Сведения об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей»;
тел.: 89185354388; e-mail: super.gormon@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Бандовкина Валерия Ахтямовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник;
тел.: 89054257627; e-mail: super.gormon@yandex.ru; valerryana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Каплиева Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;
тел.: 89185350516; e-mail: kaplirina@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник;
тел.: 89515163988; e-mail: flora-73@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Трепятаки Лидия Константиновна, научный сотрудник;
тел.: 89525686817; e-mail: legolab69@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Котиева Инга Мовлиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;
тел.: 89281755846; e-mail: kukulik70@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0252-4708>

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611-018.2+611-013:616-003.93
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14028>
ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ АУТО- И КСЕНОГЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ И ДЕРМАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА НА СОДЕРЖАНИЕ МАКРОФАГОВ В ГРАНУЛЯЦИОННОЙ ТКАНИ ИШЕМИЗИРОВАННОЙ РАНЫ КОЖИ НА 12 СУТКИ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ГИСТОГЕНЕЗА

Е. Ю. Шаповалова¹, Г. А. Демяшкин², Т. А. Бойко¹,
Ю. Г. Барановский¹, М. Н. Морозова¹, А. Г. Барановский¹, Е. С. Агеева¹

¹ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Крымского
федерального университета им. В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия

INFLUENCE OF AUTO- AND XENOGENIC FIBROBLASTES AND DERMAL EQUIVALENT ON MACROPHAGE CONTENT IN GRANULATIVE TISSUE OF ISHEMIC CUTANEUS WOUND ON THE 12 DAY OF REGENERATIVE HISTOGENESIS

Shapovalova E. Yu.¹, Demyashkin G. A.², Boyko T. A.¹,
Baranovskiy Yu. G.¹, Morozova M. N.¹, Baranovskiy A. G.¹, Ageeva E. S.¹

¹ Medical Academy named by S. I. Georgievsky
of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow Medical University, Russia

На половозрелых мышцах линии C57/B1определяли присутствие макрофагов в тканях регенерирующей модельной кожной ишемизированной раны после введения ауто- и ксеногенных фибробластов, а также после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами. Макрофаги идентифицировали по наличию антигена CD68 моноклональными антителами иммуногистохимическим методом. Индекс макрофагов оценивали в процентах от количества иммуномеченых клеток относительно всех исследованных клеток в грануляционной ткани. На 12-й день заживления экспериментальной ишемизированной раны гистологическое строение биоптата после обкалывания раны ауто- и ксеногенными фибробластами на ростовой среде DMEMF₁₂ и после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными отличаются от контроля уровнем развития эпидермиса и статистически достоверным снижением индекса макрофагов. Получены результаты, свидетельствующие о статистически достоверном сокращении сроков воспаления и более раннем и активном образовании грануляционной ткани при использовании аутофибробластов.

Ключевые слова: раневой процесс, кожа, клеточные технологии, макрофаг, дермальный эквивалент, фибробласт

The presence of macrophages in the tissues of the regenerating model of skin ischemic wounds was determined on the mature C57/B1 mice after administration of auto- and xenogenic fibroblasts, and also after transplantation of the dermal equivalent with xenogenic fibroblasts. Macrophages were identified by the presence of the CD68 antigen by monoclonal antibodies by immunohistochemistry. On the 12th day of healing the experimental ischemic wound, the histological structure of the biopsy specimen after cutting the wound with auto- and xenogenic fibroblasts on the DMEM F12 growth medium and after transplantation of the dermal equivalent with xenogenic differ from the control by the level of development of the epidermis and statistically significant decrease in the macrophage index. The results obtained indicate a statistically significant reduction in the duration of inflammation and earlier and active formation of granulation tissue when using autofibroblasts.

Keywords: wound healing, skin, cellular technology, macrophage, dermal equivalent, fibroblast

Для цитирования: Шаповалова Е. Ю., Демьяшкин Г. А., Бойко Т. А., Барановский Ю. Г., Морозова М. Н., Барановский А. Г., Агеева Е. С. ВЛИЯНИЕ АУТО- И КСЕНОГЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ И ДЕРМАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА НА СОДЕРЖАНИЕ МАКРОФАГОВ В ГРАНУЛЯЦИОННОЙ ТКАНИ ИШЕМИЗИРОВАННОЙ РАНЫ КОЖИ НА 12 СУТКИ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ГИСТОГЕНЕЗА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):255-260. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14028>

For citation: Shapovalova E. Yu., Demyashkin G. A., Boyko T. A., Baranovskiy Yu. G., Morozova M. N., Baranovskiy A. G., Ageeva E. S. INFLUENCE OF AUTO- AND XENOGENIC FIBROBLASTS AND DERMAL EQUIVALENT ON MACROPHAGE CONTENT IN GRANULATIVE TISSUE OF ISHEMIC CUTANEUS WOUND ON THE 12 DAY OF REGENERATIVE HISTOGENESIS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):255-260. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14028> (In Russ.)

EGF – эпидермальный фактор роста
IGF-1 – инсулоподобный фактор роста-1
IL – интерлейкин
PDGF – тромбоцитарный фактор роста

SDF-1 – человеческий фактор стромальных клеток-1
TGF-β – трансформирующий фактор роста бета
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Входе фиброгенеза при репарации острых ран решающую роль играют лимфоциты, макрофаги и фибробласты. Другие клетки выполняют вспомогательную роль [1, 2, 3]. И среди всех клеток на этапе ранозаживления основными действующими клетками являются макрофаги, которые принимают активное участие в очищении раны от разрушенных клеток, бактериальной инфекции, стимулируют функции фибробластов за счет продукции факторов роста, белков комплемента и интерферона, а также тормозят активность фибробластов, выделяя медиаторы воспаления и другие протеазы [4, 5].

Регулировать процесс репарации кожи возможно изменением активности макрофагов, в том числе блокадой определенных рецепторов клеточных мембран [6, 7]. Однако научных работ, описывающих содержание и функции макрофагов в патогенезе репарации длительно незаживающих ран или в условиях стимулирования регенераторного потенциала с помощью клеточных технологий, крайне мало. Только экспериментальный подход с использованием модельной раны у лабораторных животных позволяет адекватно оценить клеточные взаимодействия, которые разворачиваются в разные сроки регенераторного гистогенеза после трансплантации ауто- и ксеногенных фибробластов, а также тканевых конструкций на базе этих клеток [5, 8, 9].

Цель исследования – изучить содержание макрофагов в тканях регенерирующей модельной кожной ишемизированной раны на 12-е сутки после введения ауто- и ксеногенных фибробластов, а также после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами.

Материал и методы. Объектом исследования были 32 мыши линии C57/B1 в возрасте 5–7 месяцев, которые содержались в стандартных условиях вивария. Была выделена контрольная группа из 8 животных и три экспериментальные группы по 8 мышей. Статистически достоверно между возрастом животных в контрольной и экспериментальных

