

6. De Sio L., Milano G.M., Castellano A. et al. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. *Pediatr. Blood Cancer*. 2006; 47 (1): 30–36. DOI: 10.1002/pbc.20516.

7. Rubie H., Chisholm J., Defachelles A.S. et al. Société Française des Cancers de l'Enfant, United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study: Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Société Française des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5259–5264. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.1572.

8. Pegg A.E. Properties of mammalian O6-alkylguanine-DNA transferases. *Mutat. Res.* 1990; 233: 165–175. DOI: 10.1016/0027-5107(90)90160-6.

9. Ramalho-Carvalho J., Pires M., Lisboa S. et al. Altered Expression of MGMT in high-grade gliomas results from the combined effect of epigenetic and genetic aberrations. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58206. DOI: 10.1371/journal.pone.0058206.

10. Goellner E.M., Grimme B., Brown A.R. et al. Overcoming temozolomide resistance in glioblastoma via dual inhibition of NAD<sup>+</sup> biosynthesis and base excision repair. *Cancer Res.* 2011; 71 (6): 2308–2317. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3213.

11. Itahana K., Dimri G., Campisi J. Regulation of cellular senescence by p53. *Eur. J. Biochem.* 2001; 268: 2784–2791. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2001.02228.x.

12. Chin L., Meyerson M., The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic

characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008; 455: 1061–1068. DOI: 10.1038/nature07385.

13. Ingeborg M.M. van Leeuwen, Bhavya Rao, Marijke C.C. Sachweh, Lain S. An evaluation of small-molecule p53 activators as chemoprotectants ameliorating adverse effects of anticancer drugs in normal cells. *Cell Cycle*. 2012; 11 (9): 1851–1861. DOI: 10.4161/cc.20254.

14. Apontes P., Leontieva O.V., Demidenko Z.N. et al. Exploring long-term protection of normal human fibroblasts and epithelial cells from chemotherapy in cell culture. *Oncotarget*. 2011; 2: 222–233. DOI: 10.18632/oncotarget.248.

15. Carvajal D., Tovar C., Yang H. et al. Activation of p53 by Mdm2 antagonists can protect proliferating cells from mitotic inhibitors. *Cancer Res.* 2005; 65: 1918–1924. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3576.

16. Xiong Y., Hannon G.J., Zhang H. et al. p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. *Nature*. 1993; 366 (6456): 701–704. DOI: 10.1038/366701a0.

17. Tovar C., Rosinski J., Filipovic Z. et al. Small-molecule MDM2 antagonists reveal aberrant p53 signaling in cancer: Implications for therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103 (6): 1888–1893. DOI: 10.1073/pnas.0507493103.

18. Villalonga-Planells R., Coll-Mulet L., Martinez-Soler F. et al. Activation of p53 by nutlin-3a induces apoptosis and cellular senescence in human glioblastoma multiforme. *PLoS One*. 2011; 6 (4): e18588. DOI: 10.1371/journal.pone.0018588.

УДК 616-018: 612.683

© 2018 Шаповалова Е.Ю. и соавторы

## Морфологическая характеристика заживления ишемизированной экспериментальной раны после применения ауто- и гетерофибробластов и дермального эквивалента

Елена Юрьевна Шаповалова\*, Татьяна Анатольевна Бойко,  
Юрий Геннадиевич Барановский, Игорь Анатольевич Лугин

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный  
университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-053

**Цель.** Изучить морфологическое строение, коллагенообразование и ангиогенез в биоптатах новообразованного эпидермиса и дермы на 19-е сутки их восстановления в экспериментальной ишемизированной ране после введения ауто- и гетерофибробластов, а также после трансплантации дермального эквивалента с гетерофибробластами.

**Методы.** Исследование выполнено на 28 белых половозрелых мышцах линии C57/Bl в возрасте до 1 года. Вокруг и в дно хирургической экспериментальной кожной раны в лопаточной области вводили 0,4 мл взвеси фибробластов и дермальный эквивалент в количестве 1,33 млн клеток. Биоптат заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином и по Вейгерту–Ван-Гизону.

**Результаты.** Наиболее существенно на регенераторный гистогенез влияет введение аутофибробластов, когда фиксируется наибольшая толщина эпидермиса, наиболее активны ангиогенез и коллагенообразование. Вместе с тем, самым дифференцированным эпидермис становится после трансплантации в рану дермального эквивалента с гетерофибробластами.

**Вывод.** Благоприятное воздействие дермального эквивалента с гетерофибробластами отличается от воздействия

взвеси аутофибробластов всего на несколько процентов: толщина эпидермиса — на 4,29%, площадь коллагеновых волокон — на 2,66%, площадь кровеносных сосудов — на 4,04%, что делает такие различия недостоверными.

**Ключевые слова:** регенераторный гистогенез, дермальный эквивалент, фибробласт, кожа, ангиогенез.

### **Morphological characteristics of experimental ischemic wound healing after application of auto- and hetero-fibroblasts and dermal equivalent**

*E.Yu. Shapovalova, T.A. Boyko, Yu.G. Baranovskiy, I.A. Lugin*

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia*

**Aim.** To study morphological structure, collagen synthesis and angiogenesis in biopsy samples of newly formed epidermis and derm on day 19 of their repair in experimental ischemic wound after application of auto- and hetero-fibroblasts as well as after transplantation of dermal equivalent with hetero-fibroblasts.

**Methods.** The study was performed on 28 mature C57/B1 white mice younger than 1 year. Around and into the bed of surgical skin wound in the scapular region, 0.4 ml of suspension of fibroblasts and 1.33 million cells of dermal equivalent were injected. Biopsy sample was embedded in paraffin and was stained with hematoxylin and eosin and by Weigert–Van Gieson.

**Results.** Most importantly, regenerative histogenesis is affected by introduction of auto-fibroblasts, when the greatest thickness of the epidermis is registered and angiogenesis and collagen formation are most active. At the same time, the most differentiated epidermis is observed after transplantation into the wound of dermal equivalent with hetero-fibroblasts.

**Conclusion.** The beneficial effect of dermal equivalent with hetero-bifibroblasts differs from the effect of auto-fibroblast suspension by only a few percent: epidermal thickness by 4.29%, the area of collagen fibers by 2.66%, the area of blood vessels by 4.04%, that makes such differences unreliable.

**Keywords:** regenerative histogenesis, dermal equivalent, fibroblast, skin, angiogenesis.

Длительно существующий дефект кожного покрова остаётся актуальной современной проблемой отечественной и мировой хирургии [1]. Причины утраты кожного покрова бывают разные: нарушение кровоснабжения и иннервации кожи, травмы, в том числе огнестрельные, местное воздействие высоких и низких температур [2], ионизирующего излучения и др. Проблема восстановления кожного покрова не решена, хотя предложено и применяется множество способов: от медикаментозных методов до хирургического пластического закрытия раны [3].

В настоящее время мировые достижения молекулярно-клеточной биологии создали основу для применения клеточных технологий при лечении длительно существующих раневых дефектов [4]. Используют введение в рану аутологических и гетерологических фибробластов, что значительно укорачивает сроки заживления [5, 6]. Несмотря на существующие работы на эту тему [7, 8], перестройки компонентов тканей раны в разные сроки заживления остаются изученными мало.

Цель исследования — изучить морфологическое строение, коллагенообразование и ангиогенез в биоптатах новообразованного эпидермиса и дермы на 19-е сутки их восстановления в экспериментальной ишемизированной ране после введения ауто- и гетерофибробластов, а также после

трансплантации дермального эквивалента с гетерофибробластами.

Исследование выполнено на 28 белых половозрелых мышах линии C57/B1 в возрасте до 1 года, которые содержались в виварии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского. Животные были разделены на контрольную группу в составе 7 особей и три экспериментальные группы по 7 особей в каждой. 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».

Во всех группах операцию по моделированию кожной раны в лопаточной области производили после внутрибрюшинного введения 2,5% раствора авертина в количестве 0,3–0,4 мл. Кожу однотипно иссекали в виде круга диаметром 12 мм, к краям раны кожно-фасциальными узловыми швами фиксировали силиконовое кольцо с наружным диаметром 12 мм атравматичным шовным материалом «Полипропилен» 5-0 для исключения возможности эпителизации раны и закрытия её мобильной кожей области спины [9].

