

К вопросу о роли тучных клеток в процессе заживления ран

Н.Т.АЛЕКСЕЕВА, А.А.ГЛУХОВ

The role of mast cells in wound healing

N.T.ALEXEEVA, A.A.GLUKHOV

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Морфологические аспекты участия различных клеток в восстановлении целостности тканей при раневом процессе продолжают оставаться в центре внимания, так как для определения структурных изменений при заживлении имеет большое значение степень вовлечения в данный процесс составляющих клеточного компонента, а изучение механизмов заживления с целью управления этим процессом является одной из важнейших проблем теоретической и клинической медицины.

Заживление раны включает в себя три фазы [22]: I – фаза воспаления; II – фаза регенерации; III – фаза реорганизации рубца. Идентичные признаки раневого процесса представлены в классификации В.В. Серова и А.Б. Шехтера [30]: I – фаза травматического воспаления; II – фаза пролиферации, или регенерации, включающая образование грануляционной ткани и регенерацию эпителия; III – фаза формирования, созревания и перестройки рубца. Морфологически выделяют три фазы клеточных реакций, в зависимости от преобладания отдельных видов клеток: лейкоцитарную, макрофагальную и фибробластическую [11, 24, 30]. Эти фазы не имеют резких границ, определяется постепенный переход одной в другую; характеризуются особенностями реакций со стороны всех составляющих клеточного компонента. Одну из очень важных ролей в восстановительных процессах играют тучные клетки, внося свои коррективы на протяжении всех сроков заживления, поэтому представляется интересным объективизировать позицию тучных клеток с точки зрения реактивных изменений и регенераторных процессов в ране.

Известно, что для раневого процесса характерны сложные межклеточные взаимоотношения, которые определяются разнообразием и степенью дифференцировки клеток [10, 18]. Для регенерации раны характерен самый сложный клеточный состав, который может служить прогностическим критерием оценки процесса заживления; особое место в этом процессе занимают тучные клетки. Эти клетки являются регуляторами не только сосудистых реакций в зоне травмы, но и иммунологических, защитных и репаративных процессов в ране [13]. Тучные клетки, или тканевые базофилы – это полифункциональные клетки, обнаруженные почти во всех органах [7, 66]; их не находят в аваскулярных тканях, таких как минерализованная кость, хрящ, роговица. Для тучных клеток характерно избирательное накопление в

тканях, где есть контакт с инородными агентами (кожа, слизистые оболочки). Это указывает на тот факт, что данные клетки одними из первых инициируют защитные механизмы. Морфологическими исследованиями, на протяжении более чем векового периода, установлены две основные функции тучных клеток:

1. Синтез, накопление и выделение биологически активных веществ (сульфатированных протеогликанов, различных медиаторов, включая гистамин, гепарин, цитокинины), влияющих на регуляцию местного гомеостаза путем контроля микроциркуляторного русла.
2. Пластическая функция, обеспечивающая нормальную структуру соединительной ткани за счет образования межклеточного вещества [37].

Происхождение тучных клеток является спорным вопросом. Считают, что они могут образовываться в результате дифференцировки ретикулярных, адвентициальных клеток, фибробластов, лимфоцитов. В раневой поверхности предшественником тучных клеток является макрофаг [6]. Существует мнение, что тучные клетки развиваются из стволовых клеток, но полностью созревают после выхода из костного мозга, распространяясь как клетки предшественники [57]. Полное созревание происходит в разнообразных периферических тканях, где они приобретают фенотипические отличия [52, 67]. Местная дифференцировка и созревание этих клеток регулируются факторами, которые секретируются фибробластами, клетками эндотелия, где вырабатываются цитокинины, участвующие в развитии тучных клеток [44]. Недифференцированные клетки-предшественники развиваются в зрелые формы тучных клеток под действием адекватных воспалительных стимулов [58]. Указывая на гетерогенность тучных клеток [4], подчеркивается, что фибробласты, эндотелиоциты и кератиноциты вырабатывают факторы, способствующие привлечению тучных клеток в определенные участки в физиологических условиях и при патологии. Установлено развитие тучных клеток из агранулярных предшественников под стимулирующим влиянием фибробластов [49], но для полного эффекта необходимы непосредственные контакты между этими клетками.

