

Тучные клетки атрофического рубца при воздействии неорганических гелей и VEGF в эксперименте

В.Г. Никонорова¹, И.В. Гайворонский^{2,3,4}, И.А. Одинцова², В.В. Криштоп², А.А. Семенов^{2,3}, О.В. Горбанев⁴

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Атрофические рубцы и их терапия мало изучены, поскольку усилия авторов традиционно концентрируются в области келоидных и гипертрофических рубцов. Не исключено, что в развитии атрофических рубцов и в их лечении одна из ключевых ролей принадлежит тучным клеткам.

Цель исследования — количественная оценка тучных клеток соединительной ткани в модели атрофического рубца при экспериментальной аппликации неорганических гелей и биокомпозита с фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Материалы и методы. Исследование проведено на 36 самцах крыс линии Вистар, которых распределили на 6 групп: I — интактные животные; II — контрольная группа; в III группе проводили аппликацию фактора роста эндотелия сосудов VEGF; в IV группе — аппликацию геля на основе гидроокиси алюминия, в V группе — аппликацию силиконовым гелем, в 6 группе — биокомпозитом на основе гидроокиси алюминия и VEGF.

Результаты. Численная плотность тучных клеток во всех исследуемых группах была статистически значимо ниже, чем в интактной коже, а уровень дегрануляции — значительно выше. Самая большая доля полностью дегранулировавших тучных клеток отмечена при моделировании атрофического рубца без экспериментальной аппликации. При аппликации VEGF происходит частичная дегрануляция паравазальных тучных клеток. Под влиянием неорганических гелей наблюдается восстановление структур дермы рубца, также связанное с частичной дегрануляцией тучных клеток. При аппликации силиконового геля возникают скопления частично дегранулировавших тучных клеток в глубоких зонах рубца, при аппликации гидрогеля алюминия — в субэпидермальном слое. При экспериментальной аппликации биокомпозита сочетаются эффекты аппликации VEGF и гидроокиси алюминия. Количественная и качественная характеристики тучных клеток, степень их дегрануляции могут быть использованы в качестве критерия оценки эффективности местного введения биологически активных веществ при атрофическом рубце.

Заключение. Восстановление компонентов межклеточного вещества дермы атрофического рубца, рост синтетической активности фибробластов под влиянием неорганических гелей связан с дегрануляцией и увеличением численности тучных клеток. При экспериментальной аппликации полисилоксанов процесс регенерации захватывает более глубокие зоны рубца, а в группе, получавшей гидрогель алюминия, — более поверхностные зоны. При местном использовании раствора VEGF в фосфатном буфере отмечается частичная дегрануляция паравазальных тучных клеток дермы. При экспериментальной аппликации биокомпозита сочетаются эффекты экспериментальной аппликации гидрогеля алюминия и VEGF. Вышеописанные эффекты, очевидно, опосредуются эпителием атрофического рубца.

Ключевые слова: атрофический рубец; VEGF; неорганические гели; биокомпозит; тучные клетки.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Никонорова В.Г., Гайворонский И.В., Одинцова И.А., Криштоп В.В., Семенов А.А., Горбанев О.В. Тучные клетки атрофического рубца при воздействии неорганических гелей и VEGF в

эксперименте // Морфология. 2024. Т. 162, № 1. С. XX–XX.
DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.630150>

Рукопись получена: 09.04.2024 Рукопись одобрена: 25.06.2024 Опубликована
online: 29.07.2024

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

© Эко-Вектор, 2024

Mast cells of atrophic scar on exposure to inorganic gels and VEGF in experiment

Varvara G. Nikonorova¹, Ivan V. Gaivoronsky^{2,3,4}, Irina A. Odintsova², Vladimir V. Chrishtop², Aleksey A. Semenov^{2,3}, Oleg V. Gorbanev⁴

¹ State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia;

³ St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Atrophic scars and their treatment are an understudied problem, as the authors' efforts are traditionally concentrated in the field of keloid and hypertrophic scars. It is possible that one of the key roles in the development of atrophic scars belongs to mast cells and mast cells play in the treatment of atrophic scars.

THE AIM: Quantitative assessment of connective tissue mast cells in the model of atrophic scar under experimental application of inorganic gels and biocomposite with vascular endothelial growth factor (VEGF).

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out on 36 male Wistar rats. They were distributed into 6 groups: I — intact animals; II — control group; in group III, application of VEGF was performed; in group IV — aluminum hydroxide gel application; V — silicone gel, in group 6 — biocomposite based on aluminum hydroxide and VEGF.