группах не было различий. Под внутрибрюшинным наркозом (2,5 % раствора авертина) кожу однотипно послонно удаляли, формируя овал и подшивая к его краям силиконовое кольцо для создания модели длительно незаживающей раны [10]. Ишемизацию раны проводили путем наложения кисетного шва нитью «Полипропилен» 5–0 на расстоянии 1,0 см латеральнее наружного диаметра раны, что нарушает циркуляцию крови в системе окологлобальных артерий мыши (рис. 1). Из иссеченной кожи мышей выделяли фибробласты в условиях стерильного бокса с ламинарным потоком воздуха. Кусочки кожи после ферментативного удаления эпидермиса помещали в среду DMEM F₁₂ (Lonza) и измельчали сосудистыми ножницами до размера 1–2 мм. Затем к кусочкам ткани добавляли равные объемы растворов коллагеназы I типа (200 ед/мл, Sigma) и диспазы (30 ед/мл, Gibco). Полученную смесь инкубировали в течение 1 часа при 37 °C и постоянном перемешивании. После фильтрации суспензии через фильтр диаметром 0,40 мкм и центрифугирования в течение 7 мин при 1000 об/мин фибробласты ресуспендировали и культивировали в среде DMEM F₁₂ (Lonza) с добавлением 10 % телячьей сыворотки (HyClone) и 50 ед/мл пенициллина – стрептомицина (ПанЭко) в чашках Петри в инкубаторе при 37 °C и концентрации CO₂ – 5 % до достижения 100 % конfluence. Для пересева клеток использовали 0,25 % трипсин-0,02 % ЭДТА.

В первой и второй экспериментальных группах интраоперационно в дно раны и вокруг нее вводили 0,4 мл взвеси фибробластов 1-го или 2-го пассажа в ростовой среде DMEM F₁₂ (Lonza) в количестве 1,33 млн клеток. В первой экспериментальной группе вводили ксеногенные фибробласты, во второй – аутофибробласты. В третьей экспериментальной группе в рану трансплантировали дермальный эквивалент с ксеногенными фибробластами, приготовленный на основе коллагена первого типа из крысиных хвостов. Стерильный 0,34М раствор NaOH объединяли с концентрированной (×10) питательной средой 199 в соотношении 1:1. Полученную смесь

соединяли с охлажденным раствором коллагена, после чего добавляли суспензию фибробластов в питательной среде DMEM F₁₂, содержащей 10 % эмбриональной сыворотки (HyClone). Полученную смесь инкубировали при 37 °C в инкубаторе до полной полимеризации геля [11].

Рис. 1. Модельная ишемизированная рана на спине мыши:

а – с введенной взвесью аутофибробластов на ростовой среде DMEM F₁₂.

Края раны подшиты к силиконовому кольцу. Рана покрыта асептической повязкой «Воскопран» с левомиколом; б – с трансплантированным дермальным эквивалентом с гетерофибробластами. Край раны подшит к силиконовому кольцу. Рана покрыта асептической повязкой «Воскопран» с левомиколом; в – эпителизированная рана на спине мыши после отпадения силиконового кольца на 12-е сутки после трансплантации дермального эквивалента с гетерофибробластами

По прошествии 12 суток от операции у лабораторных животных удаляли ткани заживающей раны для приготовления гистологических срезов. Образцы помещали на одни сутки в 10 % раствор нейтрального забуференного формалина. После промывки от формалина и дегидратации материал пропитывали парафином и с помощью микротомы получали срезы толщиной 5–6 мкм. Срезы стандартно окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение гистологических срезов осуществляли на светооптическом микроскопе «OLIMPUS CX-31» с цифровой камерой «OLIMPUS 35050Z».

Присутствие макрофагов определяли иммуногистохимическим методом по наличию в клетках антигена CD68 (GeneTexInc (США) в разведении 1:100). Вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, наносили на срезы и инкубировали во влажной камере на протяжении 30 минут. Для визуализации клеток, в которых произошло связывание антител с антигенами, на каждый срез наносили 1–3 капли 3,3-диаминобензида (DAB Substrate Chromogen) GeneTexInc (США). Для адекватного представления структуры ткани и ядер клеток срезы докрасивались гематоксилином Майера в течение 3 минут. Было проведено контрольное исследование с целью исключения псевдопозитивных и псевдонегативных результатов.