В цитоплазме тучных клеток образуются биологически активные вещества – гепарин, гистамин, серотонин, которые накапливаются в метакроматических

гранулах и выделяются при дегрануляции. Данным клеткам свойственен мерокриновый тип секреции, так как выделение биологически активных веществ не ведет к их гибели, а стимулирует перестройку ядра и цитоплазмы. Согласно электронно-микроскопическим исследованиям, процесс дегрануляции начинается с появления вокруг гранул мелких просветлений – вакуолей, которые продвигают гранулы к оболочке клеток. После разрыва оболочки гранулы выталкиваются за пределы клетки, затем гиперплазируется пластинчатый аппарат, шероховатый эндоплазматический ретикулум [9, 64], что указывает на начало очередного секреторного цикла. Установлены два типа выделения содержимого из гранул тучных клеток: 1) экзоцитоз или, так называемая, «анафилактическая дегрануляция»; 2) «частичная дегрануляция» [45, 47]. Экзоцитоз характеризуется быстрой и массивной секрецией. Ключевая роль в выделении гистамина отводится ионам Ca^{2+} . Также установлено, что УФ-излучение вызывает целый спектр биологических реакций, важной составляющей которых является секреция этого биологически активного вещества из тучных клеток [8]. Для «частичной дегрануляции» свойственно медленное выделение гранул «по частям» – такая дегрануляция характерна для хронического процесса или опухоли.

Кроме гепарина, гистамина и серотонина в гранулах тучных клеток определяется высокая активность фермента энергетического синтеза – АТФ-азы, а в цитоплазме выявляются кислая и щелочная фосфатазы, протеазы. Все это свидетельствует о том, что данные клетки характеризуются высоким уровнем синтетических процессов. В процессе регенерации особое место занимают нейтральные протеазы: триптаза и химаза. Триптаза увеличивает сосудистую проницаемость микроциркуляторного русла, обладая однонаправленным действием с гистамином, расщепляет фибриноген [5]. В гранулах тучных клеток химаза и триптаза связаны с гепарином, выделяются в межклеточное пространство в комплексе с ним [71].

Кроме указанных медиаторов и ферментов, тучные клетки секреторируют ряд биологически важных веществ, определяющих течение процессов заживления кожи, например, они вырабатывают эндотелин-1, влияя на пролиферацию фибробластов.

Гистамин является мощным сильнодействующим вазоактивным веществом, приводящим к расширению сосудов, увеличению проницаемости сосудистой стенки, особенно посткапиллярных венул, стимулирует фагоцитоз, ускоряет капиллярный кровоток. Эту реакцию И.И. Мечников (1891) расценил как защитную, обеспечивающую доступ лейкоцитов и других иммунокомпетентных клеток в очаг поражения. [29]. Кроме того, гистамин стимулирует синтетическую активность меланоцитов, с чем и связана часто возникающая посттравматическая пигментация. Одним из ключевых моментов ранозаживления является стимуляция гистамином митоза клеток эпидермиса. Существует мнение [73], что увеличение гистамина при травме и увеличе-

ние индекса дегрануляции тучных клеток в ране может рассматриваться как хороший прогностический признак. Гепарин является антагонистом гистамина, уменьшает проницаемость межклеточного вещества, снижает клеточный метаболизм, на его влиянии основаны инактивация ферментов и антитоксическое действие [36].

По современным представлениям [19] тучные клетки принимают активное участие в системе гемостаза, в которой определенную роль играет гепарин. Данная система оказывает определяющее влияние на процесс заживления ран. В значительной степени активность гормонов и других веществ стабилизируется и регулируется при образовании комплексов с гепарином, который играет роль матрицы, где разворачиваются многие внеклеточные реакции, направленность которых придает гепарин в зависимости от физиологической ситуации. Эта роль гепарина объясняет множество эффектов его действия, выходящих далеко за пределы системы свертывания крови.

Благодаря выделению большого количества медиаторов, тучные клетки оказывают модулирующее влияние на лейкоцитарную реакцию при фазе воспаления в раневом процессе [17]. Полученные результаты показывают, что гистамин, влияя через H2-рецепторы, сдерживает приток нейтрофилов в очаги их функциональной активности. Действуя через H1-рецепторы, гистамин, а также серотонин, стимулируют накопление нейтрофилов. Гистамин через H1-рецепторы, а также серотонин и гепарин, усиливают накопление в очаге моноцитов. Через H2-рецепторы гистамин оказывает противоположный эффект. Гистамин, через H2-рецепторы, и гепарин снижают функциональную активность нейтрофилов крови, оказывая эффект на H1-рецепторы.

Тучные клетки имеют органичные особенности структуры [20], что определяет систему тучных клеток в качестве местных регуляторов. Выделяя биологически активные вещества, они могут функционировать в качестве местной и относительно автономной регуляторной системы, играющей важную роль в жизнедеятельности органов. Выделяют 2 вида тучных клеток – мукозные и соединительнотканые, имеющие структурно-функциональные особенности. Первые располагаются в собственной пластинке слизистой кишечника и называются атипичными, или слизистыми, клетками, вторые – типичными, или соединительноткаными клетками [51, 60, 74]. Иммуноцитохимически установлено, что у человека гепарин выявляется в тучных клетках всех типов, у крысы – только в соединительнотканном [43]. Установлена прямая зависимость между количеством тучных клеток и содержанием этих веществ в органах [5]. Антагонизм этих веществ лежит в основе функциональной двойственности тучных клеток, т.е. способности оказывать на одни и те же процессы как стимулирующее, так и угнетающее влияние.

