

УВЕЛИЧЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ АНГИОГЕНЕЗА В ОБЛАСТИ МЕХАНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НЕОСКИН

© М.В. Константинова, А.Г. Васильев, Н.А. Верлов, М.Р. Артеменко

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 01.03.2016

Принята к печати: 10.06.2016

Резюме. Разнообразные кожезаменители в настоящее время стали шире использоваться наряду с другими современными методами лечения кожных ран, поскольку их применение снижает потребность в васкуляризации раны, увеличивает кожный компонент излеченной раны, уменьшает или удаляет ингибирующие факторы, уменьшает воспалительный процесс и способствует быстрому и безопасному закрытию раны, обеспечивая гибкость в тканевой репарации. Целью работы явилась оценка влияния кожезаменителя неоскин на интенсивность ангиогенеза и репарации раны в эксперименте на белых крысах. Моделирование раневого повреждения кожных покровов воспроизводили путем оперативного удаления кожного лоскута на участке площадью 4,9 см² в условиях общего обезболивания (общий золетиловый наркоз). Лечение кожной раны производили путем наложения на область раны инновационного препарата неоскин (производитель – ООО «Транс-Технологии», Россия), представляющего собой трехмерную матрицу, состоящую из белков внеклеточного матрикса и мезенхимных клеток, на протяжении 14 суток. Определяли содержание в плазме крови крыс маркеров ангиогенеза: VEGF, NO, tPA и PAI-1 иммуноферментным методом. Анализ плотности сосудистой сети в области раневой поверхности производили гистологическим методом. Оценка плотности микроциркуляционного русла проводили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, светооптическим методом на 50 полях зрения. Исследованная модель механического повреждения кожных покровов, не затрагивающего подлежащие органы и ткани, сопровождалась характерными для раневого процесса изменениями ангиогенеза. Наблюдались транзитное снижение плотности микроциркуляторного русла в области раны и нарастание активности основных проангиогенных факторов, необходимых для репарации. Применение препарата неоскин для терапии повреждения кожи у крыс способствовало быстрой активации ангиогенеза и репарации раны.

Ключевые слова: кожезаменители; неоскин; заживление кожных ран; репарация раны; ангиогенез; проангиогенные факторы.

BOOSTING ANGIOGENESIS IN SKIN MECHANICAL TRAUMA AREA BY MEANS OF NEOSKIN SKIN-SUBSTITUTE PREPARATION

© M.V. Konstantinova, A.G. Vasiliev, N.A. Verlov, M.R. Artemenko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):85-91

Received: 01.03.2016

Accepted: 10.06.2016

Abstract. Various skin-replacements nowadays are widely used alongside other up-to-date methods for treatment of skin wounds for using this technique decreases the need for wound vascularization, increases the wound's skin component, decreases or completely removes inhibitory factors, decreases inflammatory process thus contributing to quick and safe wound's covering up ensuring tissue reparation flexibility. The goal of the study was to assess the influence of Neoskin skin-replacement upon angiogenesis and wound reparation intensity in experiment involving white rats. Skin wound was modeled by removing a 4,9 square mm skin flap by means of incision under general narcosis (Zoletil). The treatment of the wound included the application of innovation preparation Neoskin produced by "Trans-Technologies", Russia upon the skin wound for 14 days. The preparation Neoskin is a three-layer matrix consisting of extracellular matrix proteins and mesenchymal cells. Angiogenesis markers concentrations were determined in blood plasma by means of immune-enzyme assay (VEGF, NO, tPA and PAI-1). Vascular network density in the wound surface zone was determined by means of histological method in slides stained with hemotoxillin-eosine with the aid of light-microscopy in 50 fields of vision. Skin mechanical trauma model not involving subjacent organs and tissues was accompanied by angiogenesis changes characteristic of wound

healing process. Transitory reduction of microcirculatory network density in the area of the wound and increasing activity of basic proangiogenic factors necessary for reparation took place. The use of Neoskin in the therapy of skin lesions in rats has contributed to fast activation of angiogenesis and wound healing.

Keywords: skin replacements; Neoskin; skin wound healing; wound reparation; angiogenesis; proangiogenic factors.

