

УДК 616-001.1

О. С. Арташян<sup>1,2</sup>, А. А. Сторожев<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА УЧАСТИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССЕ ОСТЕОГЕНЕЗА ХВОСТОВОГО ПОЗВОНКА КРЫС С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСПЛАНТАТА

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** Травмы и заболевания опорно-двигательного аппарата являются ведущим фактором инвалидизации во всем мире и занимают важное место в медицине. Среди травм костей патологии позвоночного столба занимают второе место. Зачастую переломы позвоночного столба сопровождаются разрушением тел позвонков. В подобных случаях остро стоит вопрос о подборе материала для замещения костного дефекта. Известно, что на заживление тканей опорно-двигательного аппарата влияют иммунные клетки. Среди иммунных клеток особое место занимают тучные клетки. **Цель исследования** — изучение морфофункционального состояния тучных клеток в регенерации костной ткани хвостового позвонка крыс с применением трансплантата на основе агарозы. **Материалы и методы.** В эксперименте участвовало 20 крыс линии Wistar. Крысам проводили операцию по удалению третьего хвостового позвонка, который в экспериментальных группах был заменен агарозным имплантом. Эксперимент длился 3 и 6 месяцев соответственно для разных групп. По окончании эксперимента проводились гистологическая оценка зоны регенерации. **Результаты.** Были выявлены различия в процессе репарации. Через 3 и 6 месяцев после операции по удалению хвостового позвонка происходит частичное замещения зоны дефекта костной тканью, центральная зона регенерата представлена фиброзно-мышечным сращением. Применение агарозного трансплантата способствует формированию костной ткани в сравнении с контролем на поздних сроках регенерации. Количество сосудов поначалу увеличивается, затем, наряду с увеличением их площади сечения, их число снижается. Количество тучных клеток зоны регенерации в экспериментальных группах максимально в начале регенеративного процесса, в дальнейшем оно снижается, что, вероятно, свидетельствует о снижении их регуляторного вклада. **Заключение.** Агарозный трансплантат вызывает усиление миграции тучных клеток в зону регенерации, которые, в свою очередь, влияют на проницаемость кровеносных сосудов и активацию микроциркуляции в целом в зоне восстановления, что является благоприятным фактором для процесса остеогенеза.

**Ключевые слова:** тучные клетки, иммунология, регенерация, кость, трансплантат, агароза

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Арташян Ольга Сергеевна

artashyan@inbox.ru

Дата поступления 30.05.2022 г.

Образец цитирования:

Арташян О. С., Сторожев А. А. Оценка участия тучных клеток в процессе остеогенеза хвостового позвонка крыс с применением трансплантата. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №4, с. 348–354, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-348-354

### Введение

Травмы и заболевания опорно-двигательного аппарата являются ведущим фактором инвалидиза-

ции во всем мире и занимают важное место в медицине. Патологии позвоночного столба составляют 17% от общего числа повреждений опорно-двигательного аппарата [1]. Зачастую переломы позвоночника сопровождаются разрушением тел позвонков. В подобных случаях остро стоит вопрос о подборе материала для замещения костного дефекта. Особый интерес представляют протезы на основе различных биополимеров, которые, благодаря своей превосходной биосовместимости, возможности подбирать химический состав, наличию пор для миграции клеток и врастания сосудов и регулируемой биодеградации, можно использовать как материал для замещения костных дефектов, а также для изготовления каркасов с применением клеточных технологий [2, 6, 7]. Агароза — это натуральный полимер, состоящий из  $\beta$ -D-галактопиранозы и 3,6-ангидридо- $\alpha$ -1-галактопиранозы. Агарозе присущи указанные выше качества. Дополнительно можно отметить, что материал обладает положительными адгезивными свойствами и является достаточно пластичным, чтобы изменять свою форму при механическом воздействии. Однако её деградация в организме является довольно медленным и мало контролируемым процессом [3].

Известно, что на заживление тканей опорно-двигательного аппарата влияют иммунные клетки. Среди иммунных клеток особое место занимают тучные клетки (далее – ТК), секретирующие большое количество цитокинов и других медиаторов, оказывая самые разнообразные физиологические эффекты, в том числе координируя клетки в регенерирующих тканях. В связи с этим возникает вопрос, какой вклад вносят ТК в процессы репарации тканей опорно-двигательного аппарата (в первую очередь, костной ткани), чья структура и чей функционал были нарушены.

**Цель работы** — изучить морфофункциональное состояние тучных клеток в процессе регенерации костной ткани хвостового позвонка крыс с применением трансплантата на основе агарозы. Основные задачи: 1) гистологический анализ зоны регенерации хвостового позвонка на месте трансплантата, выращенного на основе агарозы; 2) изучение состояния микроциркуляторного русла в зоне регенерации хвостового позвонка; 3) оценка количества и функциональной активности (процессы грануляции и дегрануляции) тучных клеток в зоне регенерации хвостового позвонка.

### Материалы и методы

Исследования на животных проводили в соответствии с директивами 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г. и «Guide for the care and use of laboratory animals (NAP, 2011)».

В эксперименте участвовало 20 самцов крыс линии Wistar, разделённых на контрольные группы, у которых осуществлялось удаление 3 хвостового позвонка, и экспериментальные, у которых позвонок заменялся на агарозный трансплантат. Для выявления динамики репарационного процесса рассматривались контрольные и экспериментальные крысы, выведенные из эксперимента через 3 и 6 месяцев после операционного воздействия.

Под эфирным наркозом крысам у основания хвоста выстригалась шерсть, эта область обрабатывалась 70% спиртом, производился разрез кожи и мышц и обнажался третий хвостовой позвонок. Разрушив межпозвонковые диски и связки, позвонок удалялся. Крысам опытных групп на его место помещался агарозный протез. Крысам контрольной группы производилось только удаление позвонка. Рана на хвосте ушивалась послойно: на внутренние ткани накладывались швы нитью из кетгута, на кожу — из шёлка. Каждое животное в течение трех дней с момента операции дополнительно обезболивалось 0,2 мл раствора анальгина внутримышечно, рана обрабатывалась левомеколем.

Эвтаназия проводилась под наркозом (передозировка хлороформ). Сразу после производилось изъятие зоны регенерации вместе с прилежащими к ней 2 и 4 позвонками и помещение вырезанного участка в забуференный 10% формалин на двое суток. После отмывания в проточной воде в течение 4 часов вырезанные участки помещались в 20% раствор ЭДТА (pH=7,3). Окончание декальцинации проверялось посредством пункции препаровальной иглой. Декальцинированные образцы костей обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Парафиновые блоки нарезали на микротоме Microm HM 450 толщиной 7 мкм с последующим окрашиванием пикрофуксином по Ван-Гизону и основным коричневым по Шубичу. Микропрепараты изучали на световом микроскопе Micros.

Изучение гистологических препаратов проводилась в области регенерации, которая представляет собой часть препарата, заключенную между двумя интактными позвонками. Окрашенные по Ван-Гизону препараты оценивались по характеру воспаления, наличию или отсутствию в зоне регенерации костно-хрящевого компонента, мышечной и оставшейся соединительной ткани. В программе ImageJ оценивалось микроциркуляторное русло по следующим показателям: среднее количество сосудов на  $\text{мм}^2$ , средняя площадь одного сосуда ( $\text{мкм}^2$ ) и доля площади сосудов относительно общей площади зоны регенерации. При изучении гистологических препаратов, окрашенных по Шубичу, проводился на всей площади зоны регенерации подсчет ТК и оценка их синтетической (грануляционной) и дегрануляционной активностей (рисунок 1).