Тучные клетки связаны с постсвертывающими эффектами, а процесс заживления реализуется через взаимодействие различных ферментов с клетками разных типов. Механизмы этого взаимодействия изучены

мало. Работами Б.А.Умарова и соавт. установлено, что тромбин и агонист его рецепторов TRAP-6 увеличивают секрецию гепарина из тучных клеток подкожной клетчатки крыс, что выражается в уменьшении индекса насыщения тучных клеток гепарином и увеличении индексов дегрануляции и гранулолиза. В экспериментах *in vitro* установлено, что TRAP-6 вызывает дозозависимое высвобождение β -гексозаминидазы из перитонеальных тучных клеток крыс. Активизация TRAP-6 приводит к высвобождению из них гепарина, что ведет к ингибированию амидазной активности тромбина. Гепарин тучных клеток имеет низкую антикоагулянтную активность. Эти результаты, вместе с полученными ранее [34], свидетельствуют о том, что тромбин служит неиммунным активатором тучных клеток, способным, подобно регуляторным пептидам, стимулировать выделение медиаторов воспаления из тучных клеток. Вместе с тем, действие тромбина на тучные клетки опосредовано его связыванием с PAR-1, о чем свидетельствует активация тучных клеток не только тромбином, но и TRAP-6.

В формировании адаптивных реакций на стресс большое значение имеют процессы, защищающие организм от возможного тромбообразования. В первую очередь, к ним относится выброс в кровотока антикоагулянта прямого действия – гепарина. Установлен факт усиления высвобождения гепарина из тучных клеток и возрастания антикоагулянтных свойств крови при стрессорных воздействиях [21]. Активация тучных клеток при стрессе происходит за счет адреналина. В дальнейшем было выявлено, что в стрессорной ситуации активация секреции гепарина осуществляется и за счет влияния адренокортикотропного гормона. Стимулирующее действие катехоламинов и адренокортикотропного гормона на выброс гепарина из тучных клеток не суммируется. В физиологических условиях существует предельно возможная степень опустошения тучных клеток гепарином [35].

В настоящее время накопились данные, свидетельствующие о том, что тучные клетки не только играют важнейшую роль в регуляции физиологических функций организма, но также участвуют в его адаптации к действию экстремальных факторов. Это позволяет предположить, что ответ тучных клеток на стресс носит системный характер и наблюдается как в органах, определяющих развитие стресс-реакции (тимус, костный мозг, надпочечники, желудок, двенадцатиперстная кишка), так и в органах, не участвующих в ней (кожа). Реакция универсальна, проявляется в виде тотальной дегрануляции биологически активных веществ в сторону клетки-мишени. Секреция носит отчетливо выраженный регуляторный характер. В органах, формирующих стресс-реакцию, наряду с процессами дегрануляции существует процесс миграции, приводящий к перераспределению тучных клеток [1]. Впервые на участие тучных клеток в стрессовых реакциях обратил внимание основоположник учения об адаптационном синдроме Ганс Селье [69].

Тучные клетки активно вовлекаются в развитие адаптивного ответа на стрессорные воздействия различной природы. Изменение секреторной активности этих клеток при иммобилизационном стрессе имеет временную динамику и подчиняется механизмам активации гипоталамо-гипофизарной и симпато-адреналовой систем [35]. Исследования функционального состояния тучных клеток в подкожной клетчатке крыс в условиях психоэмоционального стресса [31] подтверждают мнение об изменении секреторной активности на таком фоне.

Данные ряда авторов указывают на то, что среди тканевых базофилов есть популяция, относящаяся к клеткам APUD-системы, которая играет важнейшую роль в регуляции адаптивных и регенераторных процессов [14-16].

Для мониторинга тучных клеток, ранней диагностики изменений в них и оценке их участия в восстановительных процессах дополнительную важную информацию несут фазовые изображения. Методом лазерной интерференционной микроскопии исследовали внутриклеточную динамику тучных клеток [3, 72]. Установлено, что существуют регуляторные изменения оптических свойств клеток, отражающие кооперативные процессы в примембранной и центральной областях клеток. Показано, что характерные частоты изменений показателя преломления могут служить маркерами специфических клеточных процессов. Авторами подчеркивается, что показатель преломления несет дополнительную ценную информацию о клетке. Органоиды имеют разные показатели преломления и лучи света, проходящие через различные клеточные участки, по-разному меняют фазу. В клетках происходит множество процессов, обладающих различными временными характеристиками и локализованных в разных участках клетки, при этом существует сложная система взаимодействия и взаимной регуляции процессов. Взаимодействие процессов приводит к их модуляции. Одновременное исследование нескольких клеточных процессов с последующим вейвлет-анализом позволяет понять их взаиморегуляцию. Учитывая, что в различные фазы раневого процесса тучные клетки изменяются не только количественно, но и качественно, что обусловлено активным экзоцитозом данных клеток, разные типы клеток имеют характерные частоты показателя преломления, поэтому данная методика является перспективным подходом к неинвазивным клеточным исследованиям и изучению взаимосвязи различных клеточных процессов при восстановлении кожи в ране.