В основе современных методов лечения кожных ран лежат следующие принципы: профилактика и борьба с раневой инфекцией и интоксикацией, учет местной и общей реакции организма на травму и инфекцию раны, периодизация раневого процесса, индивидуализация больного, его возрастные и типологические особенности и, наконец, разработка и внедрение кожезаменителей. Исходя из разных классификаций, заживление раны включает три фазы: I — фаза воспаления; II — фаза регенерации; III — фаза реорганизации рубца [7, 13]. Для регенерации раны характерен сложнейший 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 [1, 3, 20]. Тучные клетки играют важную роль в механизмах развития восстановительных процессов в коже при раневом дефекте, что связывают с выделением противовоспалительных медиаторов [19].

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 [8]. 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 [16, 22].

В настоящее время усиленно разрабатываются подходы к использованию стволовых клеток (СК) в клинической практике. Большое внимание уделяется разработкам, направленным на стимуляцию собственных взрослых СК, которые содержатся во многих органах и тканях организма [18]. Важную роль при регенерации кожи играют клетки стенок микрососудов. Микрососуды являются центрами клеточной пролиферации и дифференцировки [5].

Эндотелиоциты и перициты — основные источники новых клеточных элементов дермы, в частности фибробластов. Установлено, что стенка микрососудов служит нишей для резидентных СК ткани, обеспечивающих ее регенерацию [21]. С помощью микрососудов поставляются костномозговые стволовые клетки, участвующие в регенерации кожи [14].

Кожа взрослого человека содержит три различные субпопуляции фибробластов: фибробласты папиллярного, ретикулярного слоев дермы и ассоциированные с волосными фолликулами. В зависимости от расположения в ткани и выполняемых функций они продуцируют проколлаген, фибронектин, гликозаминогликаны, гиалуроновую кислоту, проэластин, нидоген, ламинин, хондроитин-4-сульфат, тинасцин и др. При этом коллаген и эластин формируют волокнистый каркас ткани, гликозаминогликаны и гиалуроновая кислота составляют ее межклеточный матрикс, фибронектин отвечает за адгезию, подвижность, дифференцировку и взаимную ориентацию клеток в ткани [13]. Для лечения различных заболеваний кожи применяют как аллогенные, так и аутологичные фибробласты. При использовании аутологичных клеток исключен риск развития аллергических реакций, не возникает трудностей с поиском подходящих доноров, наблюдается длительный клинический эффект [4].

Заменители кожи — гетерогенная группа веществ, которые помогают во временном или постоянном закрытии многих типов ран. Хотя эти вещества не стали заменой для хирургической обработки или стандартных методов лечения, они предполагают альтернативы стандартным методам лечения, когда последние неэффективны. Заменители кожи предоставляют возможности для восстановления кожи методами, которые могут превосходить другие доступные методы, так как требуют меньшей васкуляризации раны, увеличивают кожный компонент излеченной раны, уменьшают или удаляют ингибирующие факторы, уменьшают воспалительный процесс и предоставляют быстрое и безопасное закрытие раны. Они также обеспечивают гибкость в тканевой репарации, что позволяет практикам использовать подход, напоминающий «восстановительный лифт», а не «лестницу». Практик может продвинуться вверх и вниз по «восстановительной лестнице» от крайностей вариантов покрытия, пропуская промежуточные этапы, если это необходимо.

Не существует идеальных кожезаменителей. Каждый вид продукта имеет свои преимущества и недостатки, которые вариabельны в зависимости от клинической картины. Разнообразие столь велико, что истинное сравнение всех продуктов лицом к лицу не представляется возможным.

Целью работы явилась оценка влияния кожезаменителя неоскин на интенсивность ангиогенеза и репарации раны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован 51 самец белых беспородных крыс массой 240–300 г, разведения Питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН. Моделирование раневого повреждения кожных покровов у крыс воспроизводили по В.А. Гинюк [2] путем оперативного удаления кожного лоскута на участке площадью 4,9 см² в условиях общего обезболивания (общий золотилловый наркоз). Для предотвращения преждевременного стягивания раны и ее эпителизации к предварительно вывернутым краям раневой поверхности пришивали пластмассовое кольцо диаметром 2,5 см с закрывающейся крышкой. Лечение производили путем наложения на область раны инновационного препарата неоскин (производитель — ООО «Транс-Технологии», Россия), представляющего собой трехмерную матрицу, состоящую из белков внеклеточного матрикса и мезенхимных клеток, на протяжении 14 суток.

