

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-002-018:599.323.4

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.18.23

К ВОПРОСУ О ЗНАЧЕНИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПАТОМОРФОГЕНЕЗЕ МЕСТНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

*Тачмурат Атагелдиевич Гараев¹, Дерягулы Худайгулыевич Рзаев¹,
Аман Аннагельдыевич Гельдыев²

¹Государственный медицинский университет Туркменистана им. М. Гаррыева, Ашхабад, Туркменистан

²Международный учебно-научный центр Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана. Ашхабад, Туркменистан

Аннотация. Статья направлена на изучение роли тучных клеток в патоморфогенезе местных осложнений хронического среднего отита с помощью гистоцитоморфометрического метода. Полученные результаты работы показывают, что при хроническом среднем отите (ХСО) по сравнению с острым тучные клетки оказывают более существенное влияние на морфогенетический характер воспаления. В частности, у больных с ХСО в количестве достоверно преобладали крупные лаброциты ($p < 0,05$), их отростчатые формы ($p < 0,01$), формы с обильной метахроматичной ($p < 0,01$) зернистостью, а также лаброциты с признаками дегрануляции и расположенные преимущественно диффузно ($p < 0,05$). Таким образом, при хроническом среднем отите тучные клетки оказывают более существенное влияние на морфогенетический характер воспаления по сравнению с острым. Это обуславливает частое развитие осложнений в виде полипов и грануляций, характеризующихся прежде всего выраженным ангиогенезом мелких сосудов. Вышесказанное позволяет по-новому взглянуть на существующие методики лечения больных с местными осложнениями при хроническом среднем отите. В этой связи устранение аллергического компонента в патоморфогенезе воспаления могло бы сыграть решающую роль в достижении эффективности лечения. Особо интересным в этом плане выглядит местное применение десенсибилизирующих лекарственных средств в сочетании с препаратами растительного происхождения при лечении данной патологии с целью снижения уровня сенсibilизации тканей.

Ключевые слова: осложнения хронического среднего отита, тучные клетки, дегрануляция лаброцитов, гистоцитоморфометрия, аллергический компонент воспаления.

Для цитирования: Гараев Т. А., Рзаев Д. Х., Гельдыев А. А. К вопросу о значении тучных клеток в патоморфогенезе местного воспалительного процесса // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С. 18–23. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.18.23.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

TO THE QUESTION OF THE SIGNIFICANCE OF MAST CELLS IN PATHOMORPHOGENESIS LOCAL INFLAMMATORY PROCESS

Original article

Tachmurat A. Garayev¹, Deryaguly Kh. Rzayev¹, Aman A. Geldiyev²

¹State Medical University of Turkmenistan named after M. Garryev, Ashgabat, Turkmenistan

²International educational-scientific center of the Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan

Abstract. The article is aimed at studying the role of mast cells in the pathomorphogenesis of local complications in the chronic otitis media using a histocytomorphometric method. The obtained study results

* © Гараев Т. А., Рзаев Д. Х., Гельдыев А. А., 2022

show that in the chronic otitis media (CAM) compared with the acute one mast cells have a more significant effect on the morphogenetic nature of inflammation. In particular, in the CAM, large mastocytes ($p < 0,05$), their process forms ($p < 0,01$), forms with an abundant metachromatic ($p < 0,01$) granularity, as well as labrocytes with degranulation signs and location are mainly diffusely predominated in the quantity ($p < 0,05$). Thus, in the chronic otitis media, mast cells have a more significant effect on the morphogenetic nature of inflammation compared to its acute form. This causes the frequent development of complications in the form of polyps and granulations, characterized primarily by pronounced angiogenesis of small vessels. The foregoing allows us to take a fresh look at the existing methods of patients' treating with local complications in the chronic otitis media. In this regard, the elimination of the allergic component in the inflammation pathomorphogenesis could play a decisive role in achieving the treatment effectiveness. Of particular interest in this regard is the local use of desensitizing medicaments in the combination with herbal preparations in the treatment of this pathology in order to reduce the level of the tissue sensibilization.

Key words: complications of chronic otitis media, mast cells, degranulation of labrocytes, histocytomorphometry, allergic component of inflammation.

For citation: Garayev T. A., Rzayev D. Kh., Geldiyev A. A. The significance of mast cells in the pathomorphogenesis of local complications of the chronic otitis media. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (4): 18–23. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.18.23 (In Russ.).

Введение. Тучные клетки (лаброциты, гепариноциты, тканевые базофилы, мастоциты) представляют особый интерес среди клеток соединительной ткани. Это целостная система функционально-лабильных клеток, располагающаяся во всех органах и тканях без исключения [1]. Они принимают участие в воспалительных процессах, инициируют и регулируют острые аллергические реакции, способствуют хронизацию воспалительного процесса и развитию фиброза, ангиогенезу, перестройке тканей и заживлению ран [2]. Многие свои функции они выполняют за счет полифункциональных медиаторов (цитокинов, хемокинов, монокинов, интерлейