

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ КАК АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ ПРОЦЕССА РЕПАРАЦИИ РАН

М. В. Аралова, Д. А. Атякшин, А. А. Глухов, А. А. Андреев, А. О. Чуян,
А. Р. Карапитьян

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
Минздрава России, Воронеж, Россия

Успехи современной хирургии ран невозможны без понимания изменений межклеточных и клеточно-матричных взаимодействий. В этой связи последние данные о роли тучных клеток (ТК) в различных патологических состояниях заслуживают особого внимания. ТК играют одну из ключевых ролей в репарации тканей. Максимальное их представительство обнаруживается в коже, слизистых оболочках органов дыхания, желудочно-кишечном тракте. ТК активируются сразу после повреждения кожи и участвуют во всех фазах раневого процесса. При повреждении тканей или неблагоприятном воздействии из ТК выделяется целый ряд воспалительных медиаторов, протеаз, факторов роста, которые запускают каскад реакций, в том числе воспалительный процесс. Сериновые протеазы эффективно ремоделируют элементы внеклеточного матрикса, что необходимо для перехода к следующей стадии заживления ран. Многофункциональность ТК проявляется высвобождением как провоспалительных, так и противовоспалительных и иммуносупрессивных цитокинов, что является важным клиническим аспектом, поскольку неправильная тактика лечения способствует хронизации раневого процесса. Синтез коллагена фибробластами и ангиогенез являются результатом сложных молекулярно-клеточных событий с непосредственным участием ТК. На поздних стадиях раневого процесса во время реэпителизации их медиаторы могут стимулировать кератиноциты для восстановления эпидермального барьера. Изучение эффектов ТК при медленной регенерации, обусловленной сахарным диабетом, ишемией, денервацией тканей, нарушением микроциркуляции открывает перспективы в лечении длительно незаживающих ран при социально значимых заболеваниях. Таким образом, уже известные данные и дальнейшие фундаментальные исследования ТК позволяют рассматривать их в качестве биомаркера динамики и тяжести раневого процесса, и как мишень для регуляции раневого процесса на разных стадиях.

Ключевые слова: тучные клетки, раневой процесс, репарация тканей.

© M. V. Aralova, D. A. Atyakshin, A. A. Glukhov, A. A. Andreev, A. O. Chuyan, A. R. Karapit'yan, 2018
Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia
Mast Cells as an Active Component of Wound Repair Process

The successes of modern surgery of wounds are impossible without understanding the changes in intercellular and cell-matrix interactions, in this connection the latest data on the role of mast cells in various pathological states deserve special attention. Mast cells play a key role in tissue repair. Their maximum representation is found in the skin, mucous membranes of the respiratory system, gastrointestinal tract. Mast cells are activated immediately after skin damage and are involved in all phases of the wound process. When tissue damage or adverse effects from mast cells are released, a whole arsenal of inflammatory mediators, proteases, growth factors that trigger a cascade of reactions, including the inflammatory process. Serine proteases efficiently remodel elements of the extracellular matrix, which is necessary for the transition to the next stage of wound healing. The multifunctionality of mast cells is manifested by the release of both proinflammatory and anti-inflammatory and immunosuppressive cytokines, which is an important clinical aspect, since an incorrect treatment tactic contributes to the chronic wound process. Synthesis of collagen by fibroblasts and angiogenesis are the result of complex molecular-cell events with the direct involvement of mast cells. In the late stages of the wound process during reepithelialization, their mediators can stimulate keratinocytes to restore the epidermal barrier. Studying the effects of mast cells with slow regeneration due to diabetes mellitus, ischemia, tissue denervation, and microcirculation disturbance opens up prospects in the treatment of long-term non-healing wounds with socially significant diseases. Thus, already known data and further fundamental studies of mast cells allow us to consider them as a biomarker of the dynamics and severity of the wound process, and as a target for regulating the wound process at different stages.

Key words: mast cells, wound process, tissue repair.