Тучные клетки играют важную роль в механизмах развития восстановительных процессов в коже при раневом дефекте, что связано с выделением противовоспалительных медиаторов [65].

В литературе нашли отражение вопросы морфофункционального состояния тучных клеток в различные периоды раневого процесса. Определение гистоэнзимологических особенностей тучных клеток в коже позволило установить, что они активируются на очень

ранних стадиях заживления [63], на что указывают изменения ферментативной активности данных клеток при дегрануляции. Приводятся аргументированные данные [48] о том, что снижение тучных клеток в боковых стенках раны на ранних сроках связано с их массовой дегрануляцией и невозможностью визуализации при окраске толуидиновым-синим. Этим фактом метаболических превращений можно объяснить особенности участия тучных клеток в восстановительных процессах кожи, выражающиеся в снижении содержания этих клеток на начальном этапе заживления, с последующим увеличением [53, 56]: в первые сутки содержание тучных клеток в области раны снижается, к 3-5-м суткам увеличивается и достигает максимума к 7-8-м суткам, коррелирует с развитием грануляционной ткани. Увеличение индекса дегрануляции тучных клеток в ране может рассматриваться как хороший прогностический признак [41].

Тучные клетки играют основную роль в фазе острого воспаления, когда выделяются медиаторы воспаления раневого процесса, что согласуется с выводами в работе А.И. Струкова, 1972. Это подтверждается последующими исследованиями [28], в которых отмечается, что в первые сутки во время фазы воспаления число тканевых базофилов снижается из-за их массовой дегрануляции, приводящей к распаду. В результате дегрануляции высвобождается гистамин и серотонин, что обуславливает проявление сосудистых изменений. К 5-7-м суткам число тучных клеток восстанавливается, что характерно для нарастающих регенераторных проявлений. Увеличение количества тучных клеток авторы связывают с тем фактом, что они содержатся не только в стенке раны, но и в грануляционной ткани.

Анализ клеточного дифферона перинекротической области раны, после нанесения механической травмы с помощью установки для моделирования передачи большой кинетической энергии снаряда, показал, что в ранние сроки после травмы увеличивается содержание тучных клеток, но на 3-и сутки опыта доля тучных клеток снижается в 3,5 раза, что, по мнению автора [10] указывает на переход явлений воспаления к регенераторным процессам; на 6-е сутки относительная доля тучных клеток практически не меняется, на фоне увеличения клеток фибробластического ряда.

Раневой процесс характеризуется сложными взаимодействиями тучных клеток с другими клеточными составляющими. Так, воспалительная фаза характеризуется трансформацией моноцитов в макрофаги, с которыми тучные клетки стимулируют процессы ангиогенеза, определяющие формирование грануляционной ткани. При регенераторном процессе наблюдается мобилизация всех клеточных компонентов, в том числе и тучных клеток, которые обеспечивают стимулирующее влияние на процессы заживления [25].

Существует мнение, что расположенные периваскулярно тучные клетки человека способны к секреции коллагена, что связывают с участием данных клеток в процессах перестройки тканей [68]. Наиболее вероятно, что стимулирующее влияние тучных клеток на процес-

сы фиброза обусловлено не столько выработкой коллагена самими тучными клетками, сколько активацией ими функции фибробластов [5].

Тучные клетки играют важнейшую роль в формировании грануляционной ткани; количество этих клеток увеличивается при неангиогенезе. В физиологических условиях отмечалось увеличение содержания этих клеток в непосредственной близости от капилляров и лимфатических сосудов. Иммуногистохимически установлена роль триптазы и химазы тучных клеток в ангиогенезе. В частности, триптаза стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток [44]. Тучные клетки определяют течение фазы регенерации, так как выделяемые при дегрануляции вещества оказывают митогенное действие на эндотелиоциты и фибробласты; гистамин в определенных дозах стимулирует секрецию фибробластами коллагена, что является основополагающим моментом в заживлении. Существует мнение [55, 61, 62], Govannella, что блокирование дегрануляции тучных клеток замедляет заживление ран и уменьшает содержание коллагена. Некоторые авторы [38, 42] считают, что увеличение тучных клеток на поздних стадиях связано с накоплением биологически активных веществ. Нельзя не обращать внимание на утверждение исследователей [46, 75] о том, что увеличение связано с созревaniem молодых клеток, не участвующих в реакции на ранних сроках раневого процесса.

Для тучных клеток характерны сложнейшие межклеточные взаимоотношения, которые определяют направленность и выраженность различных фаз восстановительного процесса в коже.