RESULTS: Numerical density of mast cells in all studied groups was significantly lower than in intact skin, and the level of degranulation was significantly higher. The highest proportion of fully degranulated mast cells was observed in the modeling of atrophic scar without experimental application. When VEGF is applied, partial degranulation of paravasal mast cells occurs. Under the influence of inorganic gels the restoration of the scar derma structures is observed, also associated with partial degranulation of mast cells. At application of silicone gel there are accumulations of partially degranulated mast cells in the deep zones of the scar, at application of aluminum hydrogel — in the subepidermal layer. The experimental application of biocomposite combines the effects of VEGF and aluminum hydroxide application. Quantitative and qualitative characteristics of mast cells, the degree of their degranulation can be used as a criterion for assessing the effectiveness of local administration of biologically active substances in atrophic scarring.

CONCLUSIONS: The restoration of the components of the intercellular substance of the dermis of an atrophic scar, the growth of the synthetic activity of fibroblasts under the influence of inorganic gels is associated with degranulation and growth in the number of mast cells. At experimental application of polysiloxanes the regeneration process captures deeper zones of the scar, and in the group that received aluminum hydrogel — more superficial zones. At local application of VEGF solution in phosphate buffer partial degranulation of paravasal dermal mast cells is noted. Experimental application of the biocomposite combines the effects of experimental application of aluminum hydrogel and VEGF. The above-described effects are obviously mediated by the epithelium of the atrophic scar.

Keywords: atrophic scar; VEGF; inorganic gels; biocomposite; mast cells.

TO CITE THIS ARTICLE:

Nikonorova VG, Gaivoronsky IV, Odintsova IA, Chrishtop VV, Semenov AA, Gorbanev OV. Mast cells of atrophic scar on exposure to inorganic gels and VEGF in experiment. *Morphology*. 2024;162(1):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.630150>

Received: 09.04.2024 Accepted: 25.06.2024 Published: 29.07.2024

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2024

ОБОСНОВАНИЕ

На сегодняшний день имеется широкий арсенал методов коррекции атрофических рубцов, таких как лазеротерапия [1], микрокристаллическая и механическая дермабразия [2, 3], однако использование данных методов лишь приводит к сглаживанию рельефа, не решая проблемы полностью (при этом они могут вызывать ряд побочных эффектов) [4]. Одним из решений является хирургическое вмешательство, но и оно имеет ряд недостатков: травматическое воздействие на рубец может приводить к рецидиву; пациенты нуждаются в госпитализации, использовании анестезиологического пособия, подборе оптимального до- и послеоперационного лечения [5].

Поэтому наиболее популярным и востребованным методом лечения и (или) профилактики служит местная терапия различными кремами, лосьонами, гелями, маслами. Однако большинство продуктов, предназначенных для местного применения при стриях и атрофических рубцах, не получили каких-либо обоснованных доказательств их эффективности. В целом научно-исследовательские данные об эффективности местной терапии ограничены [6]. Вместе с тем существует терапия, нацеленная на тучные клетки при нарушениях рубцевания, что может стать многообещающей альтернативой существующим терапевтическим стратегиям [7].

Цель исследования — количественная оценка тучных клеток соединительной ткани в модели атрофического рубца при экспериментальной аппликации неорганических гелей и биокомпозита с фактором роста эндотелия сосудов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено экспериментальное, одноцентровое, проспективное, выборочное, контролируемое, нерандомизированное исследование.

Эксперимент выполнен в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-ЕЕС) и российскими этическими стандартами по содержанию и обращению с лабораторными животными. Исследование одобрено Этическим комитетом ФБОУ ВО «Ярославский ГМУ» Минздрава России (протокол № 8 от 24.03.2016 г.).

Исследование проведено на 36 самцах крыс линии Вистар массой 200–220 г, разделённых на 6 групп по 6 животных в каждой: 6 самцов составили группу интактных животных (I); 30 оставшимся крысам путём интрадермального введения, параллельно поверхности кожи, вдоль позвоночника на расстоянии 2 см от него в толщу сетчатого слоя дермы вводили на всю длину иглу инсулинового шприца (16×0,4) с 0,2 мл раствора коллагеназы активностью 100 КЕ [7]. Для соблюдения условия введения иглы на требуемую глубину производили визуальный контроль — игла должна чётко контурироваться при её поднятии, но поверхность иглы (её цвет) не должна быть видна. Затем туннельно-ретроградным способом при плавном вытягивании иглы и равномерном давлении на поршень шприца вводили фермент.

Во II, контрольной (К «←»), группе на спину животных с моделью атрофического рубца ежедневно наносили физиологический раствор; III, IV, V и VI группы были экспериментальными. Спустя 7 сут после инъекции фермента на поверхность кожного дефекта животных этих групп тонким слоем наносили исследуемый гель 1 раз в сутки ежедневно. Животным III группы на спину ежедневно наносили экспериментальный раствор фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в фосфатном буфере (rhVEGF-A165 фактор роста эндотелия сосудов-А человека, изоформа 165, рекомбинантный белок, производитель — SCI-STORE, Россия). Раствор VEGF добавляли к алюмогелю в соотношении 20 пл на 1 мл. Данный композит был получен путём механического перемешивания. На участок кожи с атрофическим рубцом животных IV группы ежедневно наносили неорганический гель гидроокиси алюминия (Щёлковский биокомбинат, Россия). Животным V группы на спину ежедневно наносили неорганический гель Дерматикс (Hanson Medical, США), представляющий собой смесь

полимерных кремнийорганических соединений — полисилоксанов. Крысам VI группы на спину ежедневно наносили экспериментальный биокомпозит (VEGF в гидроокиси алюминия). VEGF добавляли к гелю гидроокиси алюминия в соотношении 20 пл на 1 мл путём механического перемешивания.

Всех животных экспериментальных групп (III, IV, V, VI) выводили из исследования спустя 17 дней после моделирования рубца.

Модель атрофического рубца создавали по методике Т.У. Гафарова с соавт. [7]. В качестве рабочего раствора использована коллагеназа («ПанЭко», Россия) в разведении 500 KE в 1 мл. Фрагменты кожи в расплавленном состоянии фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 7,8,4). Проводку, заливку образцов в парафин и изготовление срезов проводили по стандартным методикам. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также толуидиновым синим (ООО «МедТехникаПоинт», номер серии Lak-9270371, Россия).

Содержание тучных клеток в 1 мм² кожи определяли планиметрическим методом. Тканевые структуры, в которых тучные клетки не могли находиться в силу гистотопографических особенностей, удаляли из количественного анализа. Подсчитывали общее число тучных клеток, а также число недегранулированных, частично дегранулированных и полностью дегранулированных клеток от общего числа тучных клеток (%).

На основании первичных данных каждой группы определяли медиану (Me), первый (Q1) и третий квартили (Q3). Различия между группами вычисляли при помощи критерия Данна (Dunn's test). Статистическую обработку результатов выполняли с использованием Microsoft Excel и Statistica 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены данные об уровне дегрануляции тучных клеток в группах (табл. 1). Эти клетки в дерме кожи интактных крыс распределены диффузно и располагаются в большом количестве в сосочковом слое и верхнем отделе сетчатого слоя дермы. Единичные субэпидермальные тучные клетки встречаются редко. Однако самая большая доля полностью дегранулировавших тучных клеток отмечается при моделировании атрофического рубца без экспериментальной аппликации (в контрольной группе) — она статистически значимо больше показателей всех групп ($p < 0,001$), за исключением IV, с которой различия статистически не значимы. Тучные клетки соединительной ткани атрофического рубца этой группы, как правило, единичны и полностью дегранулированы (рис. 1, а).

Численная плотность тучных клеток во всех исследуемых группах с моделью атрофического рубца — статистически значимо ниже, чем в интактной: в группах II, IV, V ($p < 0,001$), в группе III (экспериментальная аппликация VEGF, $p < 0,01$), группе IV ($p < 0,05$). Самая низкая плотность тучных клеток наблюдается в группах II и IV, медианные значения которых не имеют межгрупповых различий. Медианные значения числа тучных клеток группы II (контроль) — статистически значимо ниже, чем в других экспериментальных группах ($p < 0,001$). Больше всего тучных клеток отмечено в группах III и VI, между которыми нет существенных различий (см. табл. 1).

Увеличение числа тучных клеток в образцах V группы (экспериментальная аппликация силиконового геля) сопровождается большими значениями доли полностью дегранулировавших тучных клеток. Их процентная доля в этой группе статистически значимо выше, чем во всех остальных группах с экспериментальной аппликацией и у интактных животных ($p < 0,001$). Единичные тучные клетки поодиночке располагались в субэпидермальной Гренц-зоне. Напротив, в более глубоких участках атрофического рубца также сохраняется дегрануляция тучных клеток, они располагаются малыми группами — по 2–3 клетки (рис. 1, б).

При экспериментальной аппликации раствора VEGF в фосфатном буфере тучные клетки располагаются преимущественно перивазально, в большом количестве сопровождая вертикальные сосуды толщи атрофического рубца, направляющиеся к субэпидермальному слою от глубокого сплетения кожи. Частично дегранулированные паравазальные тучные клетки располагаются группами от 3 до 8 клеток, в непосредственной близости от адвентициальной оболочки восходящих сосудов.

При экспериментальной аппликации неорганического геля гидроокиси алюминия тучные клетки дегранулированы в основном в субэпидермальном слое. Часто можно наблюдать россыпь гранул около стенки сосуда. В более глубоких слоях они также залегают поодиночке, часто рядом с сосудами (рис. 1, в).

При экспериментальной аппликации биокомпозита частично дегранулировавшие тучные клетки в большом количестве располагаются непосредственно вдоль наружной адвентициальной оболочки вертикально ориентированных сосудов, проникающих в толщу дермы рубца из глубокого сосудистого сплетения (рис. 1, *d*). Кроме того, в большом количестве умеренно дегранулировавшие тучные клетки располагаются субэпидермально.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тучные клетки являются обязательным компонентом любого атрофического рубца. Начиная с ранних воспалительных стадий его формирования и заканчивая стабильным, сформировавшимся рубцом они играют ключевую роль в формировании и поддержании его клеточно-тканевого состава [8]. При формировании атрофических рубцов в качестве исхода *acne vulgaris* тучные клетки запускают воспалительные реакции, направленные на очищение кожи от патогена, на фоне перепроизводства кожного сала и дисбактериоза, вызванного *propionibacterium acnes* [9]. В связи с этим при поиске лекарственных препаратов или других средств для местной терапии эффективными считаются средства, ингибирующие дегрануляцию тучных клеток, такие как траниласт¹ [9] или экстракт цветков лагерьстрёмии индийской [10]. Снижение доли дегранулировавших тучных клеток, которое наблюдалось в нашем исследовании в группах с экспериментальной аппликацией, даёт основание предполагать потенциальную антирубцовую эффективность. В нашем исследовании также зафиксировано увеличение числа тучных клеток в области атрофического рубца. Мы рассматриваем выявленное повышение числа этих клеток при экспериментальной аппликации также в качестве показателя успешности терапии, поскольку аналогичный механизм лежит в основе акупунктурного воздействия, как это продемонстрировали результаты метаанализа, проведенного S.J. Вае с соавт. [11]. В то же время перераспределение тучных клеток в коже лица считается основой саногенетического эффекта акупунктуры при лечении атрофических рубцов как последствий *acne vulgaris* [12].

Цитологические исследования демонстрируют, что при культивировании на биокомпозите, представленном гидрогелем алюминия с VEGF, со стороны фибробластов наблюдаются рост числа отростков и увеличение площади цитоплазмы — это является проявлением секреторного морфотипа клеток. Аналогичные изменения со стороны фибробластов выявлены при внесении в среду VEGF [13]. Поскольку в нашем исследовании непосредственный контакт биокомпозита и фибробластов соединительной ткани отсутствует, то наблюдаемые нами эффекты могут быть связаны с эпителиомезенхимальными взаимодействиями, опосредуемыми тучными клетками [14]. При дегрануляции тучные клетки высвобождают широкий спектр медиаторов. При этом часть гранул в их цитоплазме уменьшается, а в окружающих тканях встречаются секретированные гранулы [15]. Такие медиаторы, как триптаза и гистамин тучных клеток, способны стимулировать дермальные фибробласты к высвобождению факторов роста (fibroblast growth factor, FGF), включая FGF-2 или FGF-7 соответственно [16]. Строение, рост, подвижность, дифференцировка и даже экспрессия генов фибробластов контролируются их взаимодействием с межклеточным веществом [17], под влиянием которого фибробласты выделяют фактор стволовых клеток. Кератиноциты, также секретирова данный фактор, рекрутируют тучные клетки в субэпидермальный участок [14]. Это в свою очередь повышает уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, экспрессируемого и синтезируемого тучными клетками, а он в свою очередь действует на фибробласты, усиливая экспрессию мРНК коллагена $\alpha 1(I)$ [17]. Таким образом, тучные клетки, секретирова интерлейкин-4, VEGF и основной фактор роста фибробластов, стимулируют их пролиферацию [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление компонентов межклеточного вещества дермы атрофического рубца и рост синтетической активности фибробластов под влиянием неорганических гелей связаны с дегрануляцией и увеличением численности тучных клеток. При экспериментальной аппликации полисилоксанов процесс регенерации захватывает более глубокие зоны рубца, а в группе, получавшей гидрогель алюминия, — более поверхностные зоны. При местном использовании раствора фактора роста эндотелия сосудов в фосфатном буфере отмечается частичная дегрануляция паравазальных тучных клеток дермы. При экспериментальной аппликации биокомпозита сочетаются эффекты экспериментального лечения с применением гидрогеля

¹ Препарат не зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств РФ.