Несмотря на достижения современной хирургии хронические раны остаются проблемой для специалистов различных медицинских специальностей. В результате длительно текущего воспаления, гнойных осложнений, нарушения микроциркуляции в области раневого дефекта изменяются межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия, иммунофенотип резидентных и мигрирующих клеток соединительной ткани патологически измененной части органа [1]. Каждый

из перечисленных аспектов заслуживает пристального внимания и подробного изучения для оптимизации репаративных процессов в терапии хронических ран. [2]

В последнее время появилось много данных о роли тучных клеток (ТК) в патогенезе аллергических, воспалительных и онкологических заболеваний. Начатые Паулем Эрлихом 140 лет назад исследования ТК продолжают до сих пор и находятся в стадии бурного развития, предоставляя исследовате-

лям новые молекулярно-биологические особенности их участия в регуляции местного гомеостаза. ТК обнаруживаются практически повсеместно в организме человека, включая головной мозг. При этом, в каждом органе популяция ТК обладает определенными характеристиками, которые могут быть использованы в качестве биомаркера для характеристики динамики репаративных процессов и тяжести патологических изменений [4]. Наибольшее количество ТК на площади ткани обнаруживается в коже, слизистых оболочках органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, отражая их защитные свойства как представителя системы врожденного и адаптивного иммунитета [11]. Известно, что в коже человека преобладающее число ТК располагается в сосочковом слое дермы вдоль базальной мембраны эпидермиса, и гораздо меньшее количество – между пучками коллагеновых волокон в сетчатом слое дермы. В поверхностных слоях дермы наблюдаются небольшие веретеновидные клетки; в глубоких областях дермы и гиподерме обнаруживаются более крупные клетки, заполненные гранулами. Таким образом, ТК клетки кожи являются «часовыми» в области границы внешней и внутренней сред организма, создавая пластичный барьер с широкими иммунокомпетентными и морфогенетическими потенциями. В этой связи секретом ТК является объектом пристального внимания исследователей раневого процесса как потенциальный маркер для диагностики и мишень для таргетной терапии [3, 5, 24].

ТК активируются рано после повреждения кожи и, участвуют во всех фазах раневого процесса, организуя иммунологические и воспалительные реакции. Они также тормозят альтеративные процессы. [16, 17, 41].

Привлечение ТК в органы происходит с помощью широкого спектра цитокинов, хемокинов и факторов роста, в конечном итоге приводящих к миграции незрелых предшественников ТК из красного костного мозга в периферическую кровь с последующей диссеминацией в тканях, их дифференцировкой в зрелые ТК. Было доказано, что во время репарации селектины и ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) регулируют рекрутирование ТК в периферическую кровь. Существует альтернативный путь адгезии, независимый от всех селектинов и ICAM-1 — VLA-4 (Very Late Antigen-4 или интегрин $\alpha 4 \beta 1$), являющийся преобладающим селектин-независимым механизмом миграции лейкоцитов в дерму в ответ на различные воспалительные стимулы. Таким образом, участвующие в развитии воспаления лейкоциты частично компенсируют недостаточный уровень клеточной инфильтрации, ранее считавшейся критической для заживления раны. Однако, в нескольких работах показано, что тучные

клетки, кератиноциты и фибробласты способны играть важную роль в заживлении без лейкоцитарной инфильтрации – ангиогенез и образование коллагеновых белков могут компенсировать ее недостаточный уровень [6, 18, 40].

Ответ ТК на повреждение универсален и проявляется дегрануляцией биологически активных веществ с помощью различных секреторных путей [7, 19,]. Наряду с процессами либерализации секреторных продуктов из ТК происходит их миграция и дальнейшее перераспределение. Репаративный гистогенез кожи сопровождается сложными регуляторными взаимодействиями между клеточными элементами кожи, биологически активными факторами и компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ) [32]. Эти взаимодействия находятся в состоянии постоянной динамики, в результате условия микроокружения в области повреждения кожи постоянно меняются. При этом каждый этап заживления кожной раны осуществляется при активном участии ТК [2, 33].

ТК содержат обширный арсенал воспалительных медиаторов (для примера, TNF- α , IL-1), факторов роста (например, TGF- $\beta 1$, PDGF) и протеаз (главным образом химаза и триптаза), которые высвобождаются при повреждении тканей в результате травм, воздействия тепла и облучения, иммуногенными стимулами (например, иммуноглобулином E), комплементарными белками, цитокинами и факторами роста, нейрогенными факторами (например, фактором роста нервов) [22, 34, 38, 27]

Повреждение стимулирует ТК к высвобождению большого количества различных медиаторов, которые либо предварительно сформированы и хранятся в гранулах, либо синтезированы *de novo* [15]. Многие из этих медиаторов являются провоспалительными, индуцируя вазодилатацию, повышение проницаемости стенки сосуда и эндотелия, активацию и привлечение циркулирующих иммунных клеток.

