

^{1,2}Чекмарева И.А., ²Атякшин Д.А., ²Эмаимо Д.А., ^{1,3}Паклина О.В.
**СЕКРЕТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССЕ
ФИБРИЛЛОГЕНЕЗА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В
ГНОЙНЫХ РАНАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения РФ,
г. Москва, Российская Федерация.

²Научно-образовательный ресурсный центр иммунофенотипирования, цифрового
пространственного профилирования и ультраструктурного анализа инновационных
технологий, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»,
г. Москва, Российская Федерация

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы», г.Москва, Российская Федерация

Аннотация. Секреторные механизмы тучных клеток (ТК) в процессе заживления гнойных ран во II и III фазах раневого процесса изучены недостаточно. Целью данного исследования было определение секреторных механизмов ТК на стадии фибриллогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса в гнойных ранах. Структурно-функциональные изменения ТК в процессе заживления соответствуют фазе раневого процесса и определяют ее течение. В фазе пролиферации отмечали максимальное количество ТК в единицу площади ткани раны и максимальный индекс дегрануляции. В фазе ремоделирования грануляционной ткани количество и функциональная активность ТК резко снижались, что способствовало завершению процесса заживления. Постепенная дегрануляция ТК, при которой происходит селективное выделение медиаторов, содержащихся в гранулах, была характерной в фазе пролиферации и ремоделирования раны, что являлось основой для формирования нормотрофического рубца.

Ключевые слова: тучные клетки, гнойная рана, ультраструктура, фибриллогенез, репаративный процесс.

Chekmareva I.A., Atyakshin D.A., Emaimo J. A., Paklina O.V.
**AN EXPERIMENTAL STUDY OF MAST CELL SECRETORY MECHANISMS
IN FIBRILLOGENESIS AND REMODELING PROCESSES
OF THE EXTRACELLULAR MATRIX IN PURULENT WOUNDS.**

Abstract. The secretory mechanisms of mast cells (MC) in the II and III phases of purulent wound healing processes have not been sufficiently studied. The aim of this study was to determine the secretory mechanisms of mast cells at the fibrillogenesis and remodeling stages of the extracellular matrix in purulent wounds. Structural and functional changes in mast cells during the healing process correspond to the phase of the wound process and determine its course. In the proliferation phase, the maximum number of mast cells per unit area of wound tissue and the maximum degranulation index were noted. In the granulation tissue remodeling phase, the number and functional activity of mast cells sharply decreased, which contributed to the completion of the healing process. Gradual degranulation of mast cells, during which mediators contained in the granules were selectively released, was characteristic of the proliferation and wound remodeling phase, serving as the basis for the formation of a normotrophic scar.

Key words: mast cells, purulent wound, ultrastructure, fibrillogenesis, reparative process.

Актуальность. ТК играют важную роль в репарации тканей. Участие ТК в I фазе раневого процесса хорошо изучено. Роль ТК во II и III фазах заживления требует уточнений. Во II фазе раневого процесса секреция ТК биологически активных веществ в межклеточный матрикс имеет решающее

значение для синтеза и организации коллагеновых фибрилл, необходимых для структурной целостности кожи (фибриллогенез). В III фазе раневого процесса, а именно фазе ремоделирования внеклеточного матрикса, ТК также принимают активное участие [1,2]. В гнойной ране в различные фазы репаративного процесса происходят постоянные циклические изменения в ТК, такие как образование гранул, созревание и секреция, с последующей регрануляцией. Известно несколько секреторных механизмов ТК: пейсмейкерная дегрануляция, экзоцитоз, смешанный экзоцитоз, «kiss and run» дегрануляция, трансгрануляция, образование экзосом, автономных секреторных гранул или макровезикул. Доминирующие механизмы секреции на стадии фибриллогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса требуют уточнения.

Цель исследования. Определение секреторных механизмов ТК на стадии фибриллогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса в гнойных ранах.

Материал и методы исследования. Экспериментальное исследование *in vivo* было выполнено на 20 белых крысах-самцах линии Wistar, массой $180,0 \pm 20,0$ г., которым в области спинки моделировали инфицированную рану. На 3 сутки после формирования гнойной раны в рану закладывали салфетку, смоченную антисептиком (0,1% р-р полигексанида). Забор биоптатов для электронно-микроскопического исследования осуществляли на 7 и 12 сутки наблюдения.

Результаты. На 7 сутки – в фазе пролиферации, роста и созревания грануляционной ткани (II фаза раневого процесса) - среднее количество ТК составило $80,65 \pm 12,25$ в 1 мм^2 . Индекс дегрануляции ТК составил 80,1%. На 12 сутки - в фазе ремоделирования грануляционной ткани (III фаза) – достоверно уменьшается ($p < 0,05$) количество ТК ($48,39 \pm 9,35$) и индекс дегрануляции (57,1). Изменение численности популяции ТК следует рассматривать как составную часть компенсаторно-приспособительной реакции на повреждение.

II фаза раневого процесса является фазой активного фибриллогенеза. Отмечали как прямые контакты ТК с фибробластами, так и контакты секретома ТК с фибробластами. Секретируемые при дегрануляции ТК профиброзные вещества (гистамин, ренин (ANG II) действуют на резидентные рецепторы фибробластов, которые активируют путь синтеза коллагена.

При ультраструктурном исследовании на 7 сутки цельногранулярная секреция отмечалась в единичных клетках. В основном было постепенное выделение содержимого гранул посредством экзоцитоза в межклеточный матрикс. Данный способ секреции получил название «Kiss and Run», он обеспечивает частичное многократное выделение секрета из секреторной гранулы.

На 12 сутки в области раневого дефекта отмечали созревание волокнистой стромы и реорганизацию архитектоники коллагеновых волокон без определенной ориентации на параллельное расположение относительно

поверхности раны, что соответствовало III фазе раневого процесса. Количество фибробластов и кровеносных сосудов уменьшается, превалирует волокнистый компонент. Функциональная активность ТК уменьшается – количество клеток и индекс дегрануляции уменьшается. При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов отмечали только ТК с ультраструктурными признаками постепенной дегрануляции («Kiss and Run»).

Заключение. Структурно-функциональные изменения ТК в процессе заживления соответствуют фазе раневого процесса и определяют ее течение. В фазе пролиферации отмечали максимальное количество ТК в единицу площади ткани раны и максимальный индекс дегрануляции. В фазе ремоделирования грануляционной ткани количество и функциональная активность ТК резко снижалась, что способствовало завершению процесса заживления и формированию нормотрофического рубца. Считаем, что именно баланс секреторной активности ТК имеет решающее значение для регенерации тканей.

Литература

1. Bacci, S. Fine Regulation during Wound Healing by Mast Cells, a Physiological Role Not Yet Clarified /// Int. J. Mol. Sci. – 2022. – №23. – P. 1820. [CrossRef];
2. Atiakshin, D., Soboleva, M., Nikityuk, D., Alexeeva, N., Klochkova, S., Kostin, A.; Shishkina, V.; Buchwalow, I.; Tiemann, M. Mast Cells in Regeneration of the Skin in Burn Wound with Special Emphasis on Molecular Hydrogen Effect / D. Atiakshin, M. Soboleva, D. Nikityuk, N. Alexeeva, S. Klochkova, A. Kostin, V. Shishkina, I. Buchwalow, M. Tiemann // Pharmaceuticals. – 2023. – № 16. – P. 348. <https://doi.org/10.3390/ph16030348>.