

DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-59-67

УДК 591.871

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Коллектив авторов, 2019

Участие миофибробластов и тучных клеток в процессе восстановления слизистой оболочки ротовой полости после лазерного фракционного воздействия

Е. С. Сергеева^{1*}, В. В. Гусельникова², Л. А. Ермолаева¹, А. В. Беликов¹,
Д. Ю. Федотов¹, Д. А. Суфиева², Ю. В. Семьяшкина³, М. М. Антропова³,
Д. Э. Коржевский^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет
информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия

Целью данного исследования было изучение особенностей процесса репарации слизистой оболочки ротовой полости крысы в поздние сроки после лазерного фракционного воздействия с анализом возможного участия тучных клеток и миофибробластов в данном процессе.

Материал и методы. Использованы образцы слизистой оболочки ротовой полости половозрелых крыс-самцов породы Вистар (n=9). Лазерная фракционная обработка проводилась с использованием лазерной установки "stLase" (DentalPhotonics, США) при мощности от 7 Вт до 15 Вт и длительности лазерного импульса от 100 мс до 200 мс (длина волны – 980 нм). Гистологические срезы слизистой оболочки ротовой полости из зон контроля (не подвергшихся воздействию) и зон, обработанных лазерным излучением, окрашивали гематоксилином и эозином и анилиновым синим по Массону. Для идентификации тучных клеток применяли толуидиновый синий. Для выявления кровеносных сосудов и миофибробластов была поставлена иммуногистохимическая реакция на сократительный белок α -актин.

Результаты. Установлено, что на 28-й день после лазерного фракционного воздействия у крысы в слизистой оболочке полости рта присутствуют признаки незавершенной репарации. В зоне воздействия выявляются миофибробласты, формирующие плотные скопления в собственной пластинке слизистой оболочки. В пределах скоплений миофибробластов и на прилежащих к ним участках не визуализируются тучные клетки, в большом количестве присутствующие на аналогичных участках интактной слизистой.

Заключение. Фракционное лазерное воздействие стимулирует пролонгированный процесс репарации слизистой оболочки ротовой полости, который сопровождается формированием миофибробластов. В этот процесс могут быть вовлечены тучные клетки, для которых показана способность дегранулировать под воздействием лазерного излучения.

Ключевые слова: фракционное лазерное воздействие, диодный лазер, слизистая оболочка ротовой полости крысы, репарация, миофибробласты, тучные клетки.

The Role of Myofibroblasts and Mast Cells in Oral Mucosa Repair After Fractional Laser Treatment

© E. S. Sergeeva^{1*}, V. V. Gusel'nikova², L. A. Ermolaeva¹, A. V. Belikov¹, D. Yu. Fedotov¹, D. A. Sufieva²,
Yu. V. Semyashkina³, M. M. Antropova³, D. E. Korzhevskii^{1, 2}, 2019

¹St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

²Institute for Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint-Petersburg, Russia

The aim of this study was to clarify the features of the reparative process of the rat's oral mucosa in the later periods after fractional laser treatment with an analysis of the possible involvement of mast cells and myofibroblasts in this process.

Material and methods. The samples of the oral mucosa of male Wistar rats (n=9) were used as a material for this study. Fractional laser treatment was carried out using stLase (DentalPhotonics, USA) with power P=7–10 W and pulse duration t_p =100–200 ms (wavelength 980 nm). Histological sections of the oral mucosa from the control zones (unaffected) and zones treated with laser radiation were stained with hematoxylin and eosin and with Masson's aniline blue. To identify mast cells, toluidine blue was used. For the detection of blood vessels and myofibroblasts, immunohistochemical reaction to smooth-muscle α -actin was performed.

Results. On the 28th day after fractional laser treatment in rat oral mucosa the signs of incomplete repair were present. At this period in laser treated areas within the lamina propria rows of densely adjacent myofibroblasts were found. In the rows of myofibroblasts the mast cells are not visualized, while in the similar areas of the intact mucosa mast cells are present in large numbers.

Conclusion. Fractional laser treatment stimulates the prolongation of regeneration process of rat oral mucosa while formation of myofibroblasts occurs in the laser treated zone. During this process mast cells may be involved. The ability to degranulate under laser radiation was shown.

Key words: *fractional laser treatment, diode laser, rat oral mucosa, repair, myofibroblasts, mast cells.*

***Автор для переписки:**

Сергеева Екатерина Сергеевна
Кафедра терапевтической стоматологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация.
E-mail: sergeeva_alena_s@mail.ru
***Corresponding author:**
Ekaterina Sergeeva
Department of Therapeutic Dentistry, St. Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7–9, Saint-Petersburg, 199034, Russia
E-mail: sergeeva_alena_s@mail.ru