Несмотря на то, что ТК на ранней стадии воспалительного процесса весьма активны, их роль в борьбе с раневой инфекцией пристально не изучалась. Однако известно, что ТК способствуют врожденному иммунному ответу на инфекцию [23, 25], могут ограничивать бактериальные и вирусные инфекции в коже, выделяя антимикробные пептиды и рекрутируя нейтрофилы [14, 37, 39], то есть предотвращают раневую инфекцию.

ТК – гетерогенная клеточная популяция, что, в частности, проявляется их способностью синтезировать химазу или триптазу [4, 8]. Сериновые протеазы высвобождаются из ТК на ранних стадиях воспаления. Химаза и триптаза вместе эффективно ремоделируют элементы внеклеточного матрикса для подго-

товки к следующей стадии заживления раны, которая представляет собой пролиферацию фибробластов и эндотелиальных клеток [7]. Протеазы ТК не только обладают свойством прямого воздействия на структуры внеклеточного матрикса, но способны оказывать опосредованные эффекты, избирательно активируя матриксные металлопротеиназы (ММП). Оба фермента способны эффективно remodelировать структуры экстрацеллюлярного матрикса. Известно активирующее влияние химазы на ММП-9, ММП-2, желатиназы А и В, в то время как триптаза обладает прямыми эффектами на ММП-3, способствуя миграции эндотелиальных клеток при новообразовании сосудов [13].

Многофункциональный характер ТК проявляется высвобождением при активации не только провоспалительных медиаторов, но и противовоспалительных и иммуносупрессивных цитокинов, в частности, IL-4, IL-10 и TGF- β [18, 19, 20, 21], что указывает на их способность как стимулировать, так и подавлять иммунную систему [11,9]. В нескольких исследованиях описано иммунодепрессантное влияние ТК в коже [19, 22, 23]. Например, показана роль ТК в «приживлении» кожных трансплантатов [24]. Вместе эти эксперименты и тот факт, что ТК являются источником противовоспалительных / иммуносупрессорных медиаторов, позволяют предположить, что ТК могут не только стимулировать воспаление на самых ранних стадиях восстановления, но также способствовать остановке воспалительного ответа на более поздних стадиях заживления. Это является важным моментом в клиническом аспекте, поскольку длительное воспаление и неправильное разрешение способствуют хронизации раневого процесса [1, 25, 35]. Интересно, что цитокины, такие как SCF и IL-33, которые обычно стимулируют выработку цитокинов ТК [26, 27, 28, 36], могут вместо этого снижать активацию ТК и индуцировать повышенную чувствительность после длительного воздействия [7, 29]. Снижение уровня ответной реакции на эти цитокины с течением времени может использоваться для подавления активации ТК на более поздних стадиях процесса.

Две ключевые особенности фазы клеточной пролиферации – это синтез коллагена фибробластами и ангиогенез с участием эндотелия. Фибробласты появляются в ране на 2–3-е сутки и создают условия, необходимые для сокращения раны и реорганизации межклеточного матрикса [20, 21, 28, 30]. Медиаторы ТК могут стимулировать кератиноциты, способствуя восстановлению эпидермального барьера во время реэпителизации. На поздних стадиях клеточной пролиферации после синтеза коллагена фибробласты дифференцируются в миофибробласты [31]. Миофибробласты преобладают к 12-м суткам, когда

сокращение раны достигает 80% [5, 30, 32]. Миофибробласты способны к сокращению благодаря присутствию сократительных белков в их саркоплазме. Период закрытия раны сопровождается апоптозом миофибробластов. Интересно, что в ушитых ранах содержание миофибробластов гораздо ниже [5, 23, 32].

Другим неотъемлемым компонентом фазы клеточной пролиферации является ангиогенез. Ангиогенез необходим для обеспечения кислородом и питательными веществами клеток, восстанавливающихся после повреждения. Ангиогенный процесс требует жестко регулируемого взаимодействия между различными типами клеток (например, эндотелиальных клеток и перicyтов), внеклеточного матрикса, нескольких специфических факторов роста, цитокинов и хемокинов и др. [10, 17,33].

ТК человека продуцируют большое количество ангиогенных и лимфангиогенных молекул. Предшественники и более дифференцированные ТК человека синтезируют и способны к конститутивной секреции нескольких изоформ ангиогенных (VEGF-A и VEGF-B) и двух лимфангиогенных факторов (VEGF-C и VEGF-D). Кроме того, ТК человека экспрессируют рецепторы VEGF-1 (VEGFR-1) и -2 (VEGFR-2), корецепторы нейропилин-1 (NRP1) и -2 (NRP2) и рецепторы Tie1 и Tie2. В совокупности эти факты показывают непосредственную вовлеченность ТК в сложную сеть молекулярно-клеточных событий реализации ангиогенеза при воспалении, опухолевого ангиогенеза и лимфангиогенеза [12, 29].

ТК человека дополнительно высвобождают факторы роста фибробластов (FGF-2), факторы роста нервов (NGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) из числа других ангиогенных факторов роста [31]. Сериновые протеазы, такие как химаза, разрушая внеклеточный матрикс, создают необходимые условия микроокружения в зоне ангиогенеза [4, 12]. Кроме того, металлопротеиназы ТК могут стимулировать высвобождение ангиогенных факторов, присутствующих в экстрацеллюлярном матриксе, в частности, гиалуронан и его фрагменты, которые также способны выступать индукторными сигналами для формирования элементов микроциркуляторного русла [10].

MCP-5 (протеаза ТК-5) представляет собой химазу, высвобождаемую ТК человека. Ее максимальный уровень во внеклеточном матриксе на 5-й день после травмы. Возникновение неоваскуляризации примерно в одно и то же время подкрепляет теорию ангиогенеза, индуцируемого ТК [22].

Помимо этого, сообщается [30] о том, что AGF (Angiopoietin-related growth factor) экспрессируется в ТК и тромбоцитах и обнаруживается в поврежденной коже, тогда как в нормальной ткани данный фактор роста не

обнаруживается. Это создает предпосылки для дальнейшего понимания роли AGF в процессах пролиферации эпидермиса. В опыте на трансгенных мышях K-14-AGF, у которых экспрессия AGF вызывалась в эпидермальных клетках, была показана пролиферация кератиноцитов и интенсификация заживления раны. Кроме того, данные мыши демонстрируют повышенную сосудистую проницаемость и увеличенное количество кровеносных сосудов, что свидетельствует об ангиогенной активности AGF. Выявленные биологические функции AGF способны привести к созданию новых терапевтических стратегий в лечении ран и эпидермальной регенерации.

Высокой актуальностью обладает изучение эффектов ТК при нарушениях регенерации, обусловленных наличием других соматических заболеваний, например, инсулинзависимого сахарного диабета (СД). Было выяснено, что дегрануляция ТК увеличивается в коже людей и мышей с СД, заживление ран ухудшается у мышей с СД. Следовательно, агенты, предотвращающие дегрануляцию ТК, могут обладать потенциалом для улучшения заживления диабетических ран [26, 33].

Моделирование активности ТК с помощью фармакологической терапии является перспективной терапевтической мишенью. Знания в этой области в основном связаны с IgE-опосредованными реакциями. Например, антигистаминные препараты обычно используются при реакциях гиперчувствительности I типа, а стабилизаторы тучных клеток используются для лечения астмы [4, 8].

На разных этапах раневого процесса дегрануляцию ТК и изменение численности их популяции следует рассматривать как составную часть компенсаторно-приспособительной реакции на повреждение [2]. За последнее десятилетие был достигнут большой прогресс в определении функций ТК во время нормального процесса заживления, описаны их важные особенности, которые предполагают альтернативную ранее известной роли ТК в заживлении ран [9].

Заключение

Таким образом, молекулярно-биологические характеристики популяции тучных клеток кожи представляют собой актуальный объект для исследования как в норме, так и при патологии. Фундаментальные исследования секрета тучных клеток открывают новые грани понимания молекулярных механизмов регенеративных процессов и являются основой для внедрения в клинической практику перспективных фармакологических мишеней для регуляции ключевых этапов раневого процесса.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Алексеева Н. Т. Гистопланиметрическая характеристика асептического раневого процесса при различных методиках регионального воздействия. Медицинские науки. 2014; 10: 817–821.
2. Алексеева Н. Т. Участие клеточного компонента в регенерации раны. Журнал анатомии и гистопатологии. 2014; 1(3): 9–15.
3. Алексеева Н. Т., Никитюк Д. Б. Морфологическая реакция тучных клеток при регенерационном процессе в коже под действием обогащенной тромбоцитами плазмы крови. Вопросы морфологии XXI века. 2015: 1–6.
4. Атякшин Д. А., Бурцева А. С., Алексеева Н. Т. Триптаза как полифункциональный компонент секрета тучных клеток. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017; 1(6): 121–132.
5. Лазарев А. Ф., Бобров И. П., Черданцева Т. М., Климачев В. В., Брюханов В. М., Авдалян А. М., Лубенников В. А., Гервальд В. Я. Тучные клетки и опухолевый рост. Сибирский онкологический журнал. 2011; 46(4): 59–63.
6. Andrade M. V., Iwaki S., Ropert C., et al. Amplification of cytokine production through synergistic activation of NFAT and AP-1 following stimulation of mast cells with antigen and IL-33. Eur J Immunol. 2011; 41:760–772. [PubMed: 21308681]
7. Atiakshin D., Buchwalow I., Samoilova V., Tiedmann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. Histochem Cell Biol. 2018 May;149(5):461–477.
8. Atiakshin D., et al. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. Histochemistry and Cell Biology. 2017;147(6): 683–694.
9. Bourey P. F., King J., Magarey C., Schwartz P., Marr P., Bolton E., Morris D. L. Histamine, mast cells and tumour cell proliferation in breast cancer: does preoperative cimetidine administration have an effect? Br J Cancer. 2000; 82: 167–70.
10. Crivellato E., Nico B., Ribatti D. Mast cells and tumour angiogenesis: new insight from experimental carcinogenesis. Cancer Lett. 2008; 269: 1–6.
11. Crivellato E., Travan L., Ribatti D. The phylogenetic profile of mast cells. Methods Mol Biol. 2015; 1220: 11–27.
12. Depinay N., Hacini F., Beghdadi W., et al. Mast cell-dependent down-regulation of antigen-specific immune responses by mosquito bites. J Immunol. 2006; 176:4141–4146. [PubMed: 16547250]
13. Desmouliere A., Geinoz A., Gabbiani F., Gabbiani G. Transforming growth factor-β1 induces α-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. J Cell Biol 1993; 122: 103–111.
14. Di Nardo A., Yamasaki K., Dorschner R. A., et al. Mast cell cathelicidin antimicrobial peptide prevents invasive group A Streptococcus infection of the skin. J Immunol. 2008; 180: 7565–7573. [PubMed: 18490758]
15. Galli S. J., Nakae S., Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. Nat Immunol. 2005; 6:135–142. [PubMed: 15662442]
16. Greenhalgh D. G. Models of wound healing. J Burn Care Rehabil. 2005; 26: 293–305. [PubMed: 16006836]

17. Hart J. Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* 2002; 11: 205–209.
18. Harunari N., Zhu K. Q., Armendariz R. T., et al. Histology of the thick scar on the female, red Duroc pig: final similarities to human hypertrophic scar. *Burns*. 2006; 32: 669–677. [PubMed: 16905264]
19. Hundley T. R., Gilfillan A. M., Tkaczyk C., et al. Kit and FcεRI mediate unique and convergent signals for release of inflammatory mediators from human mast cells. *Blood*. 2004; 104: 2410–2417. [PubMed: 15217825]
20. Iba Y., Shibata A., Kato M., et al. Possible involvement of mast cells in collagen remodeling in the late phase of cutaneous wound healing in mice. *Int Immunopharmacol*. 2004; 4:1873–1880. [PubMed: 15531302]
21. Jeong W. I., Lee C. S., Park S. J., et al. Kinetics of macrophages, myofibroblasts and mast cells in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis. *Anticancer Res*. 2002; 22:869–877. [PubMed: 12014664]
22. Kagawa S., Matsuo A., Yagi Y., Ikematsu K., Tsuda R., Nakasono I. The time-course analysis of gene expression during wound healing in mouse skin. *LegalMed*. 2008; 11(2): 70–75.
23. Kihira C., Mizutani H., Asahi K., et al. Increased cutaneous immunoreactive stem cell factor expression and serum stem cell factor level in systemic scleroderma. *J Dermatol Sci*. 1998; 20: 72–78. [PubMed: 10342750]
24. Mak K., Manji A., Gallant-Behm C., et al. Scarless healing of oral mucosa is characterized by faster resolution of inflammation and control of myofibroblast action compared to skin wounds in the red Duroc pig model. *J Dermatol Sci*. 2009; 56:168–180. [PubMed: 19854029]
25. Malaviya R., Ikeda T., Ross E., et al. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF- α . *Nature*. 1996; 381: 77–80. [PubMed: 8609993]
26. Miller H. R. P., Pemberton A. D. Tissue-specific expression of mast cell granule serine proteinases and their role in inflammation in the lung and gut. *Immunology*. 2002; 105: 375–90.
27. Ng M. F. Y. The role of mast cells in wound healing // *International wound journal*. 2010; 1(7): 55–61.
28. Nienartowicz A., Sobaniec-Lotowska M. E., Jarocka-Cyryta E., Lemancewicz D. Mast cells in neoangiogenesis. *Med Sci Monit*. 2006; 12: RA53–6.
29. Noli C., Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol*. 2001; 12: 303–313. [PubMed: 11844219]
30. Parslow T. G., Stites D. P., Terr A. I., Imboden J. B., eds. *Medical immunology*. 10th ed. London, McGraw- Hill, 2001.
31. Ribatti D., et al. Tryptase and chymase are angiogenic in vivo in the chorioallantoic membrane assay. *International Journal of Developmental Biology*. 2011.
32. Schultz G. S., Davidson J. M., Kirsner R. S., et al. Dynamic reciprocity in the wound microenvironment. *Wound Repair Regen*. 2011; 19: 134–148. [PubMed: 21362080]
33. Theoharides T. C., Alysandratos K. D., Angelidou A., et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822: 21–33. [PubMed: 21185371].
34. Theoharides T. C., Kempuraj D., Tagen M., Conti P., Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev*. 2007; 217: 65–78.
35. Tsai M., Grimbaldston M., Galli S. J. Mast cells and immunoregulation/immunomodulation. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 716 :186–211. [PubMed: 21713658]
36. Urb M., Sheppard D. C. The role of mast cells in the defence against pathogens. *PLoS Pathog*. 2012; 8:e1002619. [PubMed: 22577358]
37. Wang J., Ding J., Jiao H., et al. Human hypertrophic scar-like nude mouse model: characterization of the molecular and cellular biology of the scar process. *Wound Repair Regen*. 2011; 19: 274–285. [PubMed: 21362096]
38. Woolf N. Acute inflammation II: cellular events and chemical mediators. In: Woolf N, editor. *Pathology: basic and systemic*, 1st ed. London: WB Saunders, 1998: 41–62.
39. Wulff B. C., Wilgus T. A. Mast cell activity in the healing wound: More than meets the eye? *Experimental Dermatology*. 2013; 8(22): 507–510.
40. Yanashima K., et al. Innate defense regulator IDR-1018 activates human mast cells through G protein-, phospholipase C-, MAPK- and NF- κ B-sensitive pathways. *Immunologic Research*. 2017; 65(4): 920–931.
41. Younan G. J., et al. Mast cells are required in the proliferation and remodeling phases of microdeformational wound therapy. *Plast reconstr surg*. 2011; 6(128): 649e–58e.