Несмотря на то, что существует обширный материал, свидетельствующий об активном участии тучных клеток при восстановлении кожи в области раневого дефекта, некоторые авторы предполагают, что эти клетки не являются необходимыми для заживления небольших по объему поврежденных тканей ран [40, 59].

Интерес к изучению морфофункционального состояния тучных клеток в зоне рубца объясняется тем, что данные исследования позволяют проследить реакцию этих клеток в отдаленные сроки раневого процесса. В работах Р.У.Липшица и соавт. указано, что тучные клетки обнаруживаются в рубце. В отдаленные сроки восстановительного периода число тучных клеток в коже возрастает, повышается их функциональная активность, о чем свидетельствует накопление гистамина и серотонина не только в стенках раны, но и в отдаленной зоне. Такая реакция сопровождается усиленным образованием соединительной ткани и контракцией раны, что указывает на важную роль тучных клеток в ауторегуляторных механизмах заживления ран.

Состоятельность рубца определяется содержанием и состоянием соединительной ткани в условиях нормального функционирования, тучные клетки действуют как координаторы заживления ран, в то время, как гипердегрануляция тучных клеток приводит к изменению и нарушению пролиферативной динамики [39, 54].

Способность тучных клеток продуцировать цитокинины и факторы роста (фибропластический фактор роста, трансформирующий фактор роста, васкулярный эндотелиальный фактор роста) определяет не только процессы ангиогенеза в зоне повреждения, но и привлечение в зону формирующегося рубца фибробластов [50, 70].

Представляется интересным оценить не только реакцию тучных клеток в различные периоды раневого процесса, но и их морфофункциональное состояние вне зоны экспериментальной раны. Регулирующее действие тучных клеток осуществляется посредством обратной связи с клетками своего вида, другими клеточными компонентами соединительной ткани, микроциркуляторным руслом [30]. Установлено, что заживление кожной раны сопровождается выраженной реакцией тучных клеток вне очага повреждения. В динамике заживления отмечается увеличение количества тучных клеток, возрастает количество клеток с явлениями дегрануляции, что совпадает с резким уменьшением площади раны между 7 и 14-ми сутками в репаративной фазе раневого процесса [23]. Авторы придерживаются мнения, что увеличение количества тучных клеток, числа дегранулированных элементов, усиление их полиморфизма отражают общую реакцию организма на травму, направленную на поддержание нормальной жизнедеятельности организма в условиях гибели тучных клеток в области тканевого дефекта, на восстановление нарушенного гомеостаза. Эти данные коррелируют с обнаруженным при морфологическом исследовании увеличением количества соединительнотканых клеток в участках кожи, отдаленных от места нанесения раны. Проведенное исследование подчеркивает, что кожа реагирует на воздействие как целостная система, неотъемлемой частью которой является тучноклеточный аппарат. Так как раневой процесс протекает при измененной реактивности организма [22], представляются интересными результаты по изучению особенностей заживления кожной раны в условиях нормо- и гипотермии.

Исследование популяции тканевых базофилов в процессе заживления кожных ран при нанесении их в разных температурных условиях показало, что при нанесении раны в условиях нормотермии количество тучных клеток в коже вокруг раны, а затем и в грануляционной ткани существенно снижалось за счет разрушения,

но наблюдалось увеличение доли дегранулирующих клеток. В области рубца содержание тканевых базофилов было значительно пониженным. У животных, подвергнутых охлаждению, снижение количества тучных клеток в фазу воспаления было выражено значительно меньше, чем у контрольных животных. Лишь через 7 суток после моделирования раны количество клеток у животных, подвергнутых гипотермии было достоверно ниже, чем при нормотермии, но с 15-х суток раневого процесса в регенерате и в коже вокруг раны число клеток превышало уровень интактных животных. У животных, подвергнутых охлаждению, тканевые базофилы располагались вблизи новообразованных волосяных фолликулов. В качественном отношении, в указанные сроки раневого процесса отмечалось значительное увеличение количества дегранулирующих клеток [26-28]. По мнению автора, тучные клетки вырабатывают и секретируют вещества, которые обеспечивают реализацию эпидермисом морфогенетических потенциалов, присутствующих в раннем эмбриогенезе, но подавленных в постнатальном онтогенезе. Изучение динамики популяций тучных клеток в процессе заживления ран у крыс, подвергнутых совместному и одиночному воздействию гипобиотических факторов (гипотермия, голодание), показало повышение числа тучных клеток у животных, подвергнутых гипотермии на 10-е сутки после нанесения раны. У этих животных результатом заживления был регенерат кожного типа [25].