алюминия и фактора роста эндотелия сосудов. Вышеописанные эффекты, очевидно, опосредуются эпителием атрофического рубца. Количественная и качественная характеристика тучных клеток, степень их дегрануляции могут быть использованы в качестве критерия оценки эффективности местного введения биологически активных веществ при атрофическом рубце.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Г. Никонорова, И.А. Одинцова, О.В. Горбанев — концепция исследования, сбор и анализ литературных данных, написание и редактирование текста статьи; В.Г. Никонорова — изготовление препаратов, анализ материала; И.В. Гайворонский, В.В. Криштоп, А.А. Семенов — написание и редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding. **Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

V.G. Nikonorova, I.A. Odintsova, O.V. Gorbanev — study concept, collection and analysis of literature data, writing and editing of the text of the article; V.G. Nikonorova — preparation of preparations, material analysis; I.V. Gaivoronsky, V.V. Chrishtop, A.A. Semenov — writing and editing of the text of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hwang Y.J., Lee Y.N., Lee Y.W., et al. Treatment of acne scars and wrinkles in Asian patients using carbon-dioxide fractional laser resurfacing: its effects on skin biophysical profiles // *Ann Dermatol.* 2013. Vol. 25, N 4. P. 445–453. doi: 10.5021/ad.2013.25.4.445
2. Cervelli V., Gentile P., Spallone D., et al. Ultrapulsed fractional CO2 laser for the treatment of post-traumatic and pathological scars // *J Drugs Dermatol.* 2010. Vol. 9, N 11. P. 1328–1331.
3. Hruza G.J. Dermabrasion // *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2001. Vol. 9, N 2. P. 267–ix.
4. Талыбова А.М., Стенько А.Г. Аппаратные методы в комплексном лечении пациентов с атрофическими рубцами // *Медицинский алфавит.* 2020. № 24. С. 70–73. EDN: YJRZAL doi: 10.33667/2078-5631-2020-24-70-73
5. Черняков А.В. Профилактика и лечение патологических рубцов в хирургической практике // *РМЖ.* 2017. Т. 25, № 28. С. 2063–2068. EDN: YMSIUF
6. Ud-Din S., McGeorge D., Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016. Vol. 30, N 2. P. 211–222. doi: 10.1111/jdv.13223
7. Гафаров Т.У., Еникеев Д.А., Идрисова Л.Т., и др. Моделирование атрофического рубцового дефекта кожи у лабораторных животных // *Успехи современного естествознания.* 2013. № 6. С. 89–91. EDN: QBSHYN
8. Chancheewa B., Asawanonda P., Noppakun N., Kumtornrut C. Myofibroblasts, B cells, and mast cells in different types of long-standing acne scars // *Skin Appendage Disord.* 2022. Vol. 8, N 6. P. 469–475. doi: 10.1159/000524566
9. Horiuchi Y. Importance of Mast cell activation control for preventing scar formation in severe acne // *J Clin Aesthet Dermatol.* 2023. Vol. 16, N 3. P. 30–31.