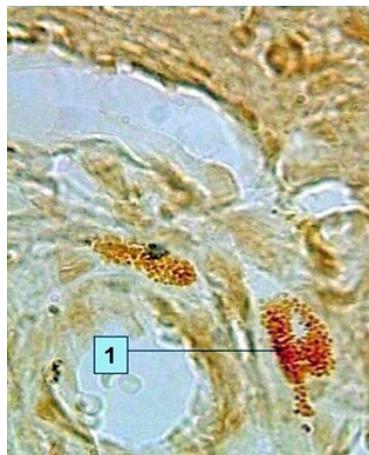


Рисунок 1. Тучные клетки в сосуде новообразованной костной ткани. Окрашивание по Шубичу. Ув.  $\times 400$ . 1 – ТК  
Figure 1. MCs in the vessel of newly formed bone tissue. Staining according to Shubich. Increase  $\times 400$ . 1 – MCs

Синтетическую активность оценивали с помощью среднего гистохимического коэффициента (СГХК), который показывает накопление гранул ТК, а дегрануляционную активность — с помощью индекса дегрануляции (ИД), который представляет собой процент дегранулирующих мастоцитов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ «Microsoft Excel» и «Статистика». Для оценки значимости различий между гистологическими параметрами групп использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. При вероятности ошибки  $p < 0,05$  различия между группами считались значимыми.

### Результаты исследования

Гистологический анализ показал изменение ряда показателей в динамике репарации (таблица 1).

Во всех исследуемых группах наблюдается принципиально схожая морфология поврежденного участка. Виден рост костной ткани со стороны гиалинового хряща интактных позвонков к центру зоны регенерации. В основном костная ткань представлена костной тканью губчатого типа и включает в себя сеть костномозговых полостей. К ней прилегает в меньших количествах хрящевая ткань, что дает основание предполагать, что новая костная ткань возникает на месте хрящевой путем вторичного окостенения.

В экспериментальной группе, с применением агарозного трансплантата, отмечается значимое возрастание площади костно-хрящевых мозолей через 6 месяцев после операции по сравнению с контрольной (таблица 1), что свидетельствует об ускорении процесса остеогенеза.

Наряду с мышечной тканью в процесс регенерации ожидаемо вовлечена соединительная ткань, направляемая мигрирующими в область между интактными позвонками фибробластами, которые активно пролиферируют и синтезируют коллагеновые волокна. Морфологический анализ показал, что фиброзно-мышечное сращение представлено рыхлой, плотной неоформленной соединительной тканью с большим количеством гладкомышечных волокон.

Рассмотрение долей мышечной ткани относительно общей зоны регенерации не позволило выявить значимые различия между экспериментальными и контрольными группами. Это обстоятельство позволяет предположить, что применение импланта на основе агарозы не оказывает значительного эффекта на развитие новой мышечной ткани.

Исследование соединительнотканного компонента поврежденного участка позволило выявить следующие особенности регенерации. Во-первых, в процессе заживления не происходит рубцевания всей области между интактными позвонками как у контрольных, так и у экспериментальных групп, что предполагает возможность дальнейшего роста костно-хрящевой ткани в обеих группах. Во-вторых, у экспериментальных групп, с применением агарозы, через 3 и 6 месяцев после операции отмечается меньшее количество соединительной ткани, чем у контрольных групп (таблица 1). Вероятно, они вызваны более ярко выраженным фибротическим эффектом при заживлении в отсутствие импланта или положительным воздействием трансплантата на формирование костной ткани.

Таблица 1  
Морфометрические показатели зоны регенерации исследуемых групп  
Table 1