References

1. Alekseeva N.T. Gistoplanimetricheskaya kharakteristika asepticheskogo ranevogo protsessa pri razlichnykh metodikakh regional'nogo vozdeystviya [Histoplanimetric characteristics of aseptic wound process with various methods of regional impact]. *Meditinskije nauki*. 2014; 10: 817–821.
2. Alekseeva N.T. Uchastie kletoch'nogo komponenta v regeneratsii rany [The involvement of the cellular component in wound regeneration]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2014; 1(3): 9–15.
3. Alekseeva N.T., Nikityuk D.B. Morfologicheskaya reaktsiya tuchnykh kletok pri regeneratsionnom protsesse v kozhe pod deystviem obogashchennoy trombotsitami plazmy krovi [Morphological reaction of mast cells in the regeneration process in the skin under the action of platelet-enriched plasma]. *Voprosy morfologii XXI veka*. 2015: 1–6.
4. Atyakshin D.A., Burtseva A.S., Alekseeva N.T. Triptaza kak polifunktsional'nyy komponent sekretoma tuchnykh kletok [Tryptase as a multifunctional component of mast cell secretion]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2017; 1(6): 121–132.
5. Lazarev A.F., Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., Klimachev V.V., Bryukhanov V.M., Avdalyan A.M., Lubennikov V.A. Gerval'd V.Ya. Tuchnye kletki i opukholevyi rost [Mast cells and tumor growth]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2011; 46(4): 59–63.
6. Andrade M. V., Iwaki S., Ropert C., et al. Amplification of cytokine production through synergistic activation of NFAT and AP-1 following stimulation of mast cells with antigen and IL-33. *Eur J Immunol*. 2011; 41:760–772. [PubMed: 21308681]
7. Atyakshin D., Buchwalow I., Samoilova V., Tie-