10. Yeom M., Ji H., Shin J., et al. The alleviating effect of lagerstroemia Indica flower extract on stretch marks through regulation of mast cells // *Molecules*. 2022. Vol. 27, N 4. P. 1274. doi: 10.3390/molecules27041274
11. Bae S.J., Ji J.Y., Oh J.Y., et al. The role of skin mast cells in acupuncture induced analgesia in animals: a preclinical systematic review and meta-analysis // *J Pain*. 2021. Vol. 22, N 12. P. 1560–1577. doi: 10.1016/j.jpain.2021.06.006
12. Jia R., Kayastha S., Lin J. Two cases of treatment of moderate to severe acne with an acupuncture-debridement microsurgical technique and review of the literature // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023. Vol. 16. P. 3213–3220. doi: 10.2147/CCID.S435967
13. Iglin V.A., Sokolovskaya O.A., Morozova S.M., et al. Effect of sol-gel alumina biocomposite on the viability and morphology of dermal human fibroblast cells // *ACS Biomater Sci Eng*. 2020. Vol. 6, N 8. P. 4397–4400. EDN: GXWFKL doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c00721
14. Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020. Vol. 58, N 3. P. 298–312. doi: 10.1007/s12016-019-08729-w
15. Wilgus T.A., Wulff B.C. The importance of mast cells in dermal scarring // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014. Vol. 3, N 4. P. 356–365. doi: 10.1089/wound.2013.0457
16. Huttunen M., Aalto M.L., Harvima R.J., et al. Alterations in mast cells showing tryptase and chymase activity in epithelializing and chronic wounds // *Exp Dermatol*. 2000. Vol. 9, N 4. P. 258–265. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009004258.x
17. Yamamoto T., Hartmann K., Eckes B., Krieg T. Mast cells enhance contraction of three-dimensional collagen lattices by fibroblasts by cell-cell interaction: role of stem cell factor/c-kit // *Immunology*. 2000. Vol. 99, N 3. P. 435–439. doi: 10.1046/j.1365-2567.2000.00973.x

REFERENCES

1. Hwang YJ, Lee YN, Lee YW, et al. Treatment of acne scars and wrinkles in Asian patients using carbon-dioxide fractional laser resurfacing: its effects on skin biophysical profiles. *Ann Dermatol*. 2013;25(4):445–453. doi: 10.5021/ad.2013.25.4.445
2. Cervelli V, Gentile P, Spallone D, et al. Ultrapulsed fractional CO2 laser for the treatment of post-traumatic and pathological scars. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(11):1328–1331.
3. Hruza GJ. Dermabrasion. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2001;9(2):267–ix.
4. Talybova AM, Stenko AG. Apparatus methods in complex treatment of patients with atrophic scars. *Medical Alphabet*. 2020;(24):70–73. EDN: YJRZAL doi: 10.33667/2078-5631-2020-24-70-73
5. Chernyakov AV. Prevention and treatment of pathologic scars in surgical practice. *RMJ*. 2017;25(28):2063–2068. (In Russ.). EDN: YMSIUF
6. Ud-Din S, McGeorge D, Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):211–222. doi: 10.1111/jdv.13223
7. Gafarov TU, Enikeev DA, Idrisova LT. Atrophic skin scars modeling in rats. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013;(6):89–91. EDN: QBSHYN
8. Chancheewa B, Asawanonda P, Noppakun N, Kumtorrnut C. Myofibroblasts, B cells, and mast cells in different types of long-standing acne scars. *Skin Appendage Disord*. 2022;8(6):469–475. doi: 10.1159/000524566
9. Horiuchi Y. Importance of mast cell activation control for preventing scar formation in severe acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2023;16(3):30–31.

