



Научная статья

УДК [612.13+612.683]:616-092.19

DOI: 10.37482/2687-1491-Z243

Соотношение содержания морфологических вариантов моноцитов при регенерации дермы у крыс после отморожения

Никита Алексеевич Шутский*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0979-1569>

Сергей Леонидович Кашутин* ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8824-0895>

Николай Сергеевич Феленко* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-8247>

Денис Владимирович Мизгирёв* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6804-3790>

Иван Алексеевич Овчаренко*** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1109-7324>

*Северный государственный медицинский университет
(Архангельск, Россия)

**Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова
(Архангельск, Россия)

***Архангельская областная клиническая больница
(Архангельск, Россия)

Аннотация. Моноциты и макрофаги играют одну из ключевых ролей в развитии и восстановлении тканей. В настоящее время наблюдается большой интерес к исследованию этих клеток в связи с их потенциалом в терапевтической регенерации, поскольку они выполняют фагоцитарную функцию, участвуют в иммунном ответе и регуляции гемопозза. Однако данные о роли морфологических вариантов моноцитов, локализованных в красном костном мозге и циркулирующих в периферической крови, в процессе восстановления кожных покровов после термических повреждений единичны и разрозненны. **Цель работы** – анализ включения моноцитов костного мозга и периферической крови с разными морфологическими признаками в репаративную регенерацию после локального острого холодового повреждения кожи на примере крыс. **Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использовались практически здоровые, половозрелые лабораторные беспородные крысы ($n = 100$) с массой тела 200–220 г. Все подопытные животные были разделены на 5 групп по 20 особей в каждой: контрольную и четыре опытных (3, 7, 14 и 21-е сутки после отморожения). Контактное отморожение 3-й степени моделировалось с помощью охлажденной до температуры жидкого азота ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$) металлической гирьки, которая прикладывалась к депилированной спине крысы на 3 мин. Площадь повреждения равнялась $4,9\text{ см}^2$. В работе применены методы гистологического анализа кожи, крови и красного костного мозга. **Результаты.** Процесс восстановления внеклеточного матрикса дер-

© Шутский Н.А., Кашутин С.Л., Феленко Н.С., Мизгирёв Д.В., Овчаренко И.А., 2025

Ответственный за переписку: Никита Алексеевич Шутский, адрес: 163069, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; e-mail: nikitashutskij@rambler.ru

мы характеризовался отсутствием резких колебаний со стороны содержания морфологических вариантов моноцитов (полиморфноядерных моноцитов, собственно моноцитов и промоноцитов) в костном мозге и крови. Отмечено, что на 3-и сутки после повреждения преобладали процессы пролиферации и дифференцировки, а к 7-м суткам наблюдалась интенсивная миграция клеток. К 14-м и 21-м суткам уровни различных форм моноцитов вернулись к исходным значениям.

Ключевые слова: полиморфноядерные моноциты, собственно моноциты, промоноциты, периферическая кровь, красный костный мозг, локальное острое холодовое поражение, регенерация межклеточного матрикса дермы

Для цитирования: Соотношение содержания морфологических вариантов моноцитов при регенерации дермы у крыс после отморожения / Н. А. Шутский, С. Л. Кашутин, Н. С. Феленко, Д. В. Мизгирёв, И. А. Овчаренко // Журнал медико-биологических исследований. 2025. Т. 13, № 2. С 213-221. DOI: 10.37482/2687-1491-Z243

Original article

The Ratio of Morphological Variants of Monocytes During Dermal Regeneration After Frostbite in Rats

Nikita A. Shutskiy*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0979-1569>

Sergey L. Kashutin* ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8824-0895>

Nikolay S. Felenko* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-8247>

Denis V. Mizgirev* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6804-3790>

Ivan A. Ovcharenko*** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1109-7324>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russia)

**Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov
(Arkhangelsk, Russia)

***Arkhangelsk Regional Clinical Hospital
(Arkhangelsk, Russia)

Abstract. Monocytes and macrophages play one of the key roles in the processes of tissue formation and repair. Currently, there is great interest in the study of these cells due to their potential in therapeutic regeneration as they participate in the immune response and regulation of haematopoiesis. However, data on the role of morphological variants of monocytes, localized in the red bone marrow and circulating in the peripheral blood, in the process of skin repair after thermal damage are extremely scarce and incomplete. The **purpose** of this study was to analyse the involvement of bone marrow and peripheral blood monocytes with different morphological characteristics in the reparative regeneration following acute local cold injury to the skin in rats. **Materials and methods.** The research was conducted on apparently healthy mature outbred rats ($n = 100$) weighing 200–220 g. All experimental animals were divided into 5 groups of 20 individuals each: the control and four experimental (3, 7, 14 and 21 days

Corresponding author: Nikita Shutskiy, *address:* prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163069, Russia; *e-mail:* nikitashutskijj@rambler.ru

after frostbite) groups. Third-degree frostbite was modelled by applying a metal weight cooled in liquid nitrogen (-196°C) to the depilated skin of the rat's back for 3 min. The area of damage was 4.9 cm^2 . The study used methods of histological analysis of the skin, blood and red bone marrow. **Results.** During the regeneration of the intercellular matrix of the dermis, no sharp fluctuations in the content of the morphological variants of monocytes (polymorphonuclear monocytes, monocytes proper and promonocytes) were recorded in the bone marrow and the blood. On the 3rd day after injury, proliferation and differentiation were the dominant processes, and by the 7th day, intensive cell migration was observed. By days 14 and 21, the levels of various forms of monocytes returned to their initial values.

Keywords: *polymorphonuclear monocytes, monocytes, promonocytes, peripheral blood, red bone marrow, acute local cold injury, regeneration of dermal intercellular matrix*

For citation: Shutskiy N.A., Kashutin S.L., Felenko N.S., Mizgirev D.V., Ovcharenko I.A. The Ratio of Morphological Variants of Monocytes During Dermal Regeneration After Frostbite in Rats. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 2, pp. 213–221. DOI: 10.37482/2687-1491-Z243

Участие макрофагов в регенеративном процессе не вызывает сомнений. Они не только обеспечивают его развитие непосредственно в зоне повреждения, но и регулируют созревание и рекрутирование клеток с регенераторным потенциалом в костном мозге [1–3]. В зоне повреждения макрофаги локализуются в тканевых зонах роста и посредством интерлейкина-1, трансформирующего фактора роста бета, опухолевого фактора оказывают влияние на митотическую и синтетическую активность клеток фибробластического ряда, деятельность которых направлена на восстановление соединительнотканного каркаса поврежденной ткани [4, 5]. Одну из ключевых ролей в ходе репарации выполняют макрофаги, которые способны синтезировать и секретировать тканевую коллагеназу, селективно разрушающую коллагеновые волокна [6]. С другой стороны, макрофаги через васкулоэндотелиальный фактор роста регулируют функциональную активность тучных клеток и эндотелиоцитов, которые также участвуют в регенеративном процессе [7–10]. Регуляция созревания и рекрутирования клеток связана с локализацией макрофагов в центре эритробластических островков костного мозга [11].

Поскольку система зрелых мононуклеарных фагоцитов представлена промоноцитами, моноцитами и макрофагами, возникает инте-

рес к изучению соотношения этих субпопуляций в динамике регенеративного процесса в костном мозге и крови. Известно, что промоноциты, обладающие свойствами пролиферации, мигрируют из костного мозга в кровь [12]. Одним из основных направлений в жизненном цикле моноцитов является формирование макрофагов. Они мигрируют из периферической крови в различные органы и ткани, где выполняют функции по регуляции физиологических и патологических процессов [13, 14].

Цель настоящей работы заключалась в анализе включения моноцитов костного мозга и периферической крови с разными морфологическими признаками в репаративную регенерацию после острого холодового поражения кожи на примере крыс.

Материалы и методы. В качестве объектов экспериментального исследования выбраны 100 практически здоровых, половозрелых крыс массой 200–220 г без учета половой принадлежности. Животные содержались в специально оборудованном помещении на базе Северного государственного медицинского университета (СГМУ) (г. Архангельск). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 05/06-18 от 28.06.2018). Проводимые манипуляции соответствовали международным стандартам в отношении лабораторных животных.