Введение

Лазерное фракционное воздействие (ЛФВ) представляет собой метод, который заключается в создании с помощью лазера зон термических микроповреждений, окруженных участками неповрежденной ткани [20]. Метод ЛФВ широко применяется в дерматологии [23], а в последнее время наблюдается его постепенное внедрение в стоматологическую практику [6, 8, 9, 24, 14]. В ряде исследований на лабораторных животных было показано, что применение ЛФВ с длиной волны 980 нм стимулирует регенерацию слизистой оболочки полости рта (СОПР) [8, 14]. По мнению ряда авторов, метод ЛФВ может быть успешно использован в стоматологической практике для повышения эффективности хирургических манипуляций и улучшения течения послеоперационного периода [7, 21]. При этом клеточные механизмы, лежащие в основе процесса репарации СОПР после ЛФВ, остаются не до конца изученными. Так, не охарактеризована реакция тучных клеток (ТК) СОПР на лазерное фракционное воздействие. При этом известно, что ТК играют одну из ключевых ролей в репарации тканей за счет синтеза и секреции ряда медиаторов, таких как гистамин, гепарин, гиалуроновая кислота, цитокины, протеазы, факторы роста и др. [1, 12, 13]. Так, например, показано, что каждый этап заживления кожной раны осуществляется при активном участии ТК [1]. Все это позволяет предполагать активное участие ТК в репаративных процессах, наблюдаемых в слизистой оболочке ротовой полости после ЛФВ. Важную роль в заживлении ран играют также миофибробласты – особая разновидность клеток фибробластического ряда, которые за счет способности к синтезу сократительного белка α -актина участвуют в контракции раны, уменьшая ее размеры [1, 27]. Вовлеченность миофибробластов в процесс восстановления СОПР после ЛФВ ранее также показана не была.

В предыдущих исследованиях нами были описаны особенности репарации СОПР крысы на разных сроках после применения различных режимов ЛФВ [2, 8, 9]. Было показано, что на ранних сроках (5-й день после воздействия) в обработанных лазером участках СОПР присутствуют некроз, нарушение целостности эпителия, воспалительный инфильтрат, выраженные в разной степени в зависимости от использованного режима лазерного воздействия. Помимо этого, на данном сроке наблюдается увеличение пролиферативной активности клеток в участках воздействия, что свидетельствует о начале репарации. На 7-е сут после воздействия восстанавливается целостность эпителия и наблюдается ремоделирование коллагеновых волокон в участках воздействия. На поздних сроках после воздействия (28-й день) в СОПР все еще присутствуют признаки незавершенной репарации [2].

В связи с этим целью данного исследования стало изучение особенностей процесса репарации СОПР крысы в поздние сроки после ЛФВ (28-й день) с анализом возможного участия ТК и миофибробластов в данном процессе.

Материал и методы исследования

Материалом для данного исследования служили образцы СОПР половозрелых крыс-самцов породы Вистар (n=9). Все животные содержались в стандартных клетках при постоянной комнатной температуре со сменой циклов света и темноты по 12 часов, на стандартном рационе для лабораторных крыс К-120 со свободным доступом к воде и пище. Все эксперименты с животными проведены в соответствии с этическими нормами, изложенными в «Международном кодексе медицинской этики» (1994), Хельсинской декларации (2000), «Правилах работ с использованием экспериментальных животных» (GLP), Директивах Европейского сообщества 86/609 ЕЕС.

Фракционная лазерная обработка. Фракционная лазерная обработка была проведена с применением лазерной установки “stLase” (DentalPhotonics, США). В состав данной установки входит диодный лазер с длиной волны 980 нм и средней мощностью излучения до 25 Вт. Лазерная фракционная обработка проводилась при мощности лазерного излучения от 7 Вт до 15 Вт, длительности импульса от 100 мс до 200 мс и среднем значении фактора заполнения

$F=300\pm50$ микроповреждений/см².

Выбор параметров лазерного воздействия был обусловлен полученными ранее данными, свидетельствующими о том, что именно эти характеристики являются оптимальными для стимуляции репарации слизистой оболочки ротовой полости у крысы [8, 9].

Лазерная обработка проводилась в области альвеолярных отростков и щеки верхней челюсти при контакте кварцевого наконечника диаметром 300 мкм с поверхностью СОПР. В каждой зоне лазерного воздействия было выполнено по три ЛФВ, промежуток времени между которыми составил 7 дней. Во время обработки животные находились под наркозом (Золетил в дозе 40 мг/кг массы внутривенно, Virbac, Франция). Для улучшения визуализации зон лазерного воздействия на их границе была выполнена точечная маркировка с использованием органического вещества для татуажа Prizm Tattoo Ink (Superior Tattoo Equipment, США). В качестве контроля выступали участки между зонами воздействия, размер которых составлял от 1.5 до 2.5 мм, а также участки СОПР интактных животных. Вывод животных из эксперимента проводили путем передозировки наркотика на 28-й день после ЛФВ.