Morphometric indicators of the regeneration zone of the groups under study

	Контроль через 3 месяца/ Control after 3 months					Медиана/ Median	Контроль через 6 месяцев/ Control after 6 months					Медиана/ Median
Доля площади костно-хрящевой ткани (%) / Proportion of bone tissue area (%)	26,3	9,51	29,36	32,23	26,4	26,4	28,33	25,13	16,31	3,35	11,13	16,31
Доля площади мышечной ткани (%) / Proportion of muscle tissue area (%)	6,16	3,12	3,27	0,95	2,1	3,12	10,75	5,44	4,34	0	5,25	5,25
Доля соединительнотканного компонента (%) / Share of the connected component (%)	67,53	87,37	67,38	66,91	71,5	67,53	60,92	66,43	79,35	88,87	91,4	79,35
Доля площади сосудов (%) / Percentage of vessel area (%)	5,85	5,86	4,36	1,5	5,16	5,16	4,74	2,1	1,57	5,69	7,38	4,74
Среднее количество сосудов (млн/мм <sup>2</sup> ) / Average number of vessels (million/mm <sup>2</sup> )	40,9	30,29	75,74	62,1	77,25	62,1	68,16	53,01	24,24	28,78	60,59	53,01
Средняя площадь сосудов (мкм <sup>2</sup> ) / Mean vessel area (μm <sup>2</sup> )	1,43	1,94	0,58	0,24	0,67	0,67	0,69	0,4	0,65	1,98	1,22	0,69
Индекс дегрануляции (%) / Index of degranulation (%)	1,39	0,84	12,5	2,08	17,19	2,08	5,24	5,24	8,93	2,5	4,29	5,24
Средний гистохимический коэффициент / Average histochemical coefficient	1,83	0,96	2,11	1,85	0,91	1,83	1,18	1,18	1,3	0,51	1,73	1,18
Количество тучных клеток на мм <sup>2</sup> / Number of mast cells per mm <sup>2</sup>	2,31	4,03	0,91	2,62	2,32	2,32	0,46	0,59	1,9	1,44	1,74	1,44
Доля площади костно-хрящевой ткани (%) / Proportion of bone tissue area (%)	5,57	41,98	35,43	27,6	27,6	27,6	48,12	25,21	34,76	26,6	37,67	34,76*
Доля площади мышечной ткани (%) / Proportion of muscle tissue area (%)	9,19	17,45	0	9,91	13,26	9,91	2,49	0,26	3,75	4,82	1,12	2,49
Доля соединительнотканного компонента (%) / Share of the connected component (%)	85,24	40,57	64,57	64,44	59,58	64,44	59,84	51,62	71,04	60,43	87,37	67,38
Доля площади сосудов (%) / Percentage of vessel area (%)	0,85	4,87	2,06	2,59	3,1	2,59	3,71	7	0,78	2,07	3,2	3,2
Среднее количество сосудов (млн/мм <sup>2</sup> ) / Average number of vessels (million/mm <sup>2</sup> )	46,96	57,56	65,13	56,04	54,53	56,04**	42,41	27,26	27,26	28,78	34,84	28,78
Средняя площадь сосудов (мкм <sup>2</sup> ) / Mean vessel area (μm <sup>2</sup> )	0,18	0,85	0,32	0,18	0,46	0,32	0,88	2,57	0,29	0,72	1,12	0,88***
Индекс дегрануляции (%) / Index of degranulation (%)	1,96	3,67	0	1,45	7,04	1,96	0	8,62	11,32	0	4,9	4,9
Средний гистохимический коэффициент / Average histochemical coefficient	1,18	0,99	1,21	1,5	2,5	1,21	1,62	1,22	1,15	1,9	1,8	1,62
Количество тучных клеток на мм <sup>2</sup> / Number of mast cells per mm <sup>2</sup>	2,51	3,08	1,31	2,96	2,88	2,88****	1,15	2,12	2,49	1,82	1,88	1,88

Примечание. \* — возрастание площади костно-хрящевых мозолей в экспериментальной группе на рубце в 6 месяцев после операции по сравнению с контрольной, \*\* — повышенное количество сосудов опытной груп-

пы через 3 месяца после операции в сравнении с опытной группой через 6 месяцев, \*\*\* — большая площадь сосудов опытной группы через 6 месяца после операции в сравнении с опытной группой через 3 месяца, \*\*\*\* — повышенное количество сосудов опытной группы через 3 месяца после операции в сравнении с опытной группой через 6 месяцев.

Note. \* — increase in the area of osteochondral calluses in the experimental group at the turn of 6 months after surgery compared with the control group, \*\* — increased number of vessels in the experimental group 3 months after surgery compared with the experimental group after 6 months, \*\*\* — large the area of the vessels of the experimental group 6 months after the operation compared with the experimental group after 3 months, \*\*\*\* — an increased number of vessels in the experimental group 3 months after the operation compared with the experimental group after 6 months.

Ангиогенез имеет важное значение для заживления ран и воспаления. В данном исследовании изучение микроциркуляторного русла показало значимые различия в экспериментальной группе через 3 и 6 месяцев после операции (таблица 1). Повышенное количество числа сосудов через 3 месяца можно интерпретировать как свидетельство активного обеспечения зоны регенерации кровью и, возможно, остаточным эффектом воспалительной реакции.

