.

Работами научной гистологической школы Военно-медицинской академии показано, при регенерации кожных ран особое значение играют тканевые элементы перинекротической области [1, 2, 10]. В ней, в том числе, происходит активная пролиферация и миграция клеточных элементов, а степень выраженности этих процессов является прогностическим индикатором заживления ран [5]. На последовательных этапах репарации кожи целесообразно учитывать разные критерии, характеризующие ход раневого процесса. В фазе воспаления (до 2 суток с момента повреждения), информативным является определение содержания фибронектина: при его пониженной концентрации происходит нарушение миграции клеток в рану и замедление регенерации. С момента повреждения и до начала фазы пролиферации информативным критерием, отражающим течение раневого процесса может быть уровень содержания интерлейкинов в области раны [15, 17, 19]. Во всех периодах заживления полезным для прогностического анализа является определение уровня TGF- β . Известно, что увеличе-

ние его содержания на ранних этапах репарации приводит к образованию грубых рубцов. Особыми являются маркеры, указывающие на нормальное развитие грануляционной ткани (такие как VEGF, FGF2 и TNF). Повышенные индексы экспрессии данных маркеров сопряжены с переходом острой воспалительной реакции в хроническую, вследствие чего велика вероятность образования неполноценного рубца [18]. Известно, что адекватное соотношение коллагенов I и III типов обуславливает образование правильно оформленного регенерата, ввиду этого, информативным показателем заживления может быть анализ концентрации маркера MMPs [14]. На протяжении всего процесса регенерации важна оценка клеточной пролиферации, поскольку данный показатель характеризует нормальный уровень замещения поврежденных клеток здоровыми. На сегодняшний день существует целый ряд антител к белкам-маркерам, участвующим в реализации митотического цикла в клетке. Наиболее часто используются антитела к белкам Ki-67, PCNA, а также в последнее время митотическую активность клеток определяют по экспрессии ядерного белка фосфогистона H3[13].

При всем многообразии прогностических методов в исследовании течения раневого процесса особую роль играет оценка программируемой гибели тканевых клеток, которая происходит в том числе в перинекротической области раны на всех этапах заживления, независимо от травмирующих факторов [4, 6, 8, 10]. Одной из форм клеточной гибели является апоптоз, основным методом изучения которого является иммуногистохимия [3, 7, 11]. Анализ литературы свидетельствует, что применение различных маркеров для детекции программируемой клеточной гибели, дает разные результаты, что необходимо учитывать при интерпретации полученных данных [4, 9, 16, 20]. К маркерам, характеризующим апоптоз, относятся проапоптотические белки p53 и casp3, а также антиапоптотический белок bcl-2. Сравнительная характеристика динамики экспрессии этих белков в перинекротической области механической раны кожи в современной литературе не отражена, но она имеет важное значение для разработки методов коррекции течения гистогенетических фаз заживления ран различной этиологии.

Цель исследования – с помощью метода иммуногистохимии оценить динамику экспрессии белков p53, casp3, bcl-2 в соедини-

тельнотканых клетках кожи крыс на этапах посттравматического гистогенеза.

Материал и методы исследования

Место и время проведения исследования. Работа выполнена в условиях сертифицированного вивария Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны РФ (соглашение о научном сотрудничестве № 15 между Военно-медицинской академией имени С.М. Кирова и ГНИИИ ВМ МО РФ от 13.09.2023 г.).

Характеристика объекта исследования. Эксперимент выполнен на половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой тела 200–230 г (n=45).

Способ формирования выборки. Выборка для исследования формировалась случайным образом.

Дизайн исследования. Животным под наркозом (внутримышечное введение смеси препаратов «Золетил 50» в дозе 10 мг/кг, Virbac, Франция и ксилазина в дозе 10 мг/кг, Pharmamagist Ltd., Венгрия) после предварительной восковой депиляции наносили механическое повреждение острым нестерильным скальпелем в виде глубокого поперечного разреза кожи длиной ~ 2 см в области средней трети бедра. Первичную хирургическую обработку раны не проводили, асептические повязки не накладывали. Взятие материала (участок кожи размером ~ 2×1,5 см, включающий травмированную область с прилежащими визуально здоровыми тканями) проводили через 12 ч, 24 ч, 2, 3, 6, 10, 15 и 25 суток после нанесения травмы (по 5 животных на каждый срок). Контрольную группу составили 5 (интактных) животных, которым ранение не наносилось. Выведение животных из опыта осуществляли передозировкой анестетика (золетил-ксилазиновой смеси).

Методы. Протопоподготовку осуществляли по стандартной методике, кусочки кожи фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин. С каждого блока делали несколько серийных срезов для последующей окраски гематоксилином и эозином, а также для постановки иммуногистохимических реакций.

Иммуногистохимия. Иммуногистохимические реакции проводили с применением поли- и моноклональных антител с целью выявления маркеров клеточной гибели p53 (мышинные моноклональные антитела, клон DO-7, Dako, Дания, разведение 1:200, время инкубации – 1 ч); casp-3 (кроличьи поликлональные антитела, ABclonal Biotechnology Co, Китай, разведение 1:700, время инкубации – 20 мин) и bcl-2 (мышинные моноклональные антитела, Dako, Дания, разведение 1:70, время инкубации – 1 ч). После инкубации в первичных антителах и дальнейшей промывки на-

носили анти-кроличьи вторичные реагенты, конъюгированные с полимером и пероксидазой хрена для связывания первичных антител. Далее наносили рабочий раствор (Dako, Дания) для выявления продукта реакции. Под визуальным контролем получали оптимальную интенсивность окрашивания. Докраску ядер проводили толуидиновым синим, после чего препараты заключали в монтирующую среду.

Визуализация и количественный анализ. Визуализацию иммунопозитивных клеток проводили с помощью светового микроскопа Zeiss Axio Scope.A1 (Carl Zeiss, Германия) со встроенной фотокамерой Zeiss AxioCam ERc 5s и программного обеспечения анализа изображений Zen 2.3. На каждом препарате считали меченые соответствующими маркерами клетки в 10 полях зрения (площадь 1 поля зрения – 0,159 мм²).

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США). Тип распределения устанавливали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данных в группе по критерию «количество иммуноположительных клеток в поле зрения» использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным критерием Холма–Бонферрони для сравнения средних значений между группами. Достигнутый уровень статистической значимости считали при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза. Исследование проводили в соответствии с Приказом Минздрава России №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Все действия с экспериментальными животными, проводились с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2008) и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986). Выполнение исследования одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол № 283 от 17.10.2023 г.

Результаты и их обсуждение

В соединительных тканях интактной кожи бедра крысы иммуногистохимически выявлялись клетки различных дифферендов (фибробласты, макрофаги, лаброциты, эндотелиоциты), экспрессирующие белки-маркеры апоптоза p53 и casp3, а также антиапоптотический белок bcl-2 (рис. 1). Ввиду неспецифичности использованных маркеров к конкретному типу клеток, подсчитывали общее количество иммунопозитивных тканевых элементов без учета их принадлежности к

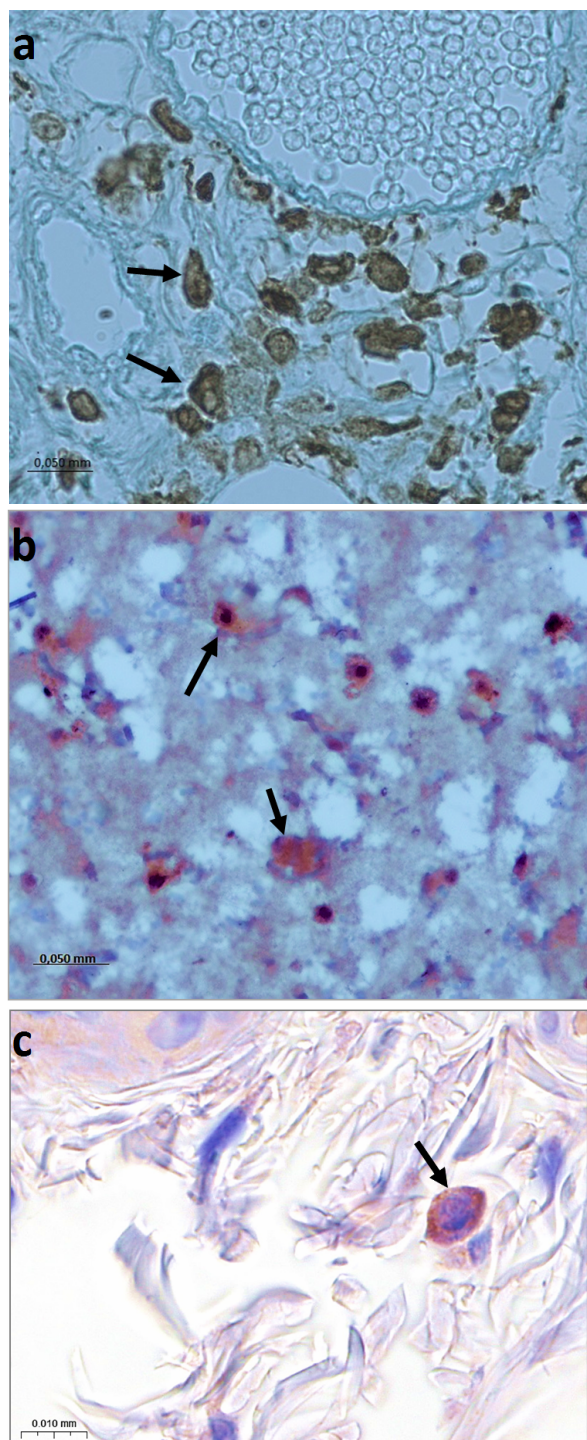


Рис. 1. Положительная иммуногистохимическая реакция на белки casp3 (a), p53 (b), bcl-2 (c) в дерме (стрелки). Интактная кожа бедра крысы. Иммуногистохимические реакции с докраской толуидиновым синим; $\times 400$ (a), $\times 200$ (b), $\times 600$ (c).
Positive immunohistochemical reaction for casp3 (a), p53 (b), and bcl-2 (c) proteins in the dermis (arrows). Intact rat thigh skin. Immunohistochemical reactions with counterstaining by toluidine blue; $\times 400$ (a), $\times 200$ (b), $\times 600$ (c).

тому или иному дифферону, принимая во внимание, что наиболее многочисленными в соединительных тканях дермы являются фибробласты. Количество p53- и casp3-иммунопозитивных клеток было примерно одинаковым и в среднем составляло $23,4 \pm 2,5$

и $23,8 \pm 2,9$ клеток в поле зрения соответственно, тогда как содержание bcl-2-иммунопозитивных клеток было в 7,7 раза меньше ($3,0 \pm 0,75$; $p < 0,035$).

В течение первых суток после повреждения в перинекротической области раны, распространяющейся центробежно от первого сохранившегося корня волоса, развивалась воспалительная реакция. Через 12 ч после травмы количество p53- и casp3-иммунопозитивных клеток в этой области статистически значимо не изменялось по сравнению с контролем и составляло $25,0 \pm 2,5$ ($p = 0,732$) и $23,2 \pm 0,15$ ($p = 0,21$) соответственно. При этом отмечалось крайне малое количество клеток, меченных на белок bcl-2 ($0,3 \pm 0,02$).

Через 24 ч после нанесения травмы количество клеток, экспрессирующих белки p53 и bcl-2, в перинекротической области существенно возрастало по сравнению со сроком 12 ч после травмы ($p = 0,021$ и $p = 0,038$ соответственно). В количестве casp3-иммунопозитивных клеток статистически значимых различий не наблюдалось ($p = 0,21$) (рис. 2).

Фаза воспаления продолжалась двое-трое суток и непосредственно предшествовала раневому гистогенезу. На 2-е сутки после травмы в перинекротической области раны отмечалось перераспределение соотношения иммунопозитивных структур в пользу преобладания клеток, экспрессирующих casp3 ($81,1 \pm 0,32$; $p = 0,013$) по сравнению с предыдущим сроком исследования. Также по сравнению с предыдущим сроком исследования происходило статистически значимое уменьшение числа p53-позитивных клеток до $14,4 \pm 2,2$ ($p = 0,022$). Численность клеток, маркируемых bcl-2, статистически значимо не изменялась ($24,5 \pm 2,8$; $p = 0,143$).

К 3-м суткам содержание casp3-позитивных клеток по сравнению с предыдущим сроком (2-е сут) статистически значимо уменьшалось ($p = 0,041$), аналогичная динамика прослеживалась в отношении bcl-2-позитивных клеток ($p = 0,031$); количество p53-иммунопозитивных клеток возрастало в 2,5 раза ($p = 0,001$) (рис. 2).

К 6-м суткам раневой дефект постепенно заполнялся грануляционной тканью, что соответствовало фазе дифференцировки тканевых структур. Ее основные клеточные источники мигрировали в область раневого дефекта из перинекротической области. Подсчет иммунопозитивных клеток в грануляционной ткани свидетельствовал, что на 6-е сутки экспрессия белков p53 и casp3 в клетках уменьшалась, а количество bcl-2-позитивных клеток, наоборот, возрастало. На 10-е сутки в регенерате содержание casp3-позитивных клеток в 4,5 раза превышало количество p53-позитивных клеток и в 10 раз — численность bcl-2-позитивных клеток. К 15-м суткам соединительнотканый регенерат содержал примерно равное количество клеток,

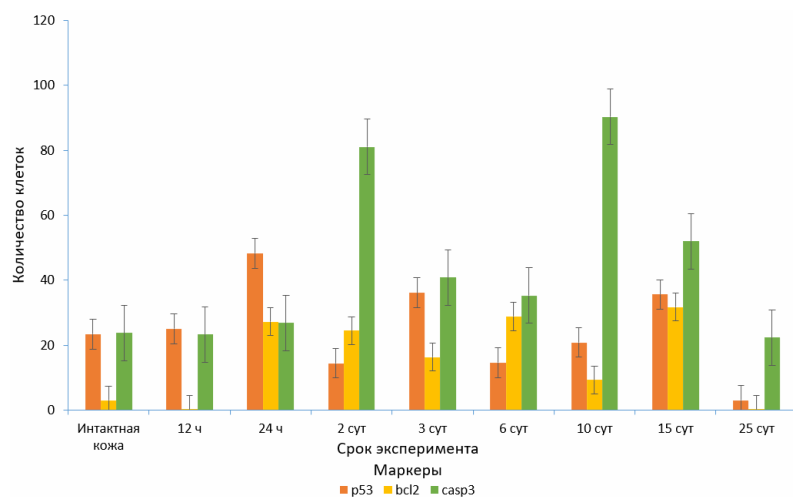


Рис. 2. Соотношение соединительнотканых клеток различного иммунофенотипа в разные сроки после механической травмы кожи.

Fig. 2. The ratio of connective tissue cells of different immunophenotypes at various time points after mechanical skin injury.

маркируемых на белки p53 и bcl-2, что было почти в 1,5 раза меньше количества клеток, экспрессирующих белок casp3.

При анализе полученных результатов обращают на себя внимание два пиковых значения casp3-позитивных клеток (на 2- и 10-е сутки) и три пиковых значения p53-позитивных клеток (через 24 ч, на 3-и и 15-е сутки) (рис. 2). Резкое увеличение количества bcl-2-позитивных клеток регистрировалось через 24 ч, 6 и 15 суток после травмы. Согласно данным литературы, белок p53 контролирует целостность генома и активирует гены, которые необходимы для запуска апоптоза [9, 16, 20]. К внутриклеточным белкам, запускающим апоптоз, относятся также каспазы — ферменты семейства цистеин-содержащих протеаз [4, 12]. Существует мнение, что индикация каспазы-3 является одним из наиболее информативных методов диагностики апоптотической гибели, поскольку синтез этого белка служит своеобразной «точкой невозврата», после которой клетка неизбежно погибает. Обращает на себя внимание, что на всех сроках эксперимента, за исключением первых суток, casp3-позитивные клетки превалируют над клетками двух других иммунофенотипов. В противовес генам p53 и casp3 «работает» антиапоптотический ген bcl-2, экспрессия которого повышает выживаемость клеток [3]. Синтез белка bcl-2, подавляет апоптоз за счет контроля проницаемости митохондриальных мембран и связывания АРАF1 (фактора, активирующего апоптоз) [3, 11, 16]. Результаты сравнительной характеристики динамики экспрессии белков свидетельствуют, что соотношение количества клеток, экспрессирующих белки p53, casp3 и bcl-2, изменяется в зависимости от фазы раневого процесса.

Максимальное содержание casp3-позитивных клеток выявлено на 2-е сутки в фазу воспаления и на 10-е сутки в фазу дифференцировки тканевых элементов. Это означает, что соединительнотканые клетки перинекротической области, вступившие в апоптоз, на 2-е сутки претерпевают необрати-

мые изменения и гибнут. На 10-е сутки регенерационного гистогенеза начинается постепенная трансформация грануляционной ткани в плотную соединительную (рубцовую) ткань, что неизбежно сопровождается гибелью клеток, напрямую не соприкасавшихся с повреждающим фактором. Три пиковых значения содержания p53-иммунопозитивных клеток на сроках 24 ч и 3 суток (фаза воспаления), а также на 15-е сутки (регенерационный гистогенез) указывают, что именно в эти сроки происходит усиленная элиминация клеток с поврежденным геномом. Динамика экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 указывает на резкое возрастание количества bcl-2-позитивных клеток, регистрируемое через 24 ч, 6 и 15 суток после травмы, что свидетельствует о наличии реактивных изменений в клетках, которые, однако, не являются необратимыми. Часть этих клеток сохраняет жизнеспособность при развитии фазы воспаления, а также в фазе дифференцировки и адаптации тканевых структур. В целом, процессы программируемой клеточной гибели на этапах заживления механической раны протекают на основе различных механизмов, о чем свидетельствует динамическое соотношение экспрессируемых белков.

Заключение

Программируемая гибель клеток в перинекротической области раны является неотъемлемой частью регенерации кожи, устраняя генетически измененные клетки. На каждом этапе она имеет определенные специфические черты, а механизмы ее инициации могут различаться. Соотношение количества клеток, экспрессирующих белки p53, casp3 и bcl-2, изменяется в зависимости от фазы раневого процесса. Максимальное содержание casp3-позитивных клеток выявлено в фазу воспаления, на 2-е сутки и в фазу дифференцировки тканевых элементов, на 10-е сутки. Максимальное содержание p53-иммунопозитивных клеток выявлено в фазу воспаления,

через 24 ч и на 3-и сутки, а также в фазу регенерационного гистогенеза, на 15-е сутки. Резкое увеличение количества bcl-2-позитивных клеток регистрируется через 24 ч, 6 и 15 суток после травмы.

Механизмы запуска процессов программируемой клеточной гибели на этапах заживления механической раны различны и требуют дальнейшего исследования, о чем свидетельствует динамическое соотношение экспрессируемых белков.

Список источников / References

1. Данилов Р.К. Раневой гистогенез: гистогенетические основы. СПб.: ВМедА; 2008. 379. Danilov RK. Ranevoi gistogenez: gistogeneticheskie osnovy. SPb.: VMedA; 2008. 379. (In Russ.).
2. Данилов Р.К., Мурзабаев Х.Х., Графова Г.Я. Морфологическая характеристика клеточной гибели в эпидермисе при огнестрельном ранении в эксперименте. Морфология. 2001;5:71-75. Danilov RK, Murzabaev KhKh, Grafova GYa. Morfofunktsional'naya kharakteristika kletochnoi gibeli v epidermise pri ognestrel'nom ranenii v eksperimente. Morfologiya. 2001;5:71-75. (In Russ.).
3. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Молекулярно-биологический маркер Вах при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы). Онкологическая колопроктология. 2019;9(1):19–25. Darsenskaya AD, Dobrova NV, Stepanova EV. Molekulyarno-biologicheskii marker Vakh pri kolorektal'nom rake: kharakteristika, rol' v mekhanizмах regul'yatsii apoptoza, vliyanie na prognoz (obzor literatury). Onkologicheskaya koloproktologiya. 2019;9(1):19–25. (In Russ.).
4. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Е.М. Современные представления о клеточной гибели. Гены и клетки. 2018;13(1):6-19. doi: 10.23868/201805001. Deev RV, Bilyalov AI, Zhampeisov EM. Sovremennye predstavleniya o kletochnoi gibeli. Geny i kletki. 2018;13(1):6-19. (In Russ.). doi: 10.23868/201805001.
5. Ивина А.А., Семкин В.А., Хабадзе З.С., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков Ki-67, PNH3 и CK15 при малигнизации эпителия слизистой оболочки рта. Архив патологии. 2019;81(5):30-34. Ivina AA, Semkin VA, Khabadze ZS, Babichenko II. Immunogistokhimicheskoe issledovanie ekspressii belkov Ki-67, PNH3 i CK15 pri malignizatsii epiteliya slizistoi obolochki rta. Arkhiv patologii. 2019;81(5):30-34. (In Russ.).
6. Кабетенова А.А., Хусайнова Э., Мухамедиева Е., Маншарипова А.Т. Изучение и визуализация программированной клеточной гибели. Фундаментальная наука в современной медицине 2017: материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. 3 марта 2017. Минск; 2017:138-141. Kabetenova AA, Khusainova E, Mukhamedieva E, Mansharipova AT. Izuchenie i vizualizatsiya programmirovannoi kletochnoi gibeli. Fundamental'naya nauka v sovremennoi meditsine 2017: materialy distantsionnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh. 3 marta 2017. Minsk; 2017:138-141. (In Russ.).
7. Коржевский Д. Э., Кирик О.В., Карпенко М.Н., Григорьев И.П., Сухорукова Е.Г., Колос Е.А., Гиляров А.В. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии: Руководство. СПб.: СпецЛит; 2014. 119. Korzhevskii DE, Kirik OV, Karpenko MN, Grigor'ev IP, Sukhorukova EG, Kolos EA, Gilyarov AV. Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primeneniye metodov immunogistokhimii: Rukovodstvo. SPb.: SpetsLit; 2014. 119. (In Russ.).
8. Моргун Е.И., Роговая О.С., Воротеляк Е.А. Модель ишемизированной длительно незаживающей кожной раны: клеточная гибель и механизмы ранозаживления. Современные технологии в медицине. 2018;10(4):69-77 doi: 10.17691/stm2018.10.4.08. Morgun EI, Rogovaya OS, Vorotelyak EA. Model' ishemizirovannoi dlitel'no nezazhivayushchei kozhnoi rany: kletochnaya gibeli i mekhanizmy ranozazhivleniya. Sovremennye tekhnologii v meditsine. 2018;10(4):69-77. (In Russ.). doi: 10.17691/stm2018.10.4.08.
9. Новиков В.С., Шустов Е.Б. Современные представления о механизмах клеточной гибели. Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2021;25(4):15–27. doi: 10.26163/RAEN.2021.20.91.002. 10. Novikov VS, Shustov EB. Sovremennye predstavleniya o mekhanizмах kletochnoi gibeli. Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossiiskoi akademii estestvennykh nauk. 2021;25(4):15–27. (In Russ.). doi: 10.26163/RAEN.2021.20.91.002.
10. Одинцова И.А., Данилов Р.К., Русакова С.Э., Комарова А.С. Механизмы гибели тканевых элементов после травмы. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015;2(50):112-113. Odintsova IA, Danilov RK, Rusakova SE, Komarova AS. Mekhanizmy gibeli tkanevykh elementov posle travmy. Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoï akademii. 2015;2(50):112-113. (In Russ.).
11. Сергеева Т.Ф., Ширманова М.В., Загайнова Е.В., Лукьянов К.А. Современные методы исследования апоптотической гибели клеток. Современные технологии в медицине. 2015;7(3):172-182. Sergeeva TF, Shirmanova MV, Zagainova EV, Luk'yanov KA. Sovremennye metody issledovaniya apoptoticheskoi gibeli kletok. Sovremennye tekhnologii v meditsine. 2015;7(3):172-182. (In Russ.).
12. Чирский В.С., Одинцова И.А., Андреева Е.А., Слуцкая Д.Р. Формы клеточной гибели при раневом сепсисе. СПб.: ВМедА; 2024. 28. Chirskii VS, Odintsova IA, Andreeva E., Slutskaia D.R. Formy kletochnoi gibeli pri ranevom sepsise. SPb.: VMedA; 2024. 28. (In Russ.).
13. Шестель И.В., Пикирения И.И. Иммуногистохимические маркеры процессов репаративной регенерации кожных ран. Хирургия. Восточная Европа. 2023;12(1):102-113. Shestel' IV, Pikirenya II. Immunogistokhimicheskie markery protsessov reparativnoi regeneratsii kozhnykh ran.