Были выделены 3 экспериментальные группы:

- 1) «Контроль» ($n = 10$) — интактные животные;
- 2) «Повреждение» ($n = 22$) — животные, у которых производили оперативное удаление кожного лоскута и наблюдали течение раневого процесса;
- 3) «Неоскин» ($n = 19$) — животные, у которых производили оперативное удаление кожного лоскута и проводили лечение препаратом неоскин.

Оперированные животные содержались индивидуально, ограничений в питании и питьевом режиме не вводилось. На всем протяжении исследования в помещении, где содержались животные, ежедневно, периодически осуществлялся контроль параметров окружающей среды. Световой режим в помещении: 12 часов — свет, 12 часов — темнота. Учитывая суточные колебания основных клинико-физиологических и лабораторных показателей, все эксперименты с подопытными животными начинаются в первой половине дня (через час после начала «дневного периода») [15]. Температурный режим в помещении: 20–22 °С. Относительная влажность воздуха в помещении: 50–70%. Ежедневно подопытные животные осматривались, и в контроль-

ных точках исследования (3-и, 7-е и 10-е сутки от момента проведения операции) производили взятие биологического материала.

Взятие крови производили путем транскутанной пункции полостей сердца крысы под эфирным наркозом в вакуумные пробирки, содержащие К2-ЭДТА в качестве антикоагулянта в объеме 6 мл. Первичную обработку крови для получения плазмы для анализа производили вышеописанным методом [9]. Определяли содержание в плазме крови крыс основных маркеров ангиогенеза: сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), монооксида азота (NO), тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) иммуноферментным методом при помощи коммерческих наборов в соответствии с инструкцией фирмы-производителя (Cusabio, Китай).

Анализ плотности сосудистой сети в области раневой поверхности производили гистологическим методом. Взятие фрагментов кожи производили с учетом необходимости представления в каждом образце участков раневой поверхности, близко расположенных и удаленных областей неповрежденной кожи. Биоптаты кожи фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине в течение 48 часов, дальнейшую обработку производили общепринятыми методами. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Оценку плотности микроциркуляционного русла проводили светооптическим методом на 50 полях зрения.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью пакета программ математической обработки данных SPSS. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. Для проверки характера распределения применяли тест Колмогорова–Смирнова. Результаты оценивали, применяя критерий Стьюдента (нормальный характер распределения) и критерий Манна–Уитни (распределение, отличное от нормального). Статистически значимым уровнем считали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных выявил характерные для репаративных процессов ран изменения ангиогенеза, согласующиеся с данными научной литературы [6, 10, 11, 17]. Результаты исследования динамики изменений плотности сосудистой сети в коже крыс представлены на рисунке 1.

Механическое повреждение кожных покровов крыс приводило к резкому уменьшению количества функционально активных сосудов микроциркуляторного русла. На 3-и сутки эксперимента это уменьшение у животных группы «Повреждение»

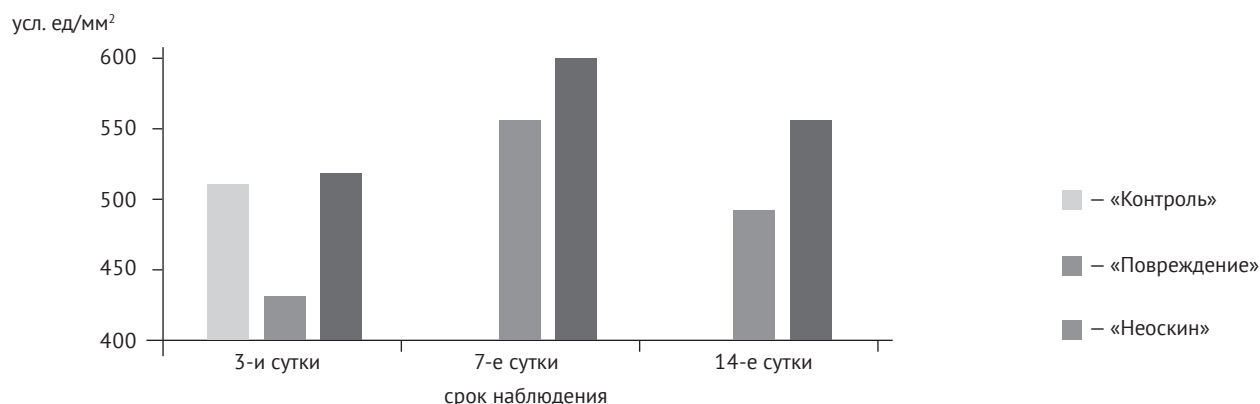


Рис. 1. Влияние препарата неоскин на динамику изменений плотности сосудов микроциркуляционного русла кожи крыс (область границы зоны повреждения и неизмененных тканей). Примечание: на 3-и сутки отличия группы «Повреждение» от группы «Контроль» достоверны ($p < 0,05$)

составило в среднем 18% ($p = 0,045$). В дальнейшем наблюдали быстрое восстановление плотности сосудов в коже крыс, достоверно не отличающейся от аналогичного показателя контрольной группы.