Макроскопическое исследование. В ходе эксперимента СОПР была сфотографирована перед лазерной обработкой, непосредственно после нее и через 5, 7 и 28 дней после воздействия. Фотографии были сделаны с помощью цифрового фотоаппарата NikonD80 (Nikon Corporation, Япония) с кольцевой вспышкой при постоянном позиционировании и освещении объектов съемки. Для масштаба на поверхность слизистой в непосредственной близости от зоны обработки помещался круг диаметром 3 ± 0.1 мм, вырезанный из артикуляционной бумаги HANEL 40 мкм (HANEL, Германия).

Гистологическое исследование. Образцы СОПР из зон контроля (не подвергшихся воздействию) и зон, обработанных лазерным излучением, фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде [4, 18] и после стандартной гистологической проводки заливали в парафин. С парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 5–7 мкм, которые наклеивали на предметные стекла с адгезивным покрытием (HistoBond, Германия). Для общей оценки состояния тканей срезы окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. На фотографиях препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в программе обработки изображений LAS EZ (Leica, Германия) проводили измерение линейных размеров «зон утолщения», формирующихся под эпителиальным слоем. Результаты представляли в виде $M\pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Для выявления соединительной ткани сре-

зы окрашивали анилиновым синим по Мас-сону. Для идентификации ТК использовали толуидиновый синий (Labpoint, Россия). Количество ТК в собственной пластинке и подслизистой основе слизистой оболочки определяли на единицу площади – 1 мм² и представляли в виде $M\pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Для иммуногистохимического выявления кровеносных сосудов, содержащих в стенке α -актин, и миофибробластов применяли мышиные моноклональные антитела к сократительному белку α -актину (клон 1A4, ready-to-use, Monosan, США). В качестве вторичных реагентов использовали MACH 2 Universal HRP Polymer (Biocare Medical, США). Для визуализации продукта реакции «антиген–антитело» применяли хромоген 3'-диаминобензидин (DAB) из набора DAB+ (Dako, Дания). После проведения иммуногистохимической реакции часть срезов подкрашивали гематоксилином Эрлиха (BioVitrum, Россия). Измерение площади α -актин-иммунопозитивных скоплений проводили с помощью программы ImageJ (США). Анализ и фотосъемку препаратов осуществляли с помощью светового микроскопа Leica DM750, оснащенного фотокамерой ICC50 (Leica, Германия), и программы обработки изображений LAS EZ (Leica, Германия).

Результаты и их обсуждение

При макроскопическом исследовании участков СОПР сразу после лазерной обработки было отмечено формирование в участках воздействия круглых очагов побеления ткани, с неровными контурами, приподнятыми краями и шероховатой поверхностью. Данные зоны соответствовали зонам коагуляции. В центре области коагуляции визуализировался ярко-красный микрократер с плоским дном, соответствующий зоне абляции. На 5-е сутки после фракционной лазерной обработки в области воздействия формировалась зона некроза. На 7-е сутки целостность поверхности слизистой оболочки восстанавливалась, однако наблюдалось побеление ткани в участках лазерного воздействия. Реже было отмечено присутствие в зонах воздействия участков локальной эритемы, что, вероятно, связано с незавершенностью воспалительного процесса. На 28-е сутки после трехкратной лазерной обработки во всех исследованных случаях было отмечено равномерное побеление ткани СОПР в зонах воздействия.

При анализе препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в интактной слизистой оболочке было отмечено типичное для данной области гистологическое строение (рис. 1, а). В пределах слизистой оболочки визуализировались три слоя – эпителиальный (рис. 1, а, 1), собственная пластинка и подсли-