Ишемизацию раны проводили путём наложения кисетного шва нитью «Полипропилен» 5-0 на расстоянии 1,0 см латеральнее наружного диаметра раны,

что нарушает циркуляцию крови в системе около лопаточных артерий мыши. Артериальный анастомоз вокруг лопаток образован ветвью подмышечной артерии *a. circularisscapula* и ветвью поперечной артерии шеи *a. ramusdescendense*, отходящей от подключичного *truncus thiriocervicales*.

Из иссечённой 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 объёмы растворов коллагеназы I типа (200 ЕД/мл, Sigma) и диспазы (30 ЕД/мл, Gibco). Полученную смесь инкубировали в течение 1 ч при 37 °С 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 температуре 37 °С и концентрации CO<sub>2</sub> 5% до достижения 100% конfluence. Для пересева клеток использовали 0,25% трипсин с 0,02% этилендиаминтетрауксусной кислотой.

В первой и второй экспериментальных группах интраоперационно в дно раны и вокруг неё 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 гетерофибробласты, во второй — аутофибробласты.

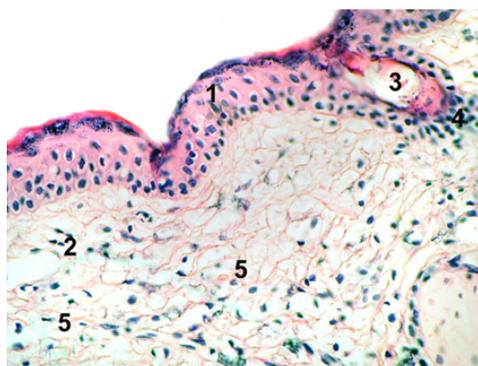
В третьей экспериментальной группе в рану трансплантировали дермальный эквивалент с гетерофибробластами, приготовленный на основе коллагена I типа из крысиных хвостов. Стерильный 0,34 М раствор NaOH объединяли с концентрированной (×10) питательной средой 199 в соотношении 1:1. Полученную смесь соединяли с охлаждённым раствором коллагена, после чего добавляли суспензию фибробластов в питательной среде DMEM F12, содержащей 10% эмбриональной сыворотки (HyClone). Полученную смесь инкубировали при 37 °С в инкубаторе до полной полимеризации геля [10].

На 19-й день после операции у мышей всех групп интраоперационно иссекали образовавшийся биоптат и фиксировали 10% забуференным формалином для морфологического исследования. Материал заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Вейгерту–Ван-Гизону для визуализации эластических и коллагеновых волокон.

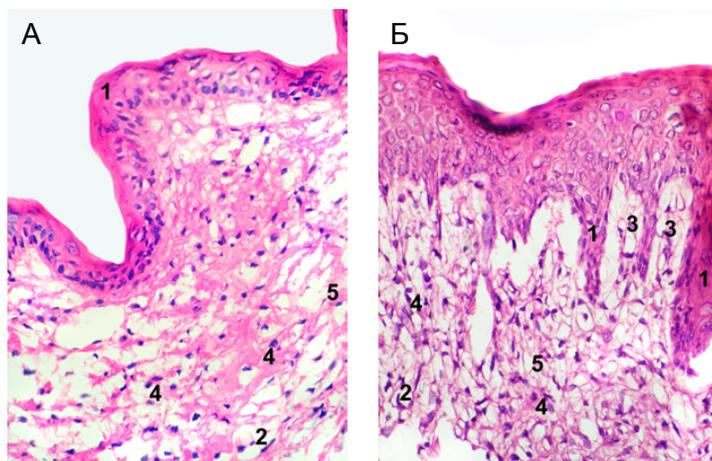
Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили с помощью светооптического микроскопа OLIMPUS CX-31 с цифровой камерой OLIMPUS 35050Z. Толщину эпидермиса, количество микрососудов в срезах, площадь коллагеновых волокон и микрососудов в дерме биоптатов измеряли с помощью программы «ImageJ» при увеличении объектива 40 и окуляра 10 по 50 замеров в каждой группе. Полученные цифровые данные (выраженные в пикселах) были переведены в микрометры при помощи деления количества пикселов на коэффициенты, специально для этого выведенные: объективы ×10 — 6379251, ×40 — 98911797.

**Таблица 1.** Количественные характеристики биоптатов кожи мышей контрольной и экспериментальных групп

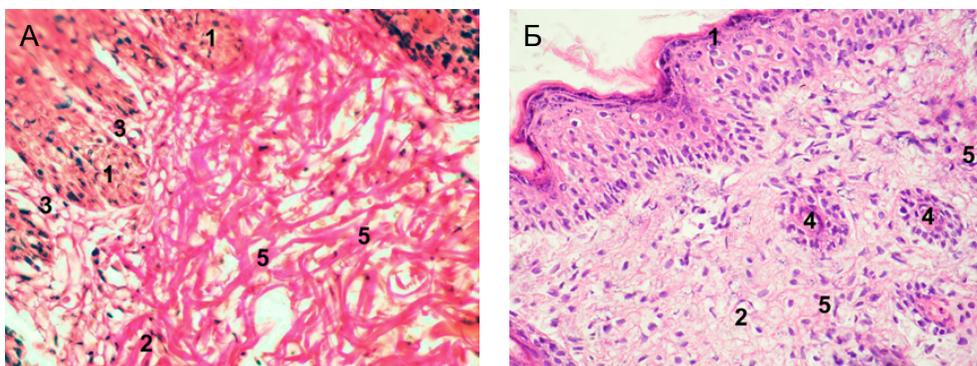
Биоптаты кожи	Толщина эпидермиса, мкм	Площадь дермы на срезах, мкм	Площадь сосудов в дерме, %	Площадь коллагеновых волокон в дерме, %
Биоптаты кожи в контрольной группе	55,24±0,11	68 567,77±2,16	1,02±0,01	33,76±0,22
Биоптаты кожи в первой экспериментальной группе	64,29±0,20	47 825,70±1,45	1,19±0,03	55,44±0,17
Биоптаты кожи во второй экспериментальной группе	111,62±0,35	58 820,47±2,15	1,80±0,02	63,14±0,12
Биоптаты кожи в третьей экспериментальной группе	102,74±1,13	54 128,58±2,09	1,68±0,01	60,15±0,37



**Рис. 1.** Биоптаты кожи мыши. Контрольная группа. Окраска гематоксилином и эозином. 1 — эпидермис; 2 — кровеносный сосуд; 3 — остатки шовного материала; 4 — лейкоцитарная инфильтрация; 5 — коллагеновые волокна. Увеличение: окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 20$



**Рис. 2.** Биоптаты кожи мыши. А — первая экспериментальная группа; Б — вторая экспериментальная группа; 1 — эпидермис; 2 — кровеносный сосуд; 3 — сосочки; 4 — фибробласты; 5 — коллагеновые волокна. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 20$



**Рис. 3.** Биоптаты кожи мыши. А — вторая экспериментальная группа, окраска по Вейгерту–Ван-Гизону; Б — третья экспериментальная группа, окраска гематоксилином и эозином; 1 — эпидермис; 2 — кровеносный сосуд; 3 — сосочки; 4 — волосяной фолликул; 5 — коллагеновые волокна. Увеличение: окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 20$

Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excell и Statistica 10.0. Сравнение средней толщины эпидермиса, площади, занимаемой коллагеновыми волокнами и сосудами грануляционной ткани, в биоптатах экспериментальных групп проводили в процентах по отношению к контрольной группе.

В ходе заживления экспериментальной раны происходило самопроизвольное отпадение силиконового кольца за счёт постепенной эпителизации раны от краёв к центру и прорезывания удерживающих кольцо швов, что расценивалось как важный признак активности регенеративных процессов. У мышей контрольной группы отпадение силиконового кольца было зафиксировано в среднем на  $12,4 \pm 0,10$  сутки после операции по созданию экспериментальной раны. Под толстыми остатками струпа обнаруживалась полная эпителизация раны.

На 19-е сутки после моделирования раны эпидермис биоптата образован многослойным эпителием толщиной  $55,24 \pm 0,11$  мкм (табл. 1). Видны базальный слой, несколько рядов шиповатых клеток и фрагментарно просматривается зернистый слой. Роговой слой тонкий и находится на начальных стадиях дифференцировки клеток (рис. 1). На срезах просматриваются остатки шовного материала удерживавшего силиконовое кольцо. Они осумковываются эпидермоцитами с лейкоцитарной инфильтрацией вокруг.