Все крысы были условно разделены на 5 групп: контрольную и четыре экспериментальных (по 20 особей в каждой). Модель острого локального отморожения 3-й степени воспроизводилась с помощью охлажденной до температуры жидкого азота (-196°C) металлической гирьки, которая прикладывалась к депилированной спине крысы на 3 мин. Площадь повреждения равнялась $4,9\text{ см}^2$ [15]. С целью предотвращения микробного загрязнения данный участок ежедневно обрабатывался водным раствором хлорексидина.

Выведение животных из эксперимента осуществлялось путем передозировки средства для наркоза (хлороформный наркоз по закрытому контуру) на 3, 7, 14 и 21-е сутки. Перед этим проводился забор крови для гематологического исследования после торакотомии путем пункции полости сердца. В ходе выведения животных из эксперимента осуществлялся забор костного мозга по стандартной методике из проксимального отдела бедренной кости [16]. Мазки фиксировались в абсолютном спирте в течение 30 мин, после чего образцы окрашивались по методу Романовского–Гимзы. Соотношение промоноцитов, собственно моноцитов и полиморфноядерных моноцитов определялось путем подсчета количества исследуемых разновидностей кровяных телец на 100 зрелых моноцитов. Идентификация клеток проводилась по форме ядра:

- промоноциты – клетки с округлым ядром;
- собственно моноциты – с бобовидным ядром;
- полиморфноядерные моноциты – с многолопастным ядром неправильной формы [17].

Полученные значения обрабатывались статистическими методами с использованием программы SPSS 13.0. Вследствие ненормального распределения данных описание выборок осуществлялось путем подсчета медианы, 1-го и 3-го квартилей, соответствующих 25-му и 75-му процентилям, – Me [Q_1 ; Q_3]. Вероятность различий значений между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Колмогорова–Смирнова (Z). Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. На 3-и сутки после локального холодового поражения в зоне повреждения наблюдался разрушенный эпидермальный слой, а в дерме регистрировались явления некроза и воспаления, характеризующиеся реорганизацией внеклеточных структур, разрушением волосных фолликулов и желез, миграцией нейтрофилов в зону поражения. С опорой на полученные нами ранее данные о динамике содержания коллагена и толщины коллагеновых волокон в поврежденной ткани после отморожения [18] можно отметить, что на фоне отморожения происходило снижение содержания коллагена в дерме (с 71 до 21 %) и толщины его волокон (с 11 до 3 мкм).

Как представлено в *таблице*, на 3-и сутки после отморожения в костном мозге регистрировалась незначительная тенденция к увеличению содержания промоноцитов (с 0,9 до 1,1 %; $Z = 1,06$; $p = 0,21$) и собственно моноцитов (с 2,0 до 2,6 %; $Z = 1,06$; $p = 0,21$). Уровень полиморфноядерных моноцитов оставался практически неизменным (0,1 и 0,2 %; $Z = 0,43$; $p = 0,91$). В структуре моноцитограммы крови статистически значимых изменений не наблюдалось. Отмечалась лишь тенденция к увеличению содержания полиморфноядерных моноцитов (с 7,0 до 10,0 %; $Z = 1,19$; $p = 0,11$) на фоне снижения концентрации промоноцитов (с 10,0 до 8,0 %; $Z = 1,31$; $p = 0,06$) и собственно моноцитов (с 12,0 до 10,0 %; $Z = 0,76$; $p = 0,59$).

На 7-е сутки формировалось клеточное скопление, состоящее преимущественно из нейтрофилов. Со стороны гиподермы наблюдались новые коллагеновые волокна и клетки фибробластического ряда, свидетельствовавшие о формировании новой ткани, что также подтверждается увеличением содержания коллагена дермы (с 21 до 31 %) и толщины его волокон (с 3 до 5 мкм) в зоне воздействия [18]. В костном мозге происходило незначительное снижение содержания промоноцитов (с 1,1 до 0,9 %; $Z = 1,01$; $p = 0,25$) и собственно моноцитов (с 2,6 до 2,0 %; $Z = 1,12$; $p = 0,13$). Уровень полиморфноядерных моноцитов практически не изменялся (0,1 и 0,2 %; $Z = 0,45$; $p = 0,98$).

Содержание клеток моноцитарного ряда в красном костном мозге и периферической крови крыс
в ходе регенерации межклеточного матрикса дермы после острого холодового повреждения, $Me [Q_1; Q_3]$, %

Level of cells of the monocytic series in the peripheral blood and red bone marrow of rats
during the regeneration of the dermal intercellular matrix after acute frostbite, $Me [Q_1; Q_3]$, %

Разновидность моноцитов	Контроль (1)	Сутки восстановления				Уровень статистической значимости
		3-и (2)	7-е (3)	14-е (4)	21-е (5)	
Красный костный мозг						
Промоноциты	0,9 [0,5; 1,2]	1,1 [0,6; 1,8]	0,9 [0,7; 1,1]	0,5 [0,2; 0,9]	0,3 [0,2; 0,4]	$p_{1-2} = 0,21$ $p_{2-3} = 0,25$ $p_{3-4} = 0,17$ $p_{4-5} = \mathbf{0,05}$ $p_{1-5} = \mathbf{0,01}$
Собственно моноциты	2,0 [1,1; 2,9]	2,6 [1,4; 4,2]	2,0 [1,7; 2,7]	1,3 [0,6; 2,1]	0,7 [0,4; 0,8]	$p_{1-2} = 0,21$ $p_{2-3} = 0,13$ $p_{3-4} = 0,18$ $p_{4-5} = \mathbf{0,04}$ $p_{1-5} = \mathbf{0,01}$
Полиморфно-ядерные моноциты	0,1 [0,0; 0,6]	0,2 [0,0; 0,4]	0,1 [0,0; 0,4]	0,0 [0,0; 0,4]	0,0 [0,0; 0,3]	$p_{1-2} = 0,91$ $p_{2-3} = 0,98$ $p_{3-4} = 0,99$ $p_{4-5} = 0,99$ $p_{1-5} = 0,83$
Периферическая кровь						
Промоноциты	10,0 [8,7; 13,2]	8,0 [5,2; 9,7]	10,0 [8,0; 12,0]	8,5 [8,0; 11,5]	9,5 [7,2; 13,0]	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{2-3} = 0,17$ $p_{3-4} = 0,81$ $p_{4-5} = 0,56$ $p_{1-5} = 0,95$
Собственно моноциты	12,0 [9,7; 14,0]	10,0 [8,5; 12,5]	14,0 [11,2; 15,0]	14,0 [11,5; 14,6]	14,0 [11,0; 15,0]	$p_{1-2} = 0,59$ $p_{2-3} = \mathbf{0,01}$ $p_{3-4} = 0,97$ $p_{4-5} = 0,99$ $p_{1-5} = 0,41$
Полиморфно-ядерные моноциты	7,0 [6,0; 9,0]	10,0 [7,2; 13,7]	6,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 9,7]	6,0 [5,7; 7,7]	$p_{1-2} = 0,11$ $p_{2-3} = \mathbf{0,01}$ $p_{3-4} = 0,56$ $p_{4-5} = 0,32$ $p_{1-5} = 0,86$

Примечание. Полу жирным начертанием выделены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

В крови статистически значимое увеличение уровня собственно моноцитов (с 10,0 до 14,0 %; $Z = 1,58$; $p = 0,01$) происходило на фоне более существенного снижения концентрации полиморфноядерных форм (с 10,0 до 6,0 %; $Z = 1,58$;

$p = 0,01$), чем роста содержания промоноцитов (с 8,0 до 10,0 %; $Z = 1,11$; $p = 0,17$).

На 14-е сутки наблюдалось появление эпидермиса на периферии зоны повреждения. Струп покрывал свежую ткань, представлен-

ную в виде тонких коллагеновых и эластических волокон, большого количества сосудов различного калибра и скопления клеток. Граница сетчатой дермы и гиподермы являлась преимущественной зоной для миграции клеток по отношению к сетчатой и сосочковой дерме [15]. В костном мозге тенденция к снижению концентраций промоноцитов и собственно моноцитов продолжилась (с 0,9 до 0,5 %; $Z = 1,1$; $p = 0,17$ и с 2,0 до 1,3 %; $Z = 1,15$; $p = 0,18$ соответственно). Медиана содержания полиморфноядерных клеток стала равной нулю. В крови концентрация промоноцитов несколько уменьшилась (с 10,0 до 8,5 %; $Z = 0,63$; $p = 0,81$), полиморфноядерных клеток – увеличилась (с 6,0 до 8,0 %; $Z = 0,79$; $p = 0,56$), а содержание собственно моноцитов не изменилось (14,0 и 14,0 %; $Z = 0,47$; $p = 0,97$).