Средняя площадь сосудов также показывает изменения, происходящие в течение регенераторного процесса у экспериментальных крыс. Площадь сосудов на более раннем этапе меньше, чем на более позднем. Возможно, это связано с более ранним возрастом преобладающего числа сосудов, незавершенностью восстановления повреждения.

### Обсуждение результатов

Общеизвестно, что ТК выступают одними из главных регуляторов процесса регенерации тканей. Вскоре после имплантации биоматериалы вызывают дегрануляцию ТК, включая гистамин. Свободный гистамин вызывает гиперемию и повышенную экспрессию молекул эндотелиальной адгезии, таких как Р-селектин, которые стимулируют приток через эндотелиальный барьер и задержку фагоцитов [4]. Результаты настоящего исследования с внедрением в зону регенерации агарозного трансплантата показали, что прослеживается явная связь влияния ТК на стимуляцию микроциркуляторного русла зоны повреждения. Количество ТК достоверно меняется: максимальное их число отмечается именно на 3 месяц после операции, когда фиксируется увеличение числа мелких сосудов (неоангиогенез) по сравнению с более поздним сроком — 6 месяцами, где численность ТК, как и количество сосудов, падает. Эти данные можно также интерпретировать как след значительной воспалительной реакции организма, вызванной на имплант, угасающей к 6 месяцу после операции. Процессы репарации и воспаления характеризуются мощным ангиогенезом и динамическим балансом между эндогенными про- и антиангиогенными факторами. ТК локализуются в непосредственной близости от сосудистой стенки. Они являются богатым источником нескольких мощных ангиогенных факторов, включая VEGF, FGF-2, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-8 [5].

Дегрануляционная и синтетическая активность ТК не изменяется в период с 3 по 6 месяцев после операционного воздействия. Это говорит о том, что активность ТК остается на высоком уровне в период структурно-функциональных перестроек в очаге регенерации.

Применение агарозного трансплантата как чужеродного объекта вызвало более сильную воспалительную реакцию, чем без трансплантата. Воспаление вызывает усиление миграции ТК в зону регенерации, которые, в свою очередь, оказывают стимулирующее влияние на проницаемость кровеносных сосудов и активацию микроциркуляции в целом в зоне восстановления. Кровеносная система как агент транспортировки факторов роста костной ткани, хорошо представленных в области повреждения в связи с присутствием соседних интактных позвонков, способствовала формированию костно-хрящевого компонента.

*Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (Регистрационный номер НИОКТР № 122020900136-4) с использованием оборудования ЦКП ИИФ УрО РАН.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т. М.; Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистик; Социальные аспекты здоровья населения; 2010; 16 (4): 67–73.

2. Wu S., Liu X., Yeung K., Liu C., Yang X.; Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering; *Materials Science and Engineering R: Reports*; 2014; 80 (1): 1–36.
3. Кузнецова Д. С., Тимашев П. С., Баграташвили В. Н., Загайнова Е. В.; Костные импланты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор); *СТМ*; 2014; 6 (4): 201–212.
4. Tang L., Jennings T. A., Eaton J. W.; Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials; *Proc Natl. Acad Sci U S A.*; 1998; 95 (15): 8841–8846.
5. Norrby K.; Mast cells and angiogenesis; *APMIS*; 2002; 110 (5): 355–371.
6. Майбородин И.В., Шеплев Б.В., Дровосек М.Н., Колесников И.С., Тодер М.С., Шевела А.А.; Фибриновые технологии в ускорении регенерации поврежденной кости в эксперименте; *Экспериментальные и клинические исследования*; 2012;11 (4): 49–56.
7. Усачев В.А., Арташян О.С., Котомцев В.В., Сенькин Г.С., Солосина Д.А.; Применение фиброзного аутотрансплантата в посттравматической костной регенерации нижней челюсти; *Acta Biomedica Scientifica*; 2019; 4 (1): 162–165.

#### Авторы

Арташян Ольга Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

Кандидат биологических наук

Российская Федерация, 620049, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, 138 artashyan@inbox.ru

Сторожев Александр Анатольевич

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина

Магистрант

Российская Федерация 620002 Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Sasha\_Storozhev@list.ru

*O. S. Artashyan<sup>1,2</sup>, A. A. Storozhev<sup>2</sup>*

## EVALUATION OF THE PARTICIPATION OF MAST CELLS IN THE PROCESS OF OSTEOGENESIS OF THE RATT TAIL VERTEBRATE USING A GRAFT

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Injuries and diseases of the musculoskeletal system are the leading factor in disability worldwide and occupy an important place in medicine. Among bone injuries, pathologies of the spinal column take the second place. Often, fractures of the spinal column are accompanied by the destruction of the vertebral bodies. In such cases, the question of the selection of material to replace the bone defect is acute. It is known that immune cells influence the healing of tissues of the musculoskeletal system. Mast cells occupy a special place among immune cells. research is the study of the morphological and functional state of mast cells in the regeneration of the bone tissue of the tail vertebra of rats using a transplant based on agarose. The experiment involved 20 Wistar rats. Rats underwent surgery to remove the third tail vertebra, which in the experimental groups was replaced by an agarose implant. The experiment lasted 3 and 6 months, respectively, for different groups. At the end of the experiment, a histological assessment of the regeneration zone was carried out. Differences were found in the process of reparation. 3 and 6 months after the operation to remove the tail vertebra, the defect zone is partially replaced by bone tissue, the central zone of the regenerate is represented by fibromuscular fusion. The use of an agarose graft promotes the formation of

bone tissue in comparison with the control at late stages of regeneration. The number of vessels initially increases, then, along with an increase in their cross-sectional area, their number decreases. Mast cells of the regeneration zone in the experimental groups are maximal at the beginning of the regenerative process, and then it decreases, which probably indicates a decrease in their regulatory contribution. The agarose graft causes an increase in the migration of mast cells to the regeneration zone, which in turn affects the permeability of blood vessels and the activation of microcirculation in general in the recovery zone, which is a favorable factor for the process of osteogenesis.

**Keywords:** mast cells, immunology, regeneration, bone, graft, agarose

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Olga S. Artashyan

artashyan@inbox.ru

Received 30.05.2022

For citation:

Artashyan O. S., Storozhev A. A. Evaluation of the participation of mast cells in the process of osteogenesis of the ratt tail vertebrate using a graft. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 4, pp. 348–354. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-348-354 (In Russ)

#### REFERENCES

1. Andreeva T. M.; Injuries in the Russian Federation based on statistical data; Social aspects of public health; 2010; 16(4): 67–73. (in Russ)
2. Wu S., Liu X., Yeung K., Liu C., Yang X.; Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering; Materials Science and Engineering R: Reports; 2014; 80(1): 1–36.
3. D. S. Kuznetsova, P. S. Timashev, V. N. Bagratashvili, and E. V. Zagainova; Bone implants based on scaffolds and cell systems in tissue engineering (review); STM; 2014; 6(4):201–212. (in Russ)
4. Tang L., Jennings T. A., Eaton J. W.; Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials; Proc Natl. Acad Sci U S A.; 1998; 95(15): 8841–8846.
5. Norrby K.; Mast cells and angiogenesis; APMIS; 2002; 110(5): 355-371.
6. Mayborodin I.V., Sheplev B.V., Drovosekov M.N., Kolesnikov I.S., Toder M.S., Shevela A.A.; Fibrin technologies in accelerating regeneration of damaged bone in experiment; Experimental and clinical studies; 2012;11 (4): 49-56. (in Russ)
7. Usachev V.A., Artashyan O.S., Kotomtsev V.V., Senkin G.S., Solosina D.A.; Application of fibrous autograft in post-traumatic bone regeneration of the mandible; Acta Biomedica Scientifica; 2019; 4 (1): 162-165. (in Russ)

#### Authors

Olga S. Artashyan

Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Cand.Sci.(Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of immunological physiology and immunological pharmacology

106,138 Pervomaiskaya Str Yekaterinburg Russian Federation 620049

artashyan@inbox.ru

Alexander A. Storozhev

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Master's student

19 Mira Str. Yekaterinburg Russian Federation 620002

Sasha\_Storozhev@list.ru