Индекс макрофагов определяли путем подсчета количества CD68-позитивных клеток на 100 клеток грануляционной ткани при увеличении микроскопа $\times 1350$ с последующим вычислением показателя в процентах в среднем по результатам изученных срезов в контрольной и трех экспериментальных группах. Сравнение средней величины индекса макрофагов проводили в процентах по отношению к контрольной группе.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием лицензионного программного обеспечения MS Office Excel 2007, аналитического пакета приложения STATISTICA Enterprise (StatSoft Inc., США). Рассчитывали средние арифметические и стандартную ошибку средней, что относится к начальным параметрам распределения. Для сравнения двух выборок использовали t-критерий с уровнем значимости $p < 0,05$. Сравнение средней величины индекса макрофагов в экспериментальных группах проводили в процентах по отношению к контрольной группе, в которой средний индекс макрофагов принимали за 100 %.

Результаты и обсуждение.

У мышей не леченной контрольной группы самопроизвольное отпадение силиконового кольца было зафиксировано в среднем на $12,4 \pm 0,10$ сутки после операции по созданию модельной раны. Под остатками толстого слоя струпа обнаруживали полностью эпителизированную рану. Эпидермис представлен несколькими рядами клеток, которые формируют базальный и шиповатый слои. Наиболее поверхностные клетки на

некоторых участках демонстрируют признаки дифференцировки в кератиноциты, создавая тонкий роговой слой (рис. 2а). Остатки струпа уже без клеток тонким слоем покрывают эпидермис. К эпидермису прилежит хорошо развитая грануляционная ткань, состоящая из сети коллагеновых волокон, между которыми имеются клетки, преимущественно активные фибробласты. Немногочисленные кровеносные капилляры и вены расширены. Вокруг них визуализируется слабая лейкоцитарная инфильтрация. Относящиеся к макрофагам CD68-позитивные клетки лежат рядом с кровеносными сосудами или в их просвете, что подтверждает гематогенное происхождение макрофагов (рис. 2б). Индекс макрофагов составляет $17,21 \pm 0,02$ %. Струп ярко окрашивается на антитела к CD68, возможно за счет присутствия компонентов погибших макрофагов.

После операции и введения взвеси ксеногенных фибробластов на ростовой среде DMEM F₁₂ эпителизация раны и отпадение силиконового кольца зафиксированы на один день раньше, чем в контроле, на $11,4 \pm 0,06$ сутки (различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$). Эпидермис не полностью сформирован и состоит из малодифференцированных трех слоев. Роговой слой просматривается местами (рис. 2в). Базальная мембрана ровная, лейкоцитарная инфильтрация отсутствует. Показатель индекса макрофагов уменьшился на 10,03 % по сравнению с контролем и составил $15,14 \pm 0,02$ % (различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$). В некоторых участках визуализируются макрофаги преимущественно вблизи развивающихся кровеносных сосудов (рис. 2г). Грануляционная ткань под эпидермисом представлена тонкими пучками неориентированных коллагеновых волокон, кровеносными сосудами и клеточными элементами.

Рис. 2. Кожа мыши, биоптат.

Окраска: а, в, е, з – гематоксилин и эозин;

б, г, д, ж – иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68 (↑). Увеличение $\times 400$.

Группы: а, б – контрольная; в, г – первая экспериментальная (I), после введение ксенофибробластов; д, е – вторая экспериментальная (II), после введение аутофибробластов;

ж, з – третья экспериментальная (III), после трансплантации дермального эквивалента с ксенофибробластами.

1 – эпидермис, 2 – кровеносный сосуд, 3 – струп, 4 – лейкоцитарная инфильтрация, 5 – коллагеновые волокна, 6 – закладка волоса

На фоне введения взвеси аутофибробластов в ростовой среде DMEM F₁₂ эпителизация раны и отпадение силиконового кольца зафиксированы на $11,00 \pm 0,01$ день после операции. Над эпидермисом струп отсутствовал. Значительно увеличилось количество рядов клеток в эпидермисе. На поверхности заметен выраженный роговой слой (рис. 2д), наме-

тилось появление сосочкового слоя дермы в виде волнистой границы между базальной мембраной эпидермиса и подлежащей грануляционной тканью. Лейкоцитарная инфильтрация отсутствует. Индекс макрофагов ($9,75 \pm 0,03$ %) снизился почти наполовину по сравнению с контролем – на 43,35 % ($p < 0,05$). Немногочисленные макрофаги диффузно разбросаны в грануляционной ткани не далеко от кровеносных сосудов (рис. 2е). Клеточные элементы фибробластического ряда представлены крупными слегка вытянутыми отростчатыми клетками, что свидетельствует об их функциональной активности.