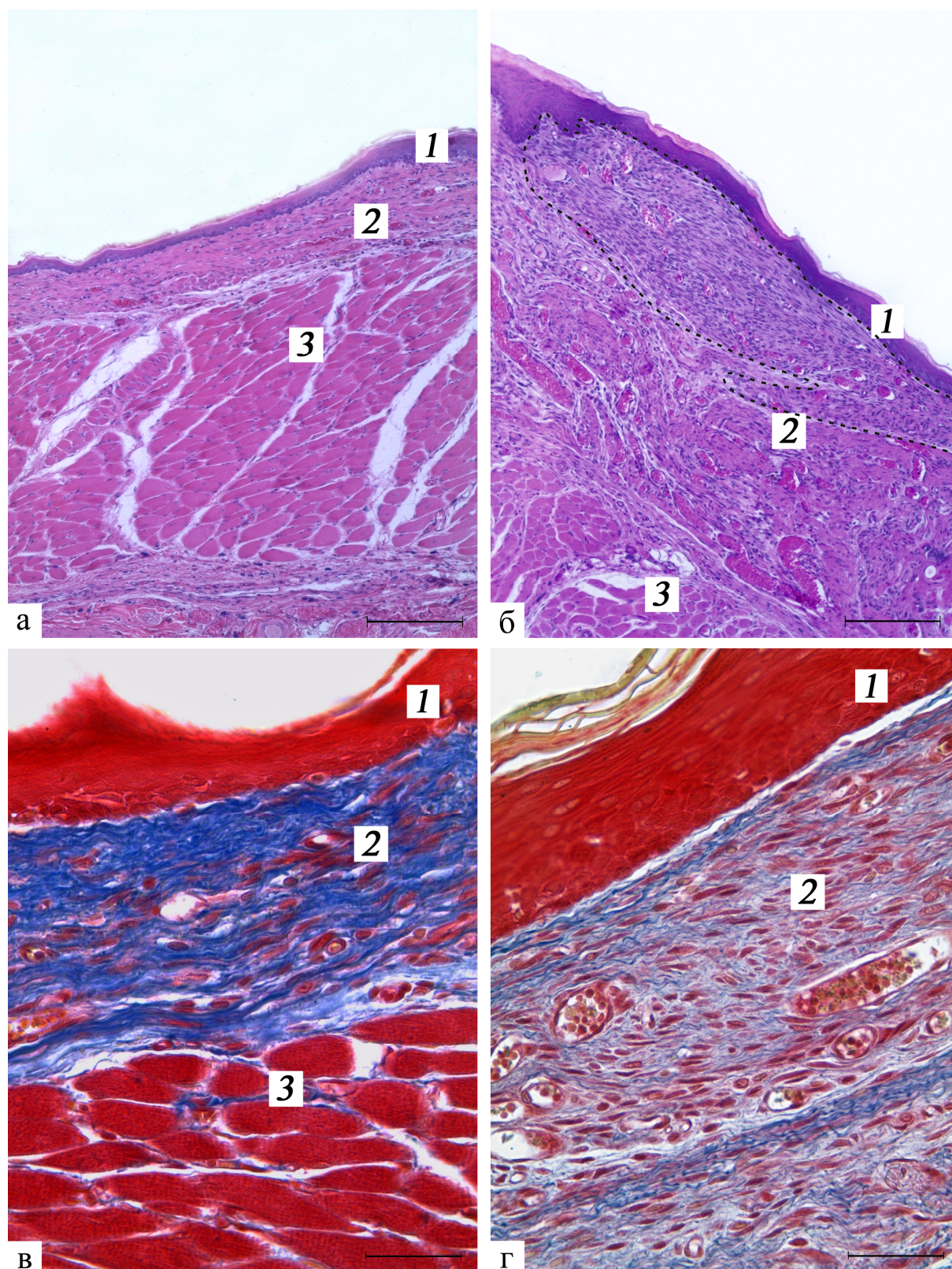


Рис. 1. Участок слизистой оболочки ротовой полости крысы в зоне контроля (а, в) и в зоне воздействия на 28-й день после лазерной фракционной обработки (б, г). Обозначения: 1 – эпителиальный слой слизистой оболочки, 2 – собственная пластинка и подслизистая основа слизистой оболочки, 3 – мышечные волокна, пунктирная линия ограничивает «зону утолщения»; а, б – окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 10$, масштабный отрезок равен 200 мкм; в, г – окраска анилиновым синим по Массону, ув. $\times 40$, масштабный отрезок равен 50 мкм.

зистая основа (рис. 1, а, 2). В составе эпителиального слоя были выявлены клетки базального слоя, кубической и призматической формы, с базофильной цитоплазмой, лежащие на базальной мембране; крупные полигональные клетки шиповатого слоя; уплощенные клетки зернистого слоя, в цитоплазме которых выявлялись крупные базофильные гранулы кератогиалина; роговой слой, образованный плоскими роговыми чешуйками, заполненными гомогенным содержимым. Под слоем эпителия выявляется собственная пластинка слизистой оболочки, которая без резкой границы переходит в подслизистую основу, образованную рыхлой волокнистой соединительной тканью (рис. 1, а, 2). Основными клеточными элементами в составе собственной пластинки и подслизистой основы слизистой оболочки являются фибробласты. Они выявляются как крупные клетки с базофильной цитоплазмой и вытянутым ядром, содержащим мелкодисперсный хроматин и крупное ядрышко. Фибробласты равномерно распределены между волокнами соединительной ткани.

На препаратах СОПР на 28-й день после ЛФВ не было обнаружено различий в строении эпителиального слоя в сравнении с интактной слизистой (рис. 1, б, 1). Однако, в области собственной пластинки слизистой оболочки на участке, подвергнутом лазерному воздействию, была обнаружена увеличенная в размерах область – «зона утолщения» (рис. 1, б, пунктирная линия). Данная зона была выявлена во всех исследованных случаях независимо от примененного режима воздействия. Средний размер «зон утолщения» составил 680 ± 267 мкм по длинной оси измерения и 256 ± 55 мкм по короткой оси. При анализе препаратов на большом увеличении микроскопа ($\times 40$) было показано, что данное разрастание сформировано рядами плотно прилежащих друг к другу клеток. При окраске гематоксилином и эозином в данных клетках дифференцируются вытянутые ядра и умеренно базофильная цитоплазма. Межклеточное вещество в участке утолщения слабо развито.

При анализе препаратов, окрашенных анилиновым синим по Массону, было отмечено, что описанная «зона утолщения» слабо окрашена в синий цвет (рис. 1, г). Основной объем данной зоны составляют многочисленные клетки, ядра которых окрашены в красный цвет. При этом в аналогичной зоне интактной слизистой наблюдается интенсивное окрашивание в синий цвет, что свидетельствует о высокой плотности коллагеновых волокон в данной области в норме (рис. 1, в).

После постановки иммуногистохимической реакции на α -актин на исследуемых препаратах слизистой оболочки были выявлены кровеносные сосуды (рис. 2, а, б). Было отме-

чено, что собственная пластинка и подслизистая основа (как в зонах контроля, так и в зонах лазерного воздействия) характеризуются присутствием хорошо развитой сети кровеносных капилляров, которые распределены равномерно (рис. 2, а, б). В случае интактной слизистой α -актин был выявлен только в гладкомышечных клетках стенок кровеносных сосудов (рис. 2, а). При анализе препаратов слизистой оболочки после лазерного воздействия было обнаружено, что в данном случае α -актин присутствует также в клетках, формирующих «зону утолщения», вследствие чего вся зона равномерно окрашена в коричневый цвет (рис. 2, б, пунктирная линия). При анализе данной зоны на большом увеличении микроскопа ($\times 40$, $\times 100$) было отмечено, что α -актин локализован в цитоплазме клеток, формирующих утолщение. Морфологическое сходство с фибробластами и присутствие в цитоплазме сократительного белка α -актина позволяет предполагать миофибробластическую природу данных клеток. Миофибробласты представляют собой особую разновидность клеток, морфологически сходных с фибробластами. Как и фибробласты, они имеют хорошо развитую эндоплазматическую сеть и способны к активному синтезу коллагена. Однако, в отличие от фибробластов, данные клетки продуцируют также сократительные белки (α -актин), что обуславливает их функциональное сходство с гладкими миоцитами [27]. При заживлении раны миофибробласты дифференцируются из фибробластов [1]. За счет своей способности к сокращению миофибробласты участвуют в контракции раны, уменьшая ее размеры [1, 27]. Кроме того, в ответ на воздействие ряда факторов локального микроокружения миофибробласты продуцируют компоненты межклеточного вещества, формируя временную матрицу раны [11, 27]. Помимо компонентов межклеточного матрикса, миофибробласты секретируют многочисленные факторы роста, стимулирующие ангиогенез и эпителизацию раны, в частности, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста кератиноцитов (KGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) [17]. Описанное нами формирование скоплений миофибробластов в зоне лазерного воздействия свидетельствует об активном процессе репарации ткани в данной области. Интересно, что мы наблюдали присутствие скоплений миофибробластов в собственной пластинке СОПР в поздние сроки после повреждения (через 28 дней после воздействия). Согласно данным литературы, в ходе нормального течения раневого процесса миофибробласты присутствуют в зоне повреждения с 7-х по 14-е сут, преобладая на 12-е сут, когда сокращение раны достигает 80%. Период закрытия раны сопровождается апоптозом миофибробластов [1, 3]. Вероятно, в случае лазерного воздействия