На 21-е сутки в зоне локального холодового воздействия сформировался эпидермис, под которым выявлена рубцовая ткань. В костном мозге содержание промоноцитов и собственно моноцитов достигло минимума за весь период наблюдения: зафиксирован спад с 0,5 до 0,3 % ($Z = 1,34$; $p = 0,05$) и с 1,3 до 0,7 % ($Z = 1,41$; $p = 0,04$) соответственно. Медиана концентрации полиморфноядерных моноцитов так и не превысила нулевого значения. В крови колебания содержания промоноцитов и полиморфноядерных моноцитов были в виде слабых тенденций: с 8,5 до 9,5 %; $Z = 0,79$; $p = 0,56$ и с 8,0 до 6,0 %; $Z = 0,94$; $p = 0,32$ соответственно. Медиана концентрации собственно моноцитов не изменилась. Различий в содержании изучаемых клеток в крови в контроле и на 21-е сутки после отморожения не выявлено.

Обсуждение. На 3-и сутки после повреждения наблюдались некроз и воспаление тканей кожи, которые сами по себе являются сильными хемотаксическими сигналами для рекрутирования клеток, в т. ч. моноцитарного ряда, что согласуется с данными других авторов [19, 20]. Также отмечено увеличение концентраций промоноцитов и собственно моноцитов в костном мозге, а в крови, наоборот, проявлялось их снижение в виде незначитель-

ных тенденций. С учетом того, что промоноциты способны к делению [21], а собственно моноциты демонстрируют функции полноценной эффекторной клетки [22], увеличение их количества на 3-и сутки, хотя и в виде тенденции, свидетельствует о том, что в костном мозге процессы внутри моноцитарного звена касались пролиферации и дифференцировки, направленных на формирование пула полноценных эффекторных клеток. Регистрируемая в крови обратная реакция в виде снижения концентраций промоноцитов и собственно моноцитов на фоне увеличения концентрации полиморфноядерных вариантов, возможно, свидетельствует о продолжении процессов дифференцировки в макрофаги уже в кровеносном русле.

На 7-е сутки происходило нарастание процентного содержания коллагена и толщины коллагеновых волокон в зоне повреждения. Поскольку формирующийся коллаген является хемотаксическим фактором для моноцитов [23], даже незначительное снижение концентраций промоноцитов, собственно моноцитов и полиморфноядерных моноцитов в костном мозге может указывать на миграцию этих клеток в кровь, тем более что уровни собственно моноцитов и полиморфноядерных моноцитов крови статистически значимо увеличились ($Z = 1,41$; $p = 0,04$ и $Z = 1,58$; $p = 0,01$ соответственно).

На 14-е сутки в костном мозге миграция продолжилась, о чем говорит снижение концентраций промоноцитов, собственно моноцитов и полиморфноядерных моноцитов, медиана последних составила нулевое значение. В крови существенных изменений не наблюдалось.

К 21-м суткам эксперимента, когда сформировалась рубцовая ткань на месте локального отморожения, уровни промоноцитов и собственно моноцитов в костном мозге стали минимальными и статистически значимо отличались от соответствующих значений в группе контроля ($Z = 1,56$; $p = 0,01$ и $Z = 1,61$; $p = 0,01$ соответственно). В крови также не зафиксировано серьезных изменений.

В ходе регенерации межклеточного матрикса дермы каких-либо резких колебаний со стороны содержания изучаемых морфологических вариантов моноцитов в костном мозге и крови не регистрировалось. На 3-и сутки преобладали пролиферация и дифференцировка, на 7-е сутки – миграция. Все процессы происходили

медленно и постепенно, и только к окончанию ремоделирования в зоне повреждения к 21-м суткам уровни промоноцитов и собственно моноцитов костного мозга достигли тех значений, которые статистически значимо отличались от контрольных. В крови с 14-х суток существенных изменений не наблюдалось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Останин А.А. Роль макрофагов в восстановлении повреждений центральной нервной системы: новые возможности в лечении неврологических расстройств // Мед. иммунология. 2017. Т. 19, № 1. С. 7–18. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-7-18>
2. Niu Y., Wang Z., Shi Y., Dong L., Wang C. Modulating Macrophage Activities to Promote Endogenous Bone Regeneration: Biological Mechanisms and Engineering Approaches // Bioact. Mater. 2021. Vol. 6, № 1. P. 244–261. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.08.012>
3. Юшков Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации // Бюл. сиб. медицины. 2017. Т. 16, № 4. С. 94–105. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-94-105>
4. Ogle M.E., Segar C.E., Sridhar S., Botchwey E.A. Monocytes and Macrophages in Tissue Repair: Implications for Immunoregenerative Biomaterial Design // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2016. Vol. 241, № 10. P. 1084–1097. <https://doi.org/10.1177/1535370216650293>
5. Ohta M., Chosa N., Kyakumoto S., Yokota S., Okubo N., Nemoto A., Kamo M., Joh S., Satoh K., Ishisaki A. IL-1 β and TNF- α Suppress TGF- β -Promoted NGF Expression in Periodontal Ligament-Derived Fibroblasts Through Inactivation of TGF- β -Induced Smad2/3- and p38 MAPK-Mediated Signals // Int. J. Mol. Med. 2018. Vol. 42, № 3. P. 1484–1494. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3714>
6. Berman B., Duncan M.R. Inhibition of Dermal Fibrosis by Interferons // Dermal Immune System / ed. by B.J. Nickoloff. Boca Raton: CRC Press, 1992. P. 209–226. <https://doi.org/10.1201/9780429261893-11>
7. Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А., Кузнецова С.А. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система // Успехи соврем. биологии. 2009. Т. 129, № 4. С. 336–347.
8. Zhao J.-W., Ping J.-D., Wang Y.-F., Liu X.-N., Li N., Hu Z.-L., Ming L. Vitamin D Suppress the Production of Vascular Endothelial Growth Factor in Mast Cell by Inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α Pathway in Chronic Spontaneous Urticaria // Clin. Immunol. 2020. Vol. 215. Art. № 108444. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108444>
9. Cox N., Pokrovskii M., Vicario R., Geissmann F. Origins, Biology, and Diseases of Tissue Macrophages // Annu. Rev. Immunol. 2021. Vol. 39. P. 313–344. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-111748>
10. Marcella S., Petraroli A., Braile M., Parente R., Ferrara A.L., Galdiero M.R., Modestino L., Cristinziano L., Rossi F.W., Varricchi G., Triggiani M., de Paulis A., Spadaro G., Loffredo S. Vascular Endothelial Growth Factors and Angiopoietins as New Players in Mastocytosis // Clin. Exp. Med. 2021. Vol. 21, № 3. P. 415–427. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00693-0>
11. Захаров Ю.М. Регуляция эритропоэза в эритробластических островках костного мозга // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97, № 9. С. 980–994.
12. Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation // Front. Immunol. 2014. Vol. 5. Art. № 514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
13. Каткий К.П. Иммунная система: морфо-функциональная организация периферических лимфоидных органов // Мед. иммунология. 1999. Т. 1, № 1–2. С. 11–16.
14. Кошевенко Ю.Н. Механизмы клеточного иммунитета в коже // Косметика и медицина. 2001. Т. 3. С. 15–26.

15. Шутский Н.А., Какутин С.Л., Шагров Л.Л., Малявская С.И., Холопов Н.С. Содержание клеток в зонах дермы крыс в норме и на фоне метаболического синдрома при восстановлении после холодовой травмы // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 2. С. 87–99. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z094>
16. Савинцев А.М., Малько А.В., Смолянинов А.Б. Клеточные технологии в хирургическом лечении переломов проксимального отдела бедренной кости // Здоровье – основа человеч. потенциала: проблемы и пути их решения. 2012. Т. 7, № 2. С. 834.
17. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. СПб.: Полисан, 1998. 111 с.
18. Шутский Н.А., Шагров Л.Л., Какутин С.Л., Малявская С.И. Содержание коллагена дермы и факторов роста сыворотки крови у крыс после локального холодового повреждения // Цитология. 2020. Т. 62, № 8. С. 601–608. <https://doi.org/10.31857/S0041377120080076>
19. Westman J., Grinstein S., Marques P.E. Phagocytosis of Necrotic Debris at Sites of Injury and Inflammation // Front. Immunol. 2020. Vol. 10. Art. № 3030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03030>
20. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3, № 2. С. 16–22.
21. van Furth R., Cohn Z.A. The Origin and Kinetics of Mononuclear Phagocytes // J. Exp. Med. 1968. Vol. 128, № 3. P. 415–435. <https://doi.org/10.1084/jem.128.3.415>
22. van Furth R., Beekhuizen H. Monocytes // Encyclopedia of Immunology. / ed. by P.J. Delves. Elsevier, 1998. P. 1750–1754. <https://doi.org/10.1006/rwei.1999.0443>
23. Sapudom J., Mohamed W.K.E., Garcia-Sabaté A., Alatoon A., Karaman S., Mahtani N., Teo J.C.M. Collagen Fibril Density Modulates Macrophage Activation and Cellular Functions During Tissue Repair // Bioengineering (Basel). 2020. Vol. 7, № 2. Art. № 33. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7020033>

References

1. Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Ostanin A.A. The Role of Macrophages in Damage Recovery of Central Nervous System: New Options for Treatment of Neurological Disorders. *Med. Immunol.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 7–18 (in Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-7-18>
2. Niu Y., Wang Z., Shi Y., Dong L., Wang C. Modulating Macrophage Activities to Promote Endogenous Bone Regeneration: Biological Mechanisms and Engineering Approaches. *Bioact. Mater.*, 2021, vol. 6, no. 1, pp. 244–261. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.08.012>
3. Yushkov B.G. Immune System and Regulation of Regeneration. *Bull. Sib. Med.*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 94–105 (in Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-94-105>
4. Ogle M.E., Segar C.E., Sridhar S., Botchwey E.A. Monocytes and Macrophages in Tissue Repair: Implications for Immunoregenerative Biomaterial Design. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2016, vol. 241, no. 10, pp. 1084–1097. <https://doi.org/10.1177/1535370216650293>
5. Ohta M., Chosa N., Kyakumoto S., Yokota S., Okubo N., Nemoto A., Kamo M., Joh S., Satoh K., Ishisaki A. IL-1 β and TNF- α Suppress TGF- β -Promoted NGF Expression in Periodontal Ligament-Derived Fibroblasts Through Inactivation of TGF- β -Induced Smad2/3- and p38 MAPK-Mediated Signals. *Int. J. Mol. Med.*, 2018, vol. 42, no. 3, pp. 1484–1494. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3714>
6. Berman B., Duncan M.R. Inhibition of Dermal Fibrosis by Interferons. Nickoloff B.J. (ed.). *Dermal Immune System*. Boca Raton, 1992, pp. 209–226. <https://doi.org/10.1201/9780429261893-11>
7. Kiseleva E.P., Krylov A.V., Starikova E.A., Kuznetsova S.A. Faktor rosta sosudistogo endotelija i immunnaya sistema [Vascular Endothelial Growth Factor and the Immune System]. *Uspekhi sovremennoy biologii*, 2009, vol. 129, no. 4, pp. 336–347.
8. Zhao J.-W., Ping J.-D., Wang Y.-F., Liu X.-N., Li N., Hu Z.-L., Ming L. Vitamin D Suppress the Production of Vascular Endothelial Growth Factor in Mast Cell by Inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α Pathway in Chronic Spontaneous Urticaria. *Clin. Immunol.*, 2020, vol. 215. Art. no. 108444. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108444>
9. Cox N., Pokrovskii M., Vicario R., Geissmann F. Origins, Biology, and Diseases of Tissue Macrophages. *Annu. Rev. Immunol.*, 2021, vol. 39, pp. 313–344. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-111748>
10. Marcella S., Petraroli A., Braile M., Parente R., Ferrara A.L., Galdiero M.R., Modestino L., Cristinziano L., Rossi F.W., Varricchi G., Triggiani M., de Paulis A., Spadaro G., Loffredo S. Vascular Endothelial Growth Factors

and Angiopoietins as New Players in Mastocytosis. *Clin. Exp. Med.*, 2021, vol. 21, no. 3, pp. 415–427. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00693-0>

11. Zakharov Yu.M. Regulatsiya eritropoeza v eritroblasticheskikh ostrovkakh kostnogo mozga [Regulation of Erythropoiesis in the Erythroblast Islands of the Bone Marrow]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2011, vol. 97, no. 9, pp. 980–994.

12. Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5. Art. no. 514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>

13. Katkiy K.P. Immunnaya sistema: morfo-funktsional'naya organizatsiya perifericheskikh limfoidnykh organov [Immune System: Morphofunctional Organization of Peripheral Lymphoid Organs]. *Meditinskaya immunologiya*, 1999, vol. 1, no. 1–2, pp. 11–16.

14. Koshevenko Yu.N. Mekhanizmy kletchnogo immuniteta v kozhe [Mechanisms of Cellular Immunity in the Skin]. *Kosmetika i meditsina*, 2001, vol. 3, pp. 15–26.

15. Shutskiy N.A., Kashutin S.L., Shagrov L.L., Malyavskaya S.I., Kholopov N.S. Cell Content in Rat Dermal Zones in Health and at Metabolic Syndrome During Recovery from Cold Injury. *J. Med. Biol. Res.*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. 87–99. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z094>

16. Savintsev A.M., Mal'ko A.V., Smolyaninov A.B. Kletchnye tekhnologii v khirurgicheskom lechenii perelomov proksimal'nogo otdela bedrennoy kosti [Cellular Technologies in the Surgical Treatment of Proximal Femur Fractures]. *Zdorov'ye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*, 2012, vol. 7, no. 2, p. 834.

17. Freydlin I.S. *Immunnaya sistema i ee defekty* [Immune System and Its Defects]. St. Petersburg, 1998. 111 p.

18. Shutskiy N.A., Shagrov L.L., Kashutin S.L., Malyavskaya S.I. Soderzhanie kollagena dermy i faktorov rosta syvorotki krovi u krys posle lokal'nogo kholodovogo povrezhdeniya [The Content of Dermal Collagen and Growth Factors in Blood Serum of Rats After Local Cold Injury]. *Tsitologiya*, 2020, vol. 62, no. 8, pp. 601–608. <https://doi.org/10.31857/S0041377120080076>

19. Westman J., Grinstein S., Marques P.E. Phagocytosis of Necrotic Debris at Sites of Injury and Inflammation. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 10. Art. no. 3030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03030>

20. Simbirtsev A.S. Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii [Cytokines – Classification and Biologic Functions]. *Tsitokiny i vospalenie*, 2004, vol. 3, no. 2, pp. 16–22.

21. van Furth R., Cohn Z.A. The Origin and Kinetics of Mononuclear Phagocytes. *J. Exp. Med.*, 1968, vol. 128, no. 3, pp. 415–435. <https://doi.org/10.1084/jem.128.3.415>

22. van Furth R., Beekhuizen H. Monocytes. Delves P.J. (ed.). *Encyclopedia of Immunology*. Elsevier, 1998, pp. 1750–1754. <https://doi.org/10.1006/rwei.1999.0443>

23. Sapudom J., Mohamed W.K.E., Garcia-Sabaté A., Alatoom A., Karaman S., Mahtani N., Teo J.C.M. Collagen Fibril Density Modulates Macrophage Activation and Cellular Functions During Tissue Repair. *Bioengineering (Basel)*, 2020, vol. 7, no. 2. Art. no. 33. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7020033>

Поступила в редакцию 03.07.2024 / Одобрена после рецензирования 30.09.2024 / Принята к публикации 30.10.2024.
Submitted 3 July 2024 / Approved after reviewing 30 September 2024 / Accepted for publication 30 October 2024.