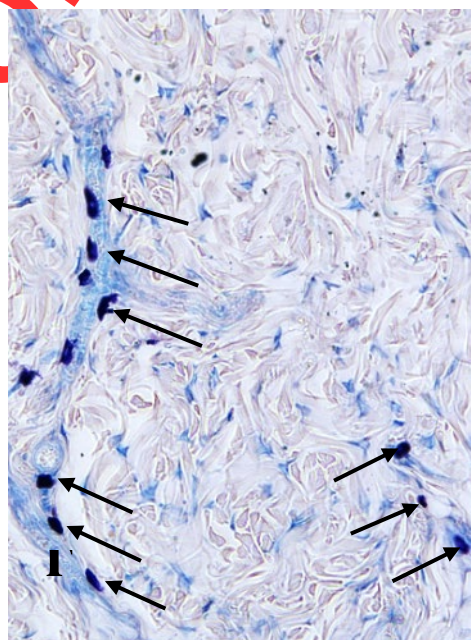
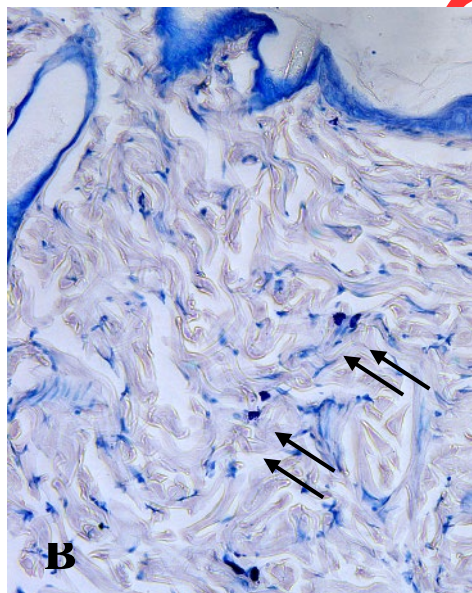
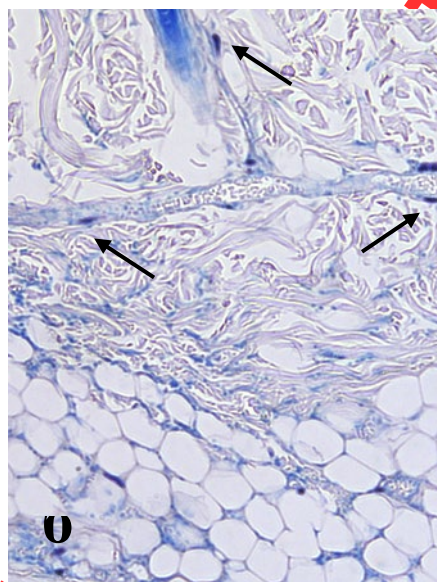
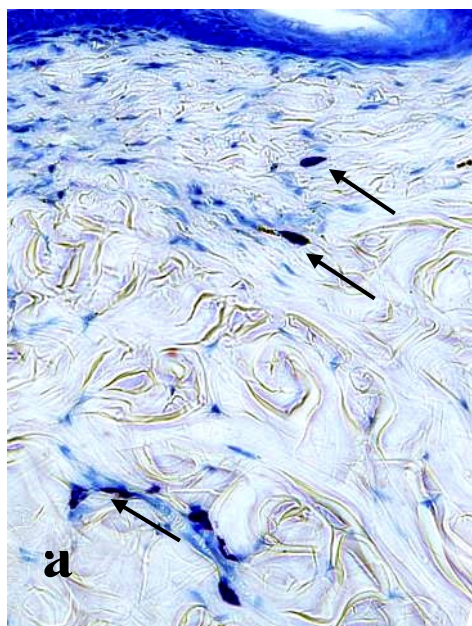
10. Yeom M, Ji H, Shin J, et al. The alleviating effect of lagerstroemia Indica flower extract on stretch marks through regulation of mast cells. *Molecules*. 2022;27(4):1274. doi: 10.3390/molecules27041274
11. Bae SJ, Ji JY, Oh JY, et al. The role of skin mast cells in acupuncture induced analgesia in animals: a preclinical systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2021;22(12):1560–1577. doi: 10.1016/j.jpain.2021.06.006
12. Jia R, Kayastha S, Lin J. Two cases of treatment of moderate to severe acne with an acupuncture-debridement microsurgical technique and review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:3213–3220. doi: 10.2147/CCID.S435967
13. Iglin VA, Sokolovskaya OA, Morozova SM, et al. Effect of sol-gel alumina biocomposite on the viability and morphology of dermal human fibroblast cells. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;6(8):4397–4400. EDN: GXWFKL doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c00721
14. Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(3):298–312. doi: 10.1007/s12016-019-08729-w
15. Wilgus TA, Wulff BC. The importance of mast cells in dermal scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(4):356–365. doi: 10.1089/wound.2013.0457
16. Huttunen M, Aalto ML, Harvima RJ, et al. Alterations in mast cells showing tryptase and chymase activity in epithelializing and chronic wounds. *Exp Dermatol*. 2000;9(4):258–265. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009004258.x
17. Yamamoto T, Hartmann K, Eckes B, Krieg T. Mast cells enhance contraction of three-dimensional collagen lattices by fibroblasts by cell-cell interaction: role of stem cell factor/c-kit. *Immunology*. 2000;99(3):435–439. doi: 10.1046/j.1365-2567.2000.00973.x