- Khirurgiya. Vostochnaya Evropa. 2023;12(1):102-113. (In Russ.).
14. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014 Nov 6;7:301-11. doi: 10.2147/CCID.S50046.
15. Doersch KM, DelloStritto DJ, Newell-Rogers MK. The contribution of interleukin-2 to effective wound healing. Exp Biol Med (Maywood). 2017 Feb;242(4):384-396. doi: 10.1177/1535370216675773.
16. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ. 2018 Mar;25(3):486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
17. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. Biomedicines. 2020 Apr 30;8(5):101. doi: 10.3390/biomedicines8050101.
18. Maddaluno L, Urwyler C, Werner S. Fibroblast growth factors: key players in regeneration and tissue repair. Development. 2017 Nov 15;144(22):4047-4060. doi: 10.1242/dev.152587.
19. Salmon-Ehr V, Ramont L, Godeau G. Implication of Interleukin-4 in Wound Healing. Lab. Invest. 2000;80(8):1337-43. doi: 10.1038/labinvest.3780141.
20. Tobias MN. Cell Death. Autophagy, Apoptosis and Necrosis. South Africa: IntechOpen, 2015. 446. doi: 10.5772/59648

Информация об авторах

✉Березовская Татьяна Ионовна – преподаватель кафедры гистологии с курсом эмбриологии; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж, Санкт-Петербург, 194044, Россия; lapi2@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0009-1591-9152>
Одинцова Ирина Алексеевна – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии с курсом эмбриологии; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; odintsova-irina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>

Information about the authors

✉Tat'yana I. Berezovskaya – Lecturer at the Department of Histology with a course in Embryology; S.M. Kirov Military Medical Academy; ul. Akademika Lebedeva, 6, lit. Zh, St. Petersburg, 194044, Russia; lapi2@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0009-1591-9152>
Irina A. Odintsova – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of Histology with a course in Embryology; S.M. Kirov Military Medical Academy; odintsova-irina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>

Статья поступила в редакцию 23.12.2024; одобрена после рецензирования 9.06.2025; принята к публикации 30.06.2025.
Submitted 23.12.2024; Revised 9.06.2025; Accepted 30.06.2025.