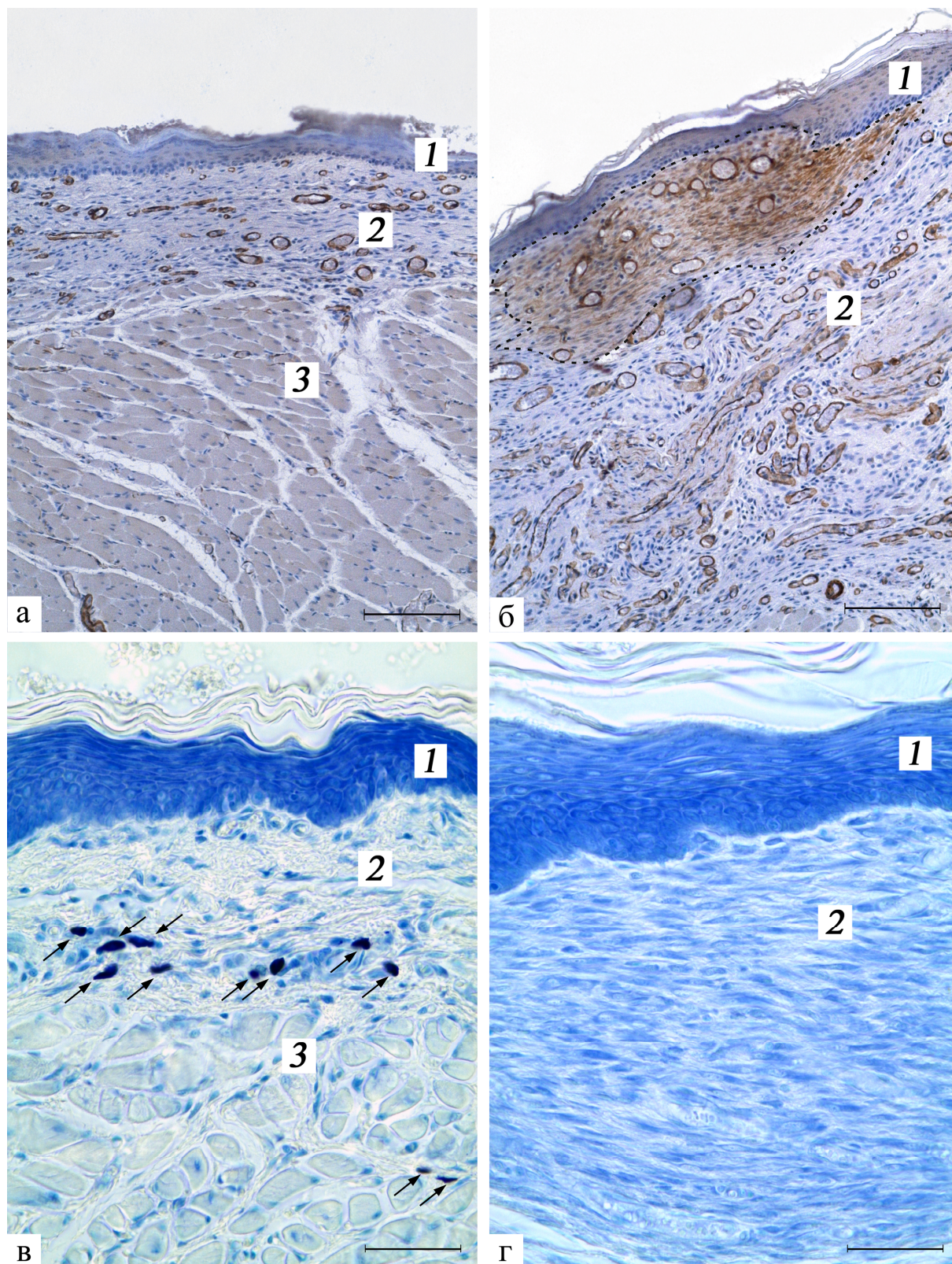


Рис. 2. Участок слизистой оболочки ротовой полости крысы в зоне контроля (а, в) и в зоне воздействия на 28-й день после лазерной фракционной обработки (б, г). Обозначения: стрелка указывает на тучную клетку, 1 – эпителиальный слой слизистой оболочки, 2 – собственная пластинка и подслизистая основа слизистой оболочки, 3 – мышечные волокна, пунктирная линия выделяет «зону утолщения». а, б – иммуноцитохимическая реакция на α-актин с подкраской гематоксилином Эрлиха, ув.×10, масштабный отрезок равен 200 мкм; в, г – окраска толуидиновым синим, ув. ×40, масштабный отрезок равен 50 мкм.

на СОПР имеет место пролонгирование процесса репарации.

При анализе препаратов интактной слизистой, окрашенных толуидиновым синим, было обнаружено присутствие в составе собственной пластинки и подслизистой основы большого количества ТК (рис. 2, в, стрелка). Их плотность составила 50 ± 13 клеток/мм². ТК характеризовались преимущественно овальной или вытянутой (веретеновидной) формой и присутствием в цитоплазме большого количества плотно упакованных метахроматически окрашенных гранул, часто экранирующих ядро. Для некоторых ТК было характерно наличие признаков дегрануляции, которая выражалась в присутствии гранул во внеклеточном пространстве, лежащих вблизи тела клетки. Была отмечена тенденция локализации ТК вблизи кровеносных сосудов собственной пластинки и подслизистой основы слизистой оболочки. При анализе участка лазерного воздействия было показано, что в «зоне утолщения» ТК, окрашенные толуидиновым синим, не визуализируются ни в одном из исследованных случаев (рис. 2, г). По периферии «зоны утолщения» ТК также выявлены не были.

Мы полагаем, что наблюдаемый эффект является следствием дегрануляции ТК слизистой оболочки под воздействием лазерного облучения. Это согласуется с имеющимися в литературе данными, свидетельствующими о том, что лазерное излучение различных длин волн может вызывать дегрануляцию ТК в тканях как у животных [10, 16], так и у человека [25]. Открытым остается вопрос о роли медиаторов, выделяемых ТК, в восстановлении СОПР после ЛФВ. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что ТК вовлечены в процесс заживления ран [1, 15, 22, 26]. Они играют одну из ключевых ролей в репарации тканей за счет синтеза и секреции ряда медиаторов, таких как гистамин, гепарин, гиалуроновая кислота, цитокины, протеазы, факторы роста и др. [1, 12, 13]. В ряде исследований было показано прямое и опосредованное стимулирующее действие тучноклеточных медиаторов на фибробласты [5, 13]. Так, гистамин, выделяемый ТК, стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [13, 22, 26]. Кроме того, гистамин способен индуцировать дифференцировку фибробластов в миофибробласты [11, 19]. Последнее особенно важно в связи с тем, что ТК не были выявлены нами в области скопления миофибробластов. Возможно, именно дегрануляция ТК под воздействием ЛФВ активирует последующую дифференцировку миофибробластов в зоне воздействия, стимулируя процесс репарации.