Под эпидермисом расположена грануляционная ткань, выполняющая полость раны. Граница между эпидермисом и будущей дермой чёткая за счёт формирования базальной мембраны и волнистая. Полноценные сосочки не сформированы. Грануляционная ткань образована переплетающимися коллагеновыми волокнами без чёткой ориентации, между которыми присутствуют клетки, представленные преимущественно функционально активными фибробластами. Коллагеновые волокна занимают  $33,76 \pm 0,22\%$  площади дермы.

Эластические волокна отсутствуют. Немногочисленные кровеносные капилляры и вены расширены, их площадь составляет  $1,02 \pm 0,01\%$  площади дермы. Имеются вертикально расположенные капилляры различного диаметра. Стенка сосудов состоит из одного ряда эндотелиальных клеток.

У мышей первой экспериментальной группы эпителизация раны и отпадение силиконового кольца зафиксированы на 1 день раньше, чем в контроле, а именно на  $11,4 \pm 0,06$  сутки после операции и введения взвеси гетерофибробластов на ростовой среде ДМЕМ F12. При этом толщина эпидермиса была на 14,08% больше, чем в группе контроля, и составляла  $64,29 \pm 0,20$  мкм. Эпидермис сформирован и состоит из четырёх слоёв: базального, шиповатого, зернистого и рогового. Зернистый слой просматривается участками (рис. 2, А). Базальная мембрана ровная, лейкоцитарная инфильтрация отсутствует. Грануляционная ткань под эпидермисом представлена тонкими пучками неориентированных коллагеновых волокон, кровеносными сосудами и клеточными элементами. Коллагеновые волокна занимают в среднем  $55,44 \pm 0,17\%$  площади дермы, что на 39,11% больше, чем в контрольной группе. Эластические волокна отсутствуют во всех участках дермы. Площадь кровеносных капилляров больше на 14,29% по сравнению с группой контроля.

У мышей второй экспериментальной группы на фоне введения взвеси аутофибробластов в ростовой среде ДМЕМ F12 эпителизация раны и отпадение силиконового кольца зафиксированы ещё раньше, чем в контроле и первой экспериментальной группе, — на  $11,00 \pm 0,01$  день после операции. На 19-е сутки регенераторного гистогенеза устранение тканевого дефекта кожи наиболее значительно продвинулось. Толщина эпидермиса зафиксирована на 50,52% больше, чем в контрольной группе. Значительно более дифференцированными были слои эпидермиса. На поверхности заметен выраженный роговой слой (рис. 2, Б). Эпидермис вдаётся в подлежащую грануляционную ткань, формируя сосочки и закладки волос.

Грануляционная ткань характеризуется во второй группе мощным усилением процессов ангиогенеза и коллагенообразования. Коллагеновые волокна приобрели некоторую регулярную ориентацию параллельную эпидермису, особенно заметную в глубоких слоях (рис. 3, А). Площадь, занятая коллагеновыми волокнами, увеличилась на 46,53% по сравнению с контролем и составила  $63,14 \pm 0,12\%$  площади грануляционной ткани, а сосудов — на 43,33% и составила  $1,73 \pm 0,01\%$  (см. табл. 1). Лейкоцитарная инфильтрация отсутствовала. Клеточные

элементы фибробластического ряда были представлены крупными и вытянутыми отростчатыми клетками, что свидетельствовало об их функциональной активности. Эластические волокна отсутствовали во всех участках дермы.