Таким образом, восстановительные реакции в течение раневого процесса показывают, что тучные клетки проходят сложнейшую внутреннюю морфофункциональную эволюцию, оказывая строго специфические координированные влияния на ход заживления. Процесс дегрануляции тучных клеток и последующая стимуляция неоангиогенеза могут рассматриваться как составная часть компенсаторно-приспособительной реакции тканей при раневом процессе. Полученная информация позволяет проводить корреляции между различными видами клеток, в зависимости от их участия в различных стадиях раневого процесса. Только глубокий структурно-функциональный анализ клеточных и внутриклеточных изменений среди всех компонентов поврежденной ткани позволяет понять механизмы восстановления, составляющие морфологический эквивалент региональной терапии.

Список литературы

1. Арташян О.С., Юшков Б.Г., Мухлынина Е.А. Изучение функциональной активности тучных клеток при иммобилизационном стрессе. Цитология. 2006; 48: 8: 665–668.
2. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы. Изд-во РАМН. 2009; 336 с.
3. Браже А.Р., Браже Н.А., Сосновцева О.В., Павлов А.Н., Мозекильде Э., Максимов Г.В. Исследование клеточной динамики с помощью интерференционной микроскопии с применением вейвлет-анализа. Компьютерные исследования и моделирование. 2009; 1: 1: 77–83.
4. Быков В.Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток. Морфология. 2000; 2: 117: 86-92.
5. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток. Морфология. 1999; 115: 2: 64–72.
6. Виноградов В.В., Воробьева Н.Ф. Тучные клетки. Новосибирск: Наука. 1972; 125.
7. Гавришева Н.А., Ткаченко С.Б. Тучные клетки сердца в норме и при патологии. Кардиология. 2003; 43: 6: 59–65.
8. Граевская Е.Э., Ахалая М.Я., Хан Енсу, Пархоменко И.М., Страховская М.Г., Гончаренко Е.Н. Влияние средневолнового ультрафиолетового излучения и красного света на дегрануляцию перитонеальных тучных клеток крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000; 129: 4: 423–425.

9. Гуцин И.С., Орлов С.М., Цзю Н.Л. О природе анафилактической реакции тучных клеток крыс. Патологическая физиология. 1974; 3: 27-32.
10. Данилов Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб: ВМедА им. С.М. Кирова. 2008; 380.
11. Елисеев В.Г. Соединительная ткань. М.: Медгиз. 1961; 416.
12. Ерохина И.Л., Мартынова М.Г., Моисеева О.М., Емельянова О.И. Активация тучных клеток при экспериментальном инфаркте миокарда у 3-недельных крысят. Цитология. 2006; 48: 8: 661-664.
13. Жукова О.В., Потекаев Н.Н., Стенько А.Г., Бурдина А.А. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2009; 3: 4: 4-9.
14. Зверьков Н.В., Виноградов В.А., Аруин Л.И. Тучные клетки и клетки, вырабатывающие эндорфины. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1985; 98: 11: 621-624.
15. Зверьков Н.В., Виноградов В.А., Смагин В.Г. Иммуноморфологические методы идентификации клеток APUD-системы органов пищеварения. Арх. пат. 1986; 48: 7: 85-88.
16. Кветной И.М., Яковлева Н.Д. Пептидергическая иннервация и APUD-система в норме и патологии. Арх. пат. 1987; 49: 5: 85-92.
17. Клименко Н.А., Пышинов Г.Ю. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993; 1: 29-30.
18. Клочков Н.Д. Гистон как элементарная морфофункциональная единица. Морфология. 1997; 5: 112: 87-88.
19. Кондашевская М.В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности. Вестник РАМН. 2010; 7: 35-43.
20. Коцюба А.Е., Черток В.М., Коцюба Е.П., Бабич Е.В. Особенности цитохимии тучных клеток в некоторых органах крысы. Цитология. 2008; 50: 12: 1023-1029.
21. Кудряшов Б.А., Шапиро Ф.Б., Ульянов А.М. Гормональная обусловленность начальных этапов клиренса гепарина при иммобилизационном стрессе у крыс. Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1982; 11: 1531-1536.
22. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина. 1981; 688.
23. Литишиц Р.У., Цераидис Г.С., Звягинцева Т.В. Морфофункциональное состояние тучных клеток кожи вне очага экспериментальной раны. Вестник дерматологии и венерологии. 1986; 6: 20-23.
24. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина. 1991; 272.
25. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология. Минск: БелМедКнига. 2006; 752.
26. Мяделец О.Д. Клеточные механизмы барьерно-защитных функций кожи и их нарушения при кожных заболеваниях. Витебск: Изд-во ВГМУ. 2000; 283.
27. Мяделец О.Д. Морфометрические изменения тканевых базофилов кожи и лимфоидных органов при общей глубокой гипотермии. Арх. пат. 1989; 5: 59-62.
28. Мяделец О.Д., Суханов А.Ф. Взаимодействие тканевых базофилов и макрофагов в коже и лимфоузле крыс при воздействии общей глубокой гипотермии. Кробиология. 1990; 4: 19-22.
29. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб. 2007; 224.
30. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. Функциональная морфология и общая патология. М.: Медицина. 1981; 312 с.
31. Смирнова Е.А., Умарова Б.А., Копылова Г.Н., Гончарова Е.Л. Влияние холецистокинина-4 на секреторную активность тучных клеток крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003; 135: 1: 17-20.
32. Струков А.И. Некоторые современные аспекты учения о воспалении. Материалы 24-го Международного конгресса хирургов. 1972; 40-50.
33. Умарова Б.А., Дугина Т.Н., Шестакова Е.В., Глаза Э., Струкова С.М. Активация тучных клеток крысы при стимуляции рецептора активируемого протеазой (PAR-1). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000; 29: 4: 370-373.
34. Умарова Б.А., Хлгатын С.В., Струкова С.М. Стимуляция а-тромбином секреции гепарина перитонеальными тучными клетками крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1989; 2: 131-133.
35. Шапиро Ф.Б., Умарова Б.А., Струкова С.М. Роль адренокортикотропного гормона в активации секреции гепарина тучными клетками при стрессовых воздействиях. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995; 10: 349-351.
36. Юрина А.А., Радостина Т.В. Тучные клетки и их роль в организме. М.: Изд-во РУДН. 1977; 74 с.
37. Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. Москва. 1990; 322 с.
38. Abd-El-Aleem SA., Morgan C., Ferguson MW., McCollum CN., Ireland GW. Spatial distribution of mast cell in chronic venous leg ulcers. Eur. J. Histochem. 2005; 49: 3: 265-272.
39. Artuc M., Hermes B., Steckelings U.M., Grützkau A., Henz B.M. Mast cell and their mediators in cutaneous wound healing-active participants or innocent bystanders? Exp. Dermatol., 1999; 8: 1: 1-16.
40. Bairy K.L., Rao C.M., Ramesh K.V., Kulkarni D.R. Effect of histamine on wound healing. Indian J. Physiol. Pharmacol. 1991; 35: 3: 180-182.
41. Berg S., Ditt J., Friedrick D., Bonte W. Möglichkeiten der biochemischen Wundaltersbestimmung. Dtsch Z Yes Yerichtl. Med. 1962; 63: 183-198.
42. Claman H.N., Choi K.L., Sujansky W., Vatter A.E. Mast cell «disappearance» in chronic murine graft-vs-host disease (GVHD) – ultrastructural demonstration of «phantom mast cell». J. Immunol. 1986; 137: 6: 2009-2013.
43. Craig S.S., Irani A.M., Metcalfe D.D., Schwartz L.B. Ultrastructural localization of heparin to human mast cell of the MCTC and MTC types by labeling with antithrombin illgold. Lab. Invest. 1993; 69: 552-561.
44. Crivellato E., Beltrami C.A., Mallardi F., Ribatti D. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? Histol. Histopatol. 2004; 19: 259-270.
45. Crivellato E., Nico B., Mallardi F., Beltrami CA., Ribatti D. Piecemeal Degranulation as a General Secretary Mechanism? The Anatomical Record. 2003; 274: A: 778-784.
46. Crivellato E., Nico B., Vacca A., Ribatti D. Ultrastructural analysis of mast cell recovery after secretion by piecemeal degranulation in B-cell non-Hodgkins lymphoma. Leuk. Lymphoma. 2003; 44: 3: 517-521.
47. Dvorak A.M. Basophil and Mast cell degranulation and recovery. Blood Cell Biochemistry. Harris J.R. (ed.). N.Y.: Plenum Press. 1991; 4: 340-377.

48. Dvorak A.M., Kissel S. Granule changes of human skin mast cells characteristic of piecemeal degranulation and associated with recovery during wound healing in situ. *J. Leukocyte Biol.* 1991; 49: 2: 197–210.
49. Dvorak A.M., Mitsu H., Ishizaka T. Stimulation of partial development of human mast cells by supernatant fluid from mouse fibroblast cultures. *Clin. Exp. Allergy.* 1994; 24: 649–659.
50. Entman M.L., Youker K.A., Frangogiannis N., Lakshminarayanan V., Nossuli T., Evans A., Kurrelmeyer K., Mann D.L., Smith C.W. Is inflammation good for the ischemic heart—perspectives beyond the ordinary. *Z. Kardiol.* 2000; 89: IX/82–IX/87.
51. Galli S.J. Mast cells and basophils. *Curr. Opin. Hematol.* 2000; 7: 32–39.
52. Galli S.J. New insight into «the riddle of mast cell»: microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab. Invest.* 1990; 62: 5–33.
53. Galli S.J., Arizono N., Murakami T., Dvorak A.M., Fox J.G. Development of large numbers of mast cells at sites of idiopathic chronic dermatitis in genetically mast cell-deficient WBB6FL-W/Wv mice. *Blood.* 1987; 69: 6: 1661–1666.
54. Gootwald T., Coerper S., Schaffer M., Koveker G., Stead R.H. The mast cells-nerve axis in wound healing; a hypothesis. *Wound Repair Regen.*, 1998; 6: 1: 8–20.
55. Govannella A., Manara G.L. Topical basic treatment for complicated skin wounds in dogs and cats: seven case reports. Proceedings of the Veterinary Wound Healing Association 5th congress. Hannover, Germany. 2001; 10–12.
56. Grimbaldston M.A., Green A., Darlington S., et al. Susceptibility to basal cell carcinoma is associated with high dermal mast cell prevalence in non-sun-exposed skin for Australian populations. *Photochem. Photobiol.* 2003; 6: 78: 633–639.
57. Gurish M.F., Austen K.F. The diverse role of mast cells. *J. Exp. Med.* 2001; 194: 1–5.
58. Guy-Grand D., Dy M., Luffau G., Vassalli P. Gut mucosal mast cell. Origin, traffic and differentiation. *J. Exp. Med.* 1984; 160: 12–28.
59. Iba Y., Shibata A., Kato M., Masukawa T. Possible involvement of mast cell in collagen remodeling in the late phase of cutaneous wound healing in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2004; 4: 14: 1873–1880.
60. Kalia N., Bardhan K.D., Reed M.W., Jacob S., Brown N.J. Mast cell stabilization prevents ethanol-induced rat gastric mucosal injury: mechanisms of protection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15: 133–141.
61. Mantis P., Lloyd D.H., Pfeiffer D. et al. Assessment of the effect of an aliamide-containing topical gel by evaluation of the reduction of wound volume measured by high resolution ultrasound biomicroscopy. *Wounds.* 2007; 19: 5: 113–119.
62. Mantis P., Lloyd D.H., Pfeiffer D. et al. High-resolution ultrasonography of experimentally induced full-thickness canine skin wounds: Efficacy in imaging canine skin and comparison of 2 methods of measuring wound size. *Wounds.* 2005; 17: 5: 107–113.
63. Oehmichen M., Gronki T., Meissner C., Anlauf M., Schwark T. Mast cell reactivity at the margin of human skin wounds: An early cell marker of wound survival? *Forensic Science International.* 2009; 191: 1: 1–5.
64. Padawer J. The reaction of rat mast cells of polylysine. *The journal of cell biology.* 1970; 47: 352–372.
65. Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, mast cell, basophils and eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 486–494.
66. Puxeddu I., Piliponsky A.M., Bachelet I., Levi-Schaffer F. Mast cell in allergy and beyond. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35: 1601–1607.
67. Rodewald H.R., Dessing M., Dvorak A.M., Galli S.J. Identification of a committed precursor for the mast cell lineage. *Science.* 1996; 271: 818–822.
68. Ruger B., Dunbar P.R., Hasan Q., Sawada H., Kittelberger R., Greenhill N., Neale T.J. Human mast cell produce type VIII collagen in vivo. *Int. J. Exp. Pathol.* 1994; 75: 397–404.
69. Selye H. The mast cell. Butterworth Heinemann. Washington. 1966; 443.
70. Somasundaram P., Ren G., Nagan H., Kraemer D., Mendoza L., Michael L.H., Caughey G.H., Entman M.L., Frangogiannis N.G. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. *J. Pathol.* 2005; 205: 102–111.
71. Sommerhoff C.P., Ruoss S.J., Caughey G.H. Mast cell proteoglycans modulate the secretagogue, proteoglycanase and amidolytic activities of dog mast cell chymase. *J. Immunol.* 1992; 148: 2859–2866.
72. Sosnovtseva O.V., Pavlov N.N., Brazhe N.A., Brazhe A.R., Erokhova L.A., Maksimov G.V., Mosekilde E. Interference microscopy under double-wavelet analysis; a novel approach to studying cell dynamics. *Physical Review Letters.* 2005; 94: 218103-1-4.
73. Trautmann A., Toksoy A., Engelhardt E., Brocker E.B., Gillitzer R. Mast cell involvement in normal human skin wound healing: expression of monocyte chemoattractant protein-1 is correlated with recruitment of mast cell which synthesize interleukin-4 in vivo. *J. Pathol.* 2000; 190: 100–106.
74. Wasserman S.I. Mast cell biology. *J. All. Clin. Immunol.* 1990; 86: 590–593.
75. Xiang Z., Block M., Lofman C., Nilsson G. IgE-mediated mast cell degranulation and recovery monitored by time-lapse photography. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 1: 116–121.

Поступила 29.08.2011 г.

Информация об авторах

1. Алексеева Наталия Тимофеевна – к.м.н., доц. кафедры нормальной анатомии человека Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail: alexeevant@list.ru
2. Глухов Александр Анатольевич – д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей хирургии, директор НИИ хирургической инфекции Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail: surgery-v@ya.ru