На фоне терапии раны препаратом неоскин не наблюдали уменьшения функционирующих кровеносных сосудов, что свидетельствует о достаточной перфузии в области репарации поврежденной кожи. На всем протяжении исследования этот показатель достоверно не отличался от контрольных показателей, незначительно превышая их (см. рис. 1).

Результаты анализа маркеров интенсивности ангиогенеза представлены в таблице 1.

Ангиогенез является неотъемлемым компонентом репаративного процесса в поврежденной коже. На 7-е сутки эксперимента у крыс группы «Повреждение» отмечалось значительное увеличение продукции VEGF (в 12,7 раза, $p = 0,039$) и tPA (в 1,8 раза, $p = 0,087$), что свидетельствует о нарастании митотического и локомоторного потенциала эндотелиоцитов и их функциональной активности.

Наращение среднего содержания VEGF в крови обследованных животных закономерно связано с увеличением на 7-е сутки количества особей с повышенным уровнем этого фактора роста (табл. 2). В качестве верхней границы нормы для VEGF нами был принято значение 100 пг/мл, уровень ниже 10 пг/мл рассматривали в качестве гипогергического состояния [12]. Через две недели после моделирования кожной раны уровень VEGF у нелеченых крыс снизился до контрольных значений (табл. 1, 2).

Применение препарата неоскин для лечения поражения кожи приводило к увеличению концентрации VEGF в крови животных, значительно более выраженному по сравнению с крысами группы «Повреждение» и на всем протяжении исследования превышающему аналогичный показатель у интактных крыс (см. табл. 1, 2). К окончанию периода наблюдений (14-е сутки) содержание VEGF на фоне проводимого лечения оставалось высоким (превышало контрольные значения в 8,8 раза, $p = 0,002$, значения в группе «Повреждение» — в 7,4 раза, $p = 0,005$), что свидетельствует о значительном те-

Таблица 1

Влияние препарата неоскин на динамику маркеров активности ангиогенеза в крови крыс с механическим повреждением кожных покровов на различных стадиях патологического процесса ($M \pm SEM$)

Группа	Сутки	n	Исследуемые показатели			
			VEGF, пг/мл	NO, мкмоль/л	tPA, нг/мл	PAI-1, нг/мл
«Контроль»	0	10	27,5 ± 11,10	97,3 ± 16,89	8,9 ± 0,91	56,5 ± 7,42
«Повреждение»	3	8	53,8 ± 24,08	75,7 ± 16,98	9,5 ± 1,39	67,9 ± 7,62
	7	6	349,0 ± 116,10*	73,6 ± 26,37	15,8 ± 3,38	69,6 ± 5,71
	14	8	33,0 ± 11,76	62,7 ± 13,03	10,9 ± 1,76	75,2 ± 4,89
«Неоскин»	3	6	102,6 ± 35,42*	84,7 ± 17,80	12,8 ± 2,09	82,0 ± 2,63*
	7	6	498,3 ± 138,01*	55,4 ± 19,72	19,7 ± 3,78*	70,5 ± 4,50
	14	7	243,2 ± 87,57***	68,3 ± 12,67	17,0 ± 3,22***	77,0 ± 5,00

n — объем выборки; * — отличия от группы «Контроль» достоверны ($p < 0,05$); ** — отличия от группы «Повреждение» достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 2

Влияние препарата неоскин на содержание VEGF в крови подопытных животных на различных стадиях патологического процесса ($M \pm SEM$)