У мышей третьей экспериментальной группы отпадение силиконового кольца фиксировалось на  $12,20 \pm 0,11$  день после операции. На 19-й день после трансплантации дермального эквивалента с гетерофибробластами рана была покрыта толстым пластом эпидермиса. Эпидермис выглядел более дифференцированным, чем в предыдущих группах. Присутствовали и были хорошо развиты все слои эпидермиса, в том числе и зернистый слой. Толщина эпидермиса составляла  $102,74 \pm 1,13$  мкм, что на 43,87% больше, чем в группе контроля. Эпидермис образовывал выросты в подлежащую грануляционную ткань, являющиеся закладкой волос и сосочкового слоя дермы (рис. 3, Б). В грануляционной ткани дермы видны сформированные закладки волос. Площадь, занятая коллагеновыми волокнами, увеличилась на 43,87% по сравнению с группой контроля и составила  $60,15 \pm 0,37\%$ , а сосудов — на 39,29% и составила  $1,68 \pm 0,01\%$  площади грануляционной ткани (см. табл. 1). Тонкие слабо ориентированные пучки коллагеновых волокон заполняли всю дерму биоптата.

### ВЫВОДЫ

1. На 19-й день заживления ишемизированной раны кожи раневой процесс находится в процессе перехода от стадии пролиферации с образованием грануляционной ткани в стадию дифференцировки или фиброзирования.

2. Наиболее существенно на регенераторный гистогенез влияет введение аутофибробластов, когда фиксируется наибольшая толщина эпидермиса, наиболее активны ангиогенез и коллагенообразование.

3. Самым дифференцированным эпидермис становится после трансплантации в рану дермального эквивалента с гетерофибробластами за счёт наличия закладок волос в виде сформированных волосяных фолликулов.

4. Благоприятное воздействие дермального эквивалента с гетерофибробластами отличается от воздействия взвеси аутофибробластов всего на несколько процентов: толщина эпидермиса — на 4,29%, площадь коллагеновых волокон — на 2,66%,

площадь кровеносных сосудов — на 4,04%, что делает такие различия недостоверными.

*Работа поддержана проектом «Сеть академической мобильности “РНИЭМ” ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» и выполнена с использованием инфраструктуры НУЗ НКЦ ОАО «РЖД» (г. Москва) и ФГБУН «Институт цитологии РАН» (г. Санкт-Петербург).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Govrin G. New method for treating hard-to-heal wounds: clinical experience with charged polystyrene microspheres. *Wounds*. 2010; 6 (4): 52–61.
2. Данилов Р.К. *Раневой процесс: гистогенетические основы*. СПб.: ВМедА. 2008; 380 с. [Danilov R.K. *Ranevoy protsess: histogeneticheskie osnovy*. (Wound process: histogenetic basis.) Saint Petersburg: VMedA. 2008; 380 p. (In Russ.)]
3. Хрупкин В.И., Зубрицкий В.Ф., Ивашкин А.Н. и др. *Дерматопластика раневых дефектов*. М: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 102 с. [Khrupkin V.I., Zubritskiy V.F., Ivashkin A.N. et al. *Dermatoplastika ranevykh defektov*. (Dermatoplasty of wound defects.) Moscow: GEOTAR-Media. 2009; 102 p. (In Russ.)]
4. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И. и др. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении длительно не заживающих ран. *Вестн. эксперим. и клин. хир.* 2011; 4 (2): 392–397. [Vinnik Yu.S., Salmina A.B., Drobushchevskaya A.I. et al. Cellular technologies and tissue engineering in the treatment of long-term healing wounds. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2011; 4 (2): 392–397. (In Russ.)]
5. Шаповалова Е.Ю., Бойко Т.А., Барановский Ю.Г. и др. Морфологическая характеристика заживления ишемизированной экспериментальной раны на 12 сутки после применения ауто- и гетерофибробластов и дермального эквивалента. *Международ. науч.-исслед. ж.* 2017; (8-3): 51–55. [Shapovalova E.Yu., Boyko T.A., Baranovskiy Yu.G. et al. Morphological characteristics of the healing of an ischemic experimental wound on the 12th day after application of auto- and hetero-fibroblasts and dermal equivalent. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2017; (8-3): 51–55. (In Russ.)]
6. Porter S. The role of the fibroblast in wound contraction and healing. *Wounds*. 2007; 3 (2): 45–48.
7. Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С., Черкасов В.Р. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи. *Гены & Клетки*. 2009; 4 (4): 26–40. [Zorin V.L., Zorina A.I., Petrakova O.S., Cherkasov V.R. Dermal fibroblasts for the treatment of skin defects. *Geny & Kletki*. 2009; 4 (4): 26–40. (In Russ.)]
8. Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С. и др. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор). *Соврем. технол. в мед.* 2017; 9 (1): 198–218. [Meleshina A.V., Bystraya A.S., Rogovaya O.S. et al. Tissue-engineered skin constructs and application of stem cells for creation of skin equivalents (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2017; 9 (1): 198–218. (In Russ.)] DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24.