- mann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol.* 2018 May;149(5):461–477.
8. Atiakshin D., et al. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochemistry and Cell Biology.* 2017;147(6): 683–694.
9. Bowrey P. F., King J., Magarey C., Schwartz P., Marr P., Bolton E., Morris D. L. Histamine, mast cells and tumour cell proliferation in breast cancer: does preoperative cimetidine administration have an effect? *Br J Cancer.* 2000; 82: 167–70.
10. Crivellato E., Nico B., Ribatti D. Mast cells and tumour angiogenesis: new insight from experimental carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2008; 269: 1–6.
11. Crivellato E., Travan L., Ribatti D. The phylogenetic profile of mast cells. *Methods Mol Biol.* 2015; 1220: 11–27.
12. Depinay N., Hacini F., Beghdadi W., et al. Mast cell-dependent down-regulation of antigen-specific immune responses by mosquito bites. *J Immunol.* 2006; 176:4141–4146. [PubMed: 16547250]
13. Desmoulière A., Geinoz A., Gabbiani F., Gabbiani G. Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993; 122: 103–111.
14. Di Nardo A., Yamasaki K., Dorschner R. A., et al. Mast cell cathelicidin antimicrobial peptide prevents invasive group A *Streptococcus* infection of the skin. *J Immunol.* 2008; 180: 7565–7573. [PubMed: 18490758]
15. Galli S. J., Nakae S., Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2005; 6:135–142. [PubMed: 15662442]
16. Greenhalgh D. G. Models of wound healing. *J Burn Care Rehabil.* 2005; 26: 293–305. [PubMed: 16006836]
17. Hart J. Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* 2002; 11: 205–209.
18. Harunari N., Zhu K. Q., Armendariz R. T., et al. Histology of the thick scar on the female, red Duroc pig: final similarities to human hypertrophic scar. *Burns.* 2006; 32: 669–677. [PubMed: 16905264]
19. Hundley T. R., Gilfillan A. M., Tkaczyk C., et al. Kit and Fc ϵ RI mediate unique and convergent signals for release of inflammatory mediators from human mast cells. *Blood.* 2004; 104: 2410–2417. [PubMed: 15217825]
20. Iba Y., Shibata A., Kato M., et al. Possible involvement of mast cells in collagen remodeling in the late phase of cutaneous wound healing in mice. *Int Immunopharmacol.* 2004; 4:1873–1880. [PubMed: 15531302]
21. Jeong W. I., Lee C. S., Park S. J., et al. Kinetics of macrophages, myofibroblasts and mast cells in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis. *Anticancer Res.* 2002; 22:869–877. [PubMed: 12014664]
22. Kagawa S., Matsuo A., Yagi Y., Ikematsu K., Tsuda R., Nakasono I. The time-course analysis of gene expression during wound healing in mouse skin. *LegalMed.* 2008; 11(2): 70–75.
23. Kihira C., Mizutani H., Asahi K., et al. Increased cutaneous immunoreactive stem cell factor expression and serum stem cell factor level in systemic scleroderma. *J Dermatol Sci.* 1998; 20: 72–78. [PubMed: 10342750]
24. Mak K., Manji A., Gallant-Behm C., et al. Scarless healing of oral mucosa is characterized by faster resolution of inflammation and control of myofibroblast action compared to skin wounds in the red Duroc pig model. *J Dermatol Sci.* 2009; 56:168–180. [PubMed: 19854029]
25. Malaviya R., Ikeda T., Ross E., et al. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF- α . *Nature.* 1996; 381: 77–80. [PubMed: 8609993]
26. Miller H. R. P., Pemberton A. D. Tissue-specific expression of mast cell granule serine proteinases and their role in inflammation in the lung and gut. *Immunology.* 2002; 105: 375–90.
27. Ng M. F. Y. The role of mast cells in wound healing // *International wound journal.* 2010; 1(7): 55–61.
28. Nienartowicz A., Sobaniec-Lotowska M. E., Jarocka-Cyrta E., Lemancewicz D. Mast cells in neoangiogenesis. *Med Sci Monit.* 2006; 12: RA53–6.
29. Noli C., Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol.* 2001; 12: 303–313. [PubMed: 11844219]
30. Parslow T. G., Stites D. P., Terr A. I., Imboden J. B., eds. *Medical immunology.* 10th ed. London, McGraw-Hill, 2001.
31. Ribatti D., et al. Tryptase and chymase are angiogenic in vivo in the chorioallantoic membrane assay. *International Journal of Developmental Biology.* 2011.
32. Schultz G. S., Davidson J. M., Kirsner R. S., et al. Dynamic reciprocity in the wound microenvironment. *Wound Repair Regen.* 2011; 19: 134–148. [PubMed: 21362080]
33. Theoharides T. C., Alysandratos K. D., Angelidou A., et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822: 21–33. [PubMed: 21185371]
34. Theoharides T. C., Kempuraj D., Tagen M., Conti P., Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev.* 2007; 217: 65–78.
35. Tsai M., Grimbaldston M., Galli S. J. Mast cells and immunoregulation/immunomodulation. *Adv Exp Med Biol.* 2011; 716 :186–211. [PubMed: 21713658]
36. Urb M., Sheppard D. C. The role of mast cells in the defence against pathogens. *PLoS Pathog.* 2012; 8:e1002619. [PubMed: 22577358]
37. Wang J., Ding J., Jiao H., et al. Human hypertrophic scar-like nude mouse model: characterization of the molecular and cellular biology of the scar process. *Wound Repair Regen.* 2011; 19: 274–285. [PubMed: 21362096]
38. Woolf N. Acute inflammation II: cellular events and chemical mediators. In: Woolf N, editor. *Pathology: basic and systemic*, 1st ed. London: WB Saunders, 1998: 41–62.
39. Wulff B. C., Wilgus T. A. Mast cell activity in the healing wound: More than meets the eye? *Experimental Dermatology.* 2013; 8(22): 507–510.
40. Yanashima K., et al. Innate defense regulator IDR-1018 activates human mast cells through G protein-, phospholipase C-, MAPK- and NF- κ B-sensitive pathways. *Immunologic Research.* 2017; 65(4): 920–931.
41. Younan G. J., et al. Mast cells are required in the proliferation and remodeling phases of microde-

formational wound therapy. Plast reconstr surg. 2011; 6(128): 649e–58e.

Сведения об авторах

Аралова Мария Валерьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Атякшин Дмитрий Андреевич – д-р мед. наук, директор НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Глухов Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Воро-

нежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Андреев Александр Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Чуян Артем Олегович – студент ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Карапатьян Артем Роменович – студент ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Поступила в редакцию 7.05.2018 г.

Для цитирования: Аралова М.В., Атякшин Д.А., Глухов А.А., Андреев А.А., Чуян А.О., Карапатьян А.Р. Тучные клетки как активный компонент процесса репарации ран. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018; 7(2): 103–109. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-103-109

For citation: Aralova M.V., Atyakshin D.A., Glukhov A.A., Andreev A.A., Chuyan A.O., Karapit'yan A.R. Mast cells as an active component of wound repair process. Journal of Anatomy and Histopathology. 2018; 7(2): 103–109. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-103-109