Группы	Уровень VEGF	Период наблюдений (сутки)		
		3 <i>N; n; %; [95 ДИ]</i>	7 <i>N; n; %; [95 ДИ]</i>	14 <i>N; n; %; [95 ДИ]</i>
«Контроль»	> 100 пг/мл	10; 1; 10%; [0,25–44,50]		
	> 1000 пг/мл	нет		
	< 10 пг/мл	10; 1; 10%; [0,25–44,50]		
«Повреждение»	> 100 пг/мл	8; 2; 25%; [3,19–65,09]	6; 4; 67%; [22,28–95,67]	8; 1; 13%; [0,38–52,65]
	> 1000 пг/мл	нет	нет	нет
	< 10 пг/мл	8; 1; 13%; [0,38–52,65]	нет	8; 2; 25%; [3,19–65,09]
«Неоскин»	> 100 пг/мл	6; 2; 33%; [4,33–77,72]	6; 5; 83%; [35,88–99,58]	7; 4; 57%; [18,41–90,10]
	> 1000 пг/мл	нет	6; 1; 17%; [0,42–64,12]	нет
	< 10 пг/мл	нет	нет	нет

N — общий объем выборки в контрольной точке исследования; *n* — количество животных, уровень VEGF которых соответствует указанному диапазону; [95 ДИ] — доверительный интервал, 95 %

рапевтическом потенциале исследуемого препарата на используемой модели.

Анализ динамики содержания в крови подопытных животных NO и PAI-1 не выявил сколько-нибудь клинически значимых изменений, что можно объяснить высокой вариативностью этих показателей (см. табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используемая модель механического повреждения кожных покровов, не затрагивающего подлежащие органы и ткани, сопровождается характерными для раневого процесса изменениями ангиогенеза. Наблюдается транзитное снижение плотности микроциркуляторного русла в области раны и нарастание активности основных проангиогенных факторов — VEGF, tPA и NO, необходимых для репарации. Применение препарата неоскин для терапии повреждения кожи у крыс способствовало быстрой активации ангиогенеза и репарации раны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавришева Н.А., Ткаченко С.Б. Тучные клетки сердца в норме и при патологии // Кардиология. – 2003. – Т. 43. – № 6. – С. 59–65. [Gavrisheva NA, Tkachenko SB. Tuchnye kletki serdtsa v norme i pri patologii. *Kardiologiya*. 2003;43(6):59–65. (In Russ).]
2. Гинюк В.А. Методика моделирования острого местного гнойно-воспалительного процесса у лабораторных животных и проведения эксперимента по лечению полученных гнойных ран с помощью фоторегуляторной и фотодинамической терапии // Мед. журн. – 2009. – Т. 1. – С. 44–6. [Ginyuk VA. Metodika modelirovaniya ostrogo mestnogo gnoyno-vospalitel'nogo protsessa

u laboratornykh zhivotnykh i provedeniya eksperimenta po lecheniyu poluchennykh gnoynykh ran s pomoshch'yu fotoregulyatornoy i fotodinamicheskoy terapii. *Med. zhurn*. 2009;1:44–6. (In Russ).]

3. Жукова О.В., Потеекаев Н.Н., Стенько А.Г., и др. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – Т. 3. – № 4. – С. 4–9. [Zhukova OV, Potekaev NN, Sten'ko AG, et al. Patogenez i gistomorfologicheskie osobennosti rubtsovykh izmeneniy kozhi. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2009;3(4):4–9. (In Russ).]
4. Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С., и др. Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи // Клет. трансплантол. и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 4. – № 4. – С. 26–40. [Zorin VL, Zorina AI, Petrakova OS, et al. Dermal'nye fibroblasty dlya lecheniya defektov kozhi. *Klet. transplantol. i tkanevaya inzheneriya*. 2009;4(4):26–40. (In Russ).]
5. Колокольчикова Е.Г., Пальцын А.А., Щеголев А.И., и др. О пролиферативной активности адипоцитов в опухолях жировой ткани // Клет. технол. в биол. и мед. – 2005. – Т. 3. – С. 140–5. [Kolokol'chikova EG, Pal'tsyn AA, Shchegolev AI, et al. O proliferativnoy aktivnosti adipotsitov v opukholyakh zhirovoy tkani. *Klet. tekhnol. v biol. i med.* 2005;3:140–5. (In Russ).]
6. Константинова М.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 2. – С. 85–95. [Konstantinova MV, Khaytsev NV, Kravtsova AA, Balashov LD. Osnovnye problemy zazhivleniya ran i ispol'zovanie zameniteley kozhi. *Pediatr*. 2015;6(2):85–95. (In Russ).]

7. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. – М.: Медицина, 1981. – С. 688. [Kuzin MI, Kostyuchenok BM. Rany i ranevaya infektsiya. Moscow: Meditsina; 1981: 688. (In Russ).]
8. Мяделец О.Д., Суханов А.Ф. Взаимодействие тканевых базофилов и макрофагов в коже и лимфоузле крыс при воздействии общей глубокой гипотермии // Кробиология. – 1990. – Т. 4. – С. 19–22. [Myadelets OD, Sukhanov AF. Vzaimodeystvie tkanevykh bazofilov i makrofagov v kozhe i limfouzle krys pri vozdeystvii obshchey glubokoy gipotermii. *Kriobiologiya*. 1990;4:19-22. (In Russ).]
9. Трашков А.П., Васильев А.Г., Деметьева Е.А., и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 1. – № 33. – С. 148–53. [Trashkov AP, Vasil'yev AG, Dement'yeva EA, et al. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitiy eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2011;1(33):148-53. (In Russ).]
10. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., и др. Анти-тромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 3–19. [Trashkov AP, Vasil'yev AG, Tsygan NV, et al. Antitromboticheskaya terapiya v onkologii: sovremennoe sostoyanie problemy i nereshennye voprosy. *Pediatr*. 2012;3(2): 3-19. (In Russ).]
11. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 500–2. [Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsiirovannogo neoangtogeneza i giperkoaglyatsii. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014;158(10):500-2. (In Russ).]
12. Трашков А.П., Панченко А.В., Кораблев Р.В., и др. Возрастная динамика маркеров ангиогенеза у трансгенных HER-2/NEU (FVB/N) мышей с высокой частотой развития аденокарцином молочной железы // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 642–6. [Trashkov AP, Panchenko AV, Korablev RV, et al. Vozrastnaya dinamika markerov angiogeneza u transgennykh HER-2/NEU (FVB/N) myshey s vysokoy chastotoy razvitiya adenokartsinom molochnoy zhelezy. *Voprosy onkologii*. 2015;61(4): 642-6. (In Russ).]
13. Хрупкин В.И., Зубрицкий В.Ф., Ивашкин А.Н., и др. Дерматопластика раневых дефектов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 242. [Khрупкин VI, Zubritskiy VF, Ivashkin AN, et al. Dermatoplastika ranevykh defektov. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 242. (In Russ).]
14. Ярыгин К.Н. Роль резидентных и циркулирующих стволовых клеток в физиологической и репаративной регенерации // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2008. – Т. 1. – С. 2–8. [Yarygin KN. Rol' rezidentnykh i tsirkuliruyushchikh stvolovykh kletok v fiziologicheskoy i reparativnoy regeneratsii. *Patol. fiziol. i eksperim. terapiya*. 2008;1:2-8. (In Russ).]
15. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, et al. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/SV mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015;14(1):46-55. doi: 10.4161/15384101.2014.973308.
16. Entman ML, Youker KA, Frangogiannis N, et al. Is inflammation good for the ischemic heart-perspectives beyond the ordinary. *Z. Kardiol*. 2000, IX/82–IX/87;117(2):86-92.
17. Folberg R, Hendrix MJC, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am J Pathol*. 2000; 156:361-81. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64739-6.
18. Papathanasopoulos A, Giannoudis PV. Biological considerations of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells. *Injury*. 2008;39(S2):21-32. doi: 10.1016/S0020-1383(08)70012-3.
19. Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cell, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:486-94. doi: 10.1067/mai.2003.120.
20. Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachel, et al. Mast cell in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35: 1601-7. doi: 10.1016/S1357-2725(03)00208-5.
21. Shen Q, Wang Y, Kokovay E, et al. Adult SVZ stem cells lie in vascular niche: a quantitative analysis of niche cell-cell interactions. *Cell Stem Cell*. 2008;3:289-300. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.026.
22. Somasundaram P, Ren G, Nagan H, et al. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. *J Pathol*. 2005;205:102-11. doi: 10.1002/path.1690.

◆ Информация об авторах

Мария Валерьевна Константинова — ассистент, кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Chipoll@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Mariya V. Konstantinova — Assistant Professor, Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Chipoll@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avas7@mail.ru.

Николай Александрович Верлов — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет. E-mail: virlov@gmail.com.

Маргарита Радиевна Артеменко — кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shadow_ii@list.ru.

◆ Information about the authors

Andrey G. Vasiliev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: avas7@mail.ru.

Nikolai A. Verlov — MD, PhD, Senior researcher. St Petersburg National Research Academic University. E-mail: virlov@gmail.com.

Margarita R. Artyomenko — Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: shadow_ii@list.ru.