Заключение

В рамках представленной работы было показано, что в случае лазерного фракционного воздействия имеет место пролонгирование процесса репарации слизистой оболочки ротовой полости у крысы. На 28-й день после лазерной обработки в зоне воздействия наблюдается присутствие миофибробластов, которые формируют плотные скопления в области собственной пластинки слизистой оболочки. В процесс формирования данных скоплений могут быть вовлечены тучные клетки, для которых показана способность дегранулировать под воздействием лазерного облучения и стимулировать дифференцировку миофибробластов из фибробластов. Дальнейшие исследования в области изучения механизмов репарации тканей полости рта после лазерного воздействия позволят определить оптимальный режим лазерной обработки для дальнейшего применения метода ЛФВ в стоматологической практике.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Аралова М. В., Атыакшин 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 [Aralova MV, Atyakshin DA, Glukhov AA, Andreev AA, Chuyan AO, Karapit'yan AR. Mast Cells as an Active Component of Wound Repair Process. Journal of Anatomy and Histopathology. 2018 Jul 3;7(2):103–9] (in Russian). doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-103-109
2. Беликов А. В., Ермолаева Л. А., Коржевский Д. Э., Сергеева Е. С., Семьякина Ю. В., Антропова М. М., Федотов Д. Ю., Солдатов И. К. Исследование регенерации слизистой оболочки полости рта после фракционного диодного лазерного воздействия с длиной волны 980 нм. Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2018; 18 (5): 719–726 [Belikov AV, Ermolaeva LA, Korzhevsky DE, Sergeeva ES, Semyashkina YV, Antropova MM, et al. Research of oral mucosa regeneration after fractional treatment by diode laser with 980 nm wavelength. Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics. 2018 Sep 1;719–26] (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-5-719-726
3. Глухов А. А., Аралова М. В. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. Новости хирургии. 2015; 23 (6): 673–679 [Gluhov AA, Aralova MV. Pathophysiology of Persistent

- Chronic and Current Methods of Stimulation of Wound Process. *Novosti Khirurgii*. 2015 Dec 5;23(6):673–9] (in Russian). doi: 10.18484/2305-0047.2015.6.673
4. Григорьев И. П., Коржевский Д. Э. Современные технологии фиксации биологического материала, применяемые при проведении иммуногистохимических исследований (обзор). *Современные технологии в медицине* 2018; 10(2): 156–165 [Grigorev IP, Korzhevskii DE. Current Technologies for Fixation of Biological Material for Immunohistochemical Analysis (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018 Jun;10(2):156–165] (in Russian). doi: 10.17691/stm2018.10.2.19
5. Мухлынина Е. А., Юшков Б. Г. Реакция соединительной ткани различных органов крыс на острое локальное воспаление. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2013; 2 (14): 42–49 [Mukhlynina EA, Yushkov BG. Reaction of connective tissue of various organs of rat at acute local inflammation. *Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences*. 2013;(2):42–9] (in Russian).
6. Allen EP, Gladkova ND, Fomina YV, Karabut MM, Kiseleva EB, Feldchtein FI, et al. Successful Gingival Depigmentation With Laser-Patterned Microcoagulation: A Case Report. *Clinical Advances in Periodontics*. 2011 Nov;1(3):210–4. doi: 10.1902/cap.2011.110010
7. Andrade PF, Grisi MFM, Marcaccini AM, Fernandes PG, Reino DM, Souza SLS, et al. Comparison Between Micro- and Macrosurgical Techniques for the Treatment of Localized Gingival Recessions Using Coronally Positioned Flaps and Enamel Matrix Derivative. *Journal of Periodontology*. 2010 Nov;81(11):1572–9. doi: 10.1902/jop.2010.100155
8. Belikov AV, Ermolaeva LA, Korzhevsky DE, Sergeeva ES, Semyashkina YV, Antropova MM, Fedotov DY, Zaitseva MA, Kashina TV. Histological examination of the oral mucosa after fractional diode laser irradiation with different power and pulse duration. *Proceedings of the SPIE*. 2018; 10716(107160Y):1–10.
9. Belikov AV, Ermolaeva LA, Korzhevsky DE, Sergeeva ES, Semyashkina YV, Antropova MM, Fedotov DY, Sufieva DA. Histological examination of the oral mucosa regeneration after fractional diode laser treatment with a wavelength of 980 nm. *Proceedings of SPIE*. 2018; 10716(107160Y):1–12.
10. de Carvalho Monteiro JS, de Oliveira SCPS, de Fátima Ferreira Lima M, Sousa JAC, Pinheiro ALB, dos Santos JN. Effect of LED Red and IR Photobiomodulation in Tongue Mast Cells in Wistar Rats: Histological Study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011 Nov;29(11):767–71. doi: 10.1089/pho.2011.3035
11. Clark RAF. Fibronectin Matrix Deposition and Fibronectin Receptor Expression in Healing and Normal Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 1990 Jun;94(6):s128–34. doi: 10.1111/1523-1747.ep12876104
12. Gailit J, Marchese MJ, Kew RR, Gruber BL. The Differentiation and Function of Myofibroblasts is Regulated by Mast Cell Mediators. *Journal of Investigative Dermatology*. 2001 Nov;117(5):1113–9. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.15211.x
13. Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, Gillery P, Reich R, Maquart F-X, et al. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clinical Experimental Allergy*. 2002 Feb;32(2):237–46. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01293.x
14. Gladkova ND, Feldstein FI, Karabut MM, Ostrovskaya YV, Snopova LB, Kiseleva EB, Romanos GE. Histological response of oral mucosa on fractional laser photothermolysis in animal experiments. *Modern Technologies in Medicine*. 2012;3:7–10.
15. Hebda PA, Collins MA, Tharp MD. Mast Cell and Myofibroblast in Wound Healing. *Dermatologic Clinics*. 1993 Oct;11(4):685–96. doi: 10.1016/s0733-8635(18)30221-3
16. Khoshvaghti A, Zibamanzarmofrad M, Bayat M. Effect of Low-Level Treatment with an 80-Hz Pulsed Infrared Diode Laser on Mast-Cell Numbers and Degranulation in a Rat Model of Third-Degree Burn. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011 Sep;29(9):597–604. doi: 10.1089/pho.2010.2783
17. Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *The Journal of Pathology*. 2012 Dec 12;229(2):298–309. doi: 10.1002/path.4104
18. Korzhevskii DE, Sukhorukova EG, Kirik OV, Grigorev IP. Immunohistochemical demonstration of specific antigens in the human brain fixed in zinc-ethanol-formaldehyde. *European Journal of Histochemistry*. 2015 Aug 5;59(3):233–237. doi: 10.4081/ejh.2015.2530
19. Mangia A, Malfettone A, Rossi R, Paradiso A, Ranieri G, Simone G, et al. Tissue remodelling in breast cancer: human mast cell tryptase as an initiator of myofibroblast differentiation. *Histopathology*. 2011 Jun;58(7):1096–106. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03842.x
20. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional Photothermolysis: A New Concept for Cutaneous Remodeling Using Microscopic Patterns of Thermal Injury. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2004;34(5):426–38. doi: 10.1002/lsm.20048
21. McCrea SJJ. Advanced peri-implantitis cases with radical surgical treatment. *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2014;44(1):39–47. doi: 10.5051/jpis.2014.44.1.39
22. Purcell WM, Atterwill CK. Mast cells in neuroimmune function: Neurotoxicological and neuropharmacological perspectives. *Neurochemical Research*. 1995 May;20(5):521–32. doi: 10.1007/bf01694534
23. Rokhsar CK, Ciocon DH. Fractional Photothermolysis for the Treatment of Postinflammatory Hyperpigmentation after Carbon Dioxide Laser Resurfacing. *Dermatologic Surgery*. 2009 Mar;35(3):535–7. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01090.x
24. Romanos GE, Gladkova ND, Feldchtein FI, Karabut MM, Kiseleva EB, Snopova LB, et al. Oral mucosa response to laser patterned microcoagulation (LPM) treatment. An animal study. *Lasers in Medical Science*. 2012 Feb 10;28(1):25–31. doi: 10.1007/s10103-011-1024-9
25. Sawasaki I, Geraldo-Martins VR, Ribeiro MS, Marques MM. Effect of low-intensity laser therapy on mast cell degranulation in human oral mucosa. *Lasers in Medical Science*. 2007 Dec 15;24(1):113–6. doi: 10.1007/s10103-007-0531-1
26. Silver R, Silverman A-J, Vitković L, Lederhendler II. Mast cells in the brain: evidence and

functional significance. Trends in Neurosciences. 1996 Jan;19(1):25–31. doi: 10.1016/0166-2236(96)81863-7

27. Yang X, Chen B, Liu T, Chen X. Reversal of myofibroblast differentiation: A review. European Journal of Pharmacology. 2014 Jul;734:83–90. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.04.007

Поступила в редакцию 22.12.2018
Принята в печать 28.02.2019

Received 22.12.2018
Accepted 28.02.2019

Для цитирования: Сергеева Е.С., Гусельникова В.В., Ермолаева Л.А., Беликов А.В., Федотов Д.Ю., Суфиева Д.А., Семьяшкина Ю.В., Антропова М.М., Коржевский Д.Э. Участие миофибробластов и тучных клеток в процессе восстановления слизистой оболочки ротовой полости после лазерного фракционного воздействия. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8(1): 59–67. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-59-67.

For citation: Sergeeva ES., Gusel'nikova VV., Ermolaeva LA., Belikov AV., Fedotov DYU., Sufieva DA., Semyashkina YuV., Antropova MM., Korzhevskii DE. The role of myofibroblasts and mast cells in oral mucosa repair after fractional laser treatment. Journal of Anatomy and Histopathology. 2019; 8(1): 59–67. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-59-67.