У мышей третьей экспериментальной группы после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами рана покрыта тонким слоем бесструктурного струпа. Отпадение силиконового кольца происходило на $12,20 \pm 0,11$ день после операции (различия не достоверны по сравнению с контрольной группой). Однако эпидермис выглядит более дифференцированным, чем в предыдущих группах: присутствуют и развиты все слои, кроме блестящего и зернистого. Эпидермис образует выросты в подлежащую грануляционную ткань, являющиеся закладкой волос и

Макрофаги (M1 и M2 типов) представляют собой основные клетки, определяющие эффективность воспалительного процесса и переход к последующей фазе раневого процесса – образованию заместительной грануляционной ткани. В условиях острого воспаления происходит увеличение числа иммуносупрессорных клеток – альтернативно-активированных макрофагов и регуляторных Т-клеток, которые контролируют воспаление за счет быстрого и продуктивного устранения воспалительного стимула (синтеза противовоспалительных цитокинов TGF- β и IL-4, IL-10, IL-13) и предотвращают избыточное повреждение ткани цитотоксическими факторами, вырабатываемыми в ходе воспаления [13, 14]. Кроме того, тканевые макрофаги выделяют колониестимулирующий фактор (GM-CSF), влияющий на привлечение в область повреждения мультипотентных клеток, клеток-предшественников и фибробластов, которые обеспечивают следующую фазу раневого процесса – первичную репарацию путем образования грануляционной ткани [15]. Вместе с фибробластами макрофаги создают грануляционную ткань, предварительно фагоцитировав отработавшие нейтрофилы. Продуктами секреции макрофагов являются и факторы роста: VEGF, усиливающий ангиогенез, SDF-1, привлекающий стволовые клетки, PDGF, EGF и IGF-1 [16]. Введение различных видов фибробластов в первый день раневого процесса уменьшает присутствие макрофагов в грануляционной ткани по сравнению с контролем, что свидетельствует о более раннем вступлении раневого процесса в фазу пролиферации с образованием грануляционной ткани. Наиболее выражен противовоспалительный эффект после трансплантации аутофибробластов. Вместе с тем трансплантация ксеногенных фибробластов, заключенных в трех-

мерную конструкцию на основе коллагена первого типа – дермальный эквивалент, оказывает противовоспалительный эффект, сопоставимый с введением аутофибробластов. Различия в индексе фибробластов составляет всего 5 %.

Заключение. На 12-й день заживления экспериментальной ишемизированной раны гистологическое строение биоптата после обкалывания раны ауто- и ксеногенными фибробластами на ростовой среде DMEM F₁₂ и после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами отличаются от контроля уровнем развития эпидермиса и статистически достоверным снижением индекса макрофагов, свидетельствующих о сокращении сроков воспаления и более раннем и активном образовании грануляционной ткани по сравнению с контролем. Статистически достоверно наибольшее влияние на эпителизацию раны и снижение индекса фибробластов оказывают аутофибробласты.

Финансирование: Работа поддержана проектом «Сеть академической мобильности «РНИЭМ»» ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» и выполнена с использованием инфраструктуры НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД» (г. Москва).