9. Барановский Ю.Г., Ильченко Ф.Н., Шаповалова Е.Ю. Способ моделирования трофической язвы у лабораторных мышей в опытной модели. *Вестн. неотложной и восстановительной хир.* 2016; 1 (2): 258–260. [Baranovskiy Yu.G., Il'chenko F.N., Shapovalova E.Yu. Method for modeling trophic ulcers in laboratory mice in the experimental model. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy hirurgii.* 2016; 1 (2): 258–260. (In Russ.)]

10. 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. *Вестн. хир. 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 khirurgii im. I.I. Grekova.* 2013; 172 (1): 104–107. (In Russ.)]

УДК 616: 612.017.1

© 2018 Алиева Т.Р.

## Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, уровней иммуноглобулинов классов Е и G и гистамина в крови и лимфе при анафилактическом шоке и феномене Артюса в эксперименте

Тарана Рзакулиевна Алиева\*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

### Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-059

**Цель.** Изучение изменения содержания концентрации циркулирующих иммунных комплексов, уровней иммуноглобулинов Е и G и гистамина в крови и лимфе при экспериментальном анафилактическом шоке и феномене Артюса.

**Методы.** Эксперименты проведены на 27 кроликах породы шиншилла в двух сериях. Контролем служили исследуемые показатели концентраций циркулирующих иммунных комплексов, гистамина и иммуноглобулинов Е и G в крови и лимфе интактных животных.

**Результаты.** Уровень гистамина при анафилактическом шоке повышается в 3,8 раза, тогда как уровень иммуноглобулинов Е и G повышается соответственно в 14,7 и 3,5 раза в сравнении с интактными животными, а концентрация циркулирующих иммунных комплексов возрастает до 23 ммол/л за этот период. В условиях феномена Артюса уровень иммуноглобулина Е в крови повышается в 1,3 раза, а иммуноглобулина G — в 4,3 раза. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов возрастает в 11,8 раза, уровень гистамина повышается только в 3,5 раза в сравнении с интактными животными.

**Вывод.** Концентрация циркулирующих иммунных комплексов повышается как при анафилактическом шоке, так и при феномене Артюса; уровни иммуноглобулинов изменяются по-разному: при анафилактическом шоке происходит увеличение уровня иммуноглобулина Е и снижение иммуноглобулина G, а при феномене Артюса, наоборот, повышение уровня иммуноглобулина G и снижение иммуноглобулина Е; уровень гистамина увеличивается как при анафилактическом шоке, так и при феномене Артюса, однако при анафилактическом шоке — более значимо; в повышении концентрации гистамина в обеих аллергических реакциях роль циркулирующих иммунных комплексов не исключена, но основная роль, по-видимому, принадлежит иммуноглобулину Е.

**Ключевые слова:** анафилактический шок, феномен Артюса, иммуноглобулины циркулирующие иммунные комплексы.

### Determination of the concentration of circulating immune complexes, immunoglobulin E and G and histamine in the blood and lymph in experimental anaphylactic shock and Arthus phenomenon

T.R. Alieva

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

**Aim.** Study of the concentration changes of circulating immune complexes, immunoglobulin E and G and histamine in the blood and lymph in experimental anaphylactic shock and Arthus phenomenon.

**Methods.** Experiments were conducted on 27 chinchilla rabbits in two series. The studied levels of circulating immune complexes, histamine and immunoglobulin E and G in the blood and lymph of intact animals were used as a control.

**Results.** The level of histamine in anaphylactic shock increases by 3.8 times, while the level of immunoglobulin E and G increases by 14.7 and 3.5 times compared to intact animals, and the concentration of circulating immune complexes increases to 23 mmol/l during the same period. In Arthus phenomenon the level of immunoglobulin E in the blood increases by 1.3 times, and immunoglobulin G level increases by 4.3 times. The concentration of circulating immune complexes increases by 11.8 times, histamine level raises by 3.5 times compared to intact animals.