ОБ АВТОРАХ /AUTHORS' INFO

* Автор, ответственный за переписку /	Corresponding author
* Никонорова Варвара Геннадьевна ; адрес: Россия, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4; ORCID: 0000-0001-9453-4262; eLibrary SPIN: 2161-4838; e-mail: bgnikon@gmail.com	* Varvara G. Nikonorova ; address: 4 Lesoparkovaja street, 195043 Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9453-4262; eLibrary SPIN: 2161-4838; e-mail: bgnikon@gmail.com
Гайворонский Иван Васильевич , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7232-6419; eLibrary SPIN: 1898-3355; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru	Ivan V. Gaivoronsky , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-7232-6419; eLibrary SPIN: 1898-3355; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru
Одинцова Ирина Алексеевна , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-0143-7402; eLibrary SPIN: 1523-8394; e-mail: odintsova-irina@mail.ru	Irina A. Odintsova , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-0143-7402; eLibrary SPIN: 1523-8394; e-mail: odintsova-irina@mail.ru
Криштоп Владимир Владимирович , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-9267-5800; eLibrary SPIN: 3734-5479; e-mail: chrishtop@mail.ru	Vladimir V. Chrishtop , MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-9267-5800; eLibrary SPIN: 3734-5479; e-mail: chrishtop@mail.ru
Семенов Алексей Анатольевич , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-1977-7536; eLibrary SPIN: 3734-5479;	Aleksey A. Semenov , MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-1977-7536; eLibrary SPIN: 3734-5479;

e-mail: semfeodosia82@mail.ru	e-mail: semfeodosia82@mail.ru
Горбанев Олег Витальевич; ORCID: 0009-0006-1083-8917; e-mail: o.v.gorbanev@mail.ru	Oleg V. Gorbanev; ORCID: 0009-0006-1083-8917; e-mail: o.v.gorbanev@mail.ru

РИСУНКИ



ACC

Рис. 1. Морфологические изменения атрофического рубца кожи крысы при экспериментальной аппликации неорганических гелей (окраска толуидиновым синим, $\times 40$, стрелки указывают на тучные клетки): а — контрольная группа с моделью атрофического рубца; б — тучные клетки на границе с гиподермой (экспериментальная аппликация неорганического геля на основе полисилоксанов); с — редкие тучные клетки возле стенки сосудов на границе с гиподермой (экспериментальная аппликация неорганического геля алюминия); д — многочисленные тучные клетки вдоль сосуда, прорастающего толщу атрофического рубца (группа с экспериментальной аппликацией биокомпозиата на основе неорганического геля алюминия и фактора роста).

Fig. 1. Morphologic changes in atrophic rat skin scar under experimental application of inorganic gels (staining with toluidine blue. $\times 40$, arrows point to mast cells): a — control group with atrophic scar model; b — mast cells at the border with hypodermis (experimental application polysiloxane-based inorganic gel); c — sparse mast cells near the vessel wall at the border with hypodermis (experimental application inorganic aluminum gel); d — numerous mast cells along the vessel sprouting the thickness of atrophic scar (group with experimental application of biocomposite based on inorganic aluminum gel and growth factor).

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Количественные характеристики тучных клеток в коже интактных и экспериментальных животных в атрофическом рубце, Me [25; 75]

Table 1. Quantitative characteristics of mast cells in skin from intact and experimental animals in atrophic scar (Me [25; 75])

Исследуемые параметры	Исследуемые группы					
	I	II	III	IV	V	VI
Тучные клетки в 1 мм ²	32,1 [31,0; 36,5]	4,0 [3,2; 4,7]	18,8 [16,7; 21,9]	7,2 [6,2; 8,2]	10,9 [9,5; 12,4]	19,7 [19,7; 22,1]
Недегранулированные тучные клетки, %	51,2 [47,8; 55,9]	14,5 [0; 32,0]	45,2 [35,0; 50,0]	43,1 [36,0; 52,0]	8,8 [1,0; 21,0]	43,6 [36,0; 49,0]
Частично дегранулированные тучные клетки %	35,0 [29,7; 37,7]	17,3 [11,0; 23,0]	42,9 [39,0; 48,0]	37,2 [30,0; 43,0]	48,8 [42,0; 56,0]	43,3 [37,0; 49,0]
Полностью дегранулированные тучные клетки, %	14,0 [12,4; 15,3]	62,8 [48,0; 83,0]	11,9 [10,0; 15,0]	19,2 [12,0; 26,0]	37,9 [34,0; 43,0]	12,5 [10,0; 16,0]

Примечание: I — интактные животные, II — контрольная группа с моделью атрофического рубца, III — экспериментальная аппликация ростового фактора эндотелия сосудов, IV — экспериментальная аппликация неорганического геля алюминия, V — экспериментальная аппликация неорганического силиконового геля, VI — экспериментальная аппликация биокомпозиата на основе неорганического геля алюминия и фактора роста.

Note: I — intact animals, without atrophic scar model, II — control group with atrophic scar model, III — experimental application of vascular endothelial growth factor, IV — experimental application of inorganic aluminum gel, V — experimental application of inorganic silicone gel, VI — experimental application of biocomposite based on inorganic aluminum gel and growth factor.