Информированное согласие: Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», а также эксперименты проводили со следованием всем принципам гуманности, содержащимся в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), и в соответствии с Правилами выполнения работ с привлечением экспериментальных животных.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/ References

- Одинцова И. А., Данилов Р. К., Гололобов В. Г., Хилова Ю. К., Русакова С. Е. [и др.]. Особенности регенерационного гистогенеза при заживлении кожно-мышечных ран и костных переломов. *Морфология*. 2016;149(3):153-154. [Odincova I. A., Danilov R. K., Gololobov V. G., Hilova Yu. K., Rusakova S. Ye. [et al.]. Features of regenerative histogenesis in the healing of cutaneous and muscular wounds and bone fractures. *Morfologiya. – Morphology*. 2016;149(3):153-154. (In Russ.)].
- Федоров Д. Н., Ивашкин А. Н., Васильев А. В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно незаживающих ранах. *Архив патологии*. 2002;(1):8-11. [Fedorov D. N., Ivashkin A. N., Vasilev A. V. Morphological and immunohistochemical characteristics of reparative processes in long-term non-healing wounds. *Arhiv patologii. – Archive of pathology*. 2002;(1):8-11. (In Russ.)].
- Алексеева Н. Т., Глухов А. А., Остроушко А. П. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012;5(3):601-608. [Alekseeva N. T., Gluhov A. A., Ostroushko A. P. The role of fibroblastic differential in the process of wound healing. *Vestnik jeksperimentalnoj i klinicheskoj hirurgii. – Journal of experimental and clinical surgery*. 2012;5(3):601-608. (In Russ.)].
- Глухов А. А., Аралова М. В. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. *Новости хирургии*. 2015;23(6):673-79. [Gluhov A. A., Aralova M. V. Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of stimulation of the wound process. *Novosti hirurgii. – Surgery news*. 2015;23(6):673-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.673>
- Одинцова И. А., Данилов Р. К., Гололобов В. Г., Хилова Ю. К., Русакова С. Е. [и др.]. Раневой гистогенез: гистологическая организация и оптимизация процесса. *Морфология*. 2014;145(3):147a. [Odincova I. A., Danilov R. K., Gololobov V. G., Hilova Yu. K.,

- Rusakova S. Ye. [et al.]. Wound histogenesis: histological organization and process optimization. *Morfologiya. – Morphology*. 2014;145(3):147a. (In Russ.)].
- Singer N. G., Caplan A. I. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Annual Review of Pathology*. 2011;6:457-478. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-0110-130230>
- Shaw T. J., Martin P. J. Wound repair at a glance. *Journal of Cell Science*. 2009;122(Pt 18):3209-13. <https://doi.org/10.1242/jcs.031187>
- Мелешина А. В., Быстрова А. С., Роговая О. С., Воротеяк Е. А. Тканеинженерные конструкторы кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017;9(1):198-218. [Meleskina A. V., Bystrova A. S., Rogovaya O. S., Vorotelyak E. A. Tissue engineering skin constructs and the use of stem cells to create skin equivalents (review). *Sovremennye tehnologii v medicine. – Modern technologies in medicine*. 2017;9(1):198-218. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.24>
- Шаповалова Е. Ю., Морозова М. Н., Барановский Ю. Г., Бойко Т. А., Барановский А. Г. Сравнительная характеристика волокнистого состава рубца после введения ауто- и гетерофибробластов в рану у мышей. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(3):100-104. [Shapovalova Ye. Yu., Morozova M. N., Baranovskiy Yu. G., Boyko T. A., Baranovskiy A. G. Comparative characteristics of the fibrous composition of the rumen after the introduction of auto- and heterofibroblasts into the wound in mice. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. – The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium»*. 2017;19(3):100-104. (In Russ.)].
- Барановский Ю. Г., Ильченко Ф. Н., Шаповалова Е. Ю. Способ моделирования трофической язвы у лабораторных мышей в опытной модели. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2016;1(2):259-261. [Baranovskiy Yu. G., Ilchenko F. N., Shapovalova E. Yu. Method for modeling trophic ulcers in laboratory mice in the experimental model. *Vestnik neotlozhnoj i*

- vosstanovit'noj hirurgii. – *Bulletin of urgent and recovery surgery*. 2016;1(2):259-61. (In Russ.).
11. Андреев Д. Ю., Абрамова Н. В., Блинова М. И., Пинаев Г. П. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2013;172(1):104-107. [Andreev D. Yu., Abramova N. V., Blinova M. I., Pinaev G. P. Effectiveness of cutaneous plastics and dermal equivalent in the treatment of extensive ulcers of the tibia of mixed origin. *Vestnik hirurgii imeni I. I. Grekova. – Bulletin of Surgery I. I. Grekov*. 2013;172(1):104-107. (In Russ.).]
 12. Singer A. J., Clark R. A. N. Cutaneous wound healing. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):738-746. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>
 13. Barron L., Wynn T. A. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 response and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages. *American Journal of Physiology*. 2011;300(5):G723-728. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00414.2010>
 14. Beanes S. R., Dang C., Soo C. Skin repair and scar formation: the central role of TGF-beta. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2003;5(8):1-22. <https://doi.org/10.1017/S1462399403005817>
 15. Shapovalova E. Yu., Boyko T. A., Baranovskiy Yu. G., Morozova M. N., Barsukov N. P. [et al.]. Effects of fibroblast transplantation on the content of macrophages and the morphology of regenerating ischemic cutaneous wounds. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(4):302-306. [https://doi.org/10.21103/Article7\(4\)_OA6](https://doi.org/10.21103/Article7(4)_OA6)
 16. Eckes B., Nischt R., Krieg T. Cell-matrix interactions in dermal repair and scarring. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010;3:4. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-3-4>

Сведения об авторах:

Шапалова Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии; тел.: 89787657196; e-mail: Shapovalova_L@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2544-7696>

Демяшкин Григорий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А. И. Струкова; тел.: 89262755302; e-mail: dr.dga@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Бойко Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии; тел.: 89787198488; e-mail: tatyana_boyko_5@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9627-4051>

Барановский Юрий Геннадиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии № 2; тел.: 89787196605; e-mail: baranovskiy_yura@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7044-1122>

Морозова Марина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры стоматологии и ортодонтии; тел.: 89787417438; e-mail: mmr58@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0523-292X>

Барановский Алексей Геннадиевич, аспирант; тел.: 89787454483; e-mail: baranovskiy_alexey@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6995-3975>

Агеева Елизавета Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологии; тел.: 89785065501; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3770-2965>

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.717.3:021.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14029>

ISSN – 2073-8137

ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В РАЗЛИЧНЫЕ СТАДИИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА В УСЛОВИЯХ ЛЕКАРСТВЕННОГО УЛЬТРАФОНОФОРЕЗА

Е. В. Щетинин, С. В. Сирак, Г. Г. Петросян, З. М. Кочкарова,
А. А. Андреев, Я. Н. Гарус, М. Г. Перикова

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

ESTIMATION OF MECHANISMS OF BONE TISSUE MINERALIZATION IN DIFFERENT STAGES OF REPARATIVE OSTEOGENESIS IN THE CONDITIONS OF ULTRAFONOPHORESIS

Shchetinin E. V., Sirak S. V., Petrosyan G. G., Kochkarova Z. M.,
Andreev A. A., Garus Ya. N., Perikova M. G.

Stavropol State Medical University, Russia

Представлены результаты исследования минерализации костного регенерата на различных стадиях репаративного остеогенеза в условиях стимуляции ультрафонофорезом с гиалуроновой кислотой. На 48 годовалых кроликах установлено, что ультрафонофорез с гиалуроновой кислотой оказывает благоприятное действие на процесс минерализации кости при заживлении перелома нижней челюсти. Механизм такого лечебного действия заключается в торможении протеолитических процессов в костной ткани, включая гидролитический распад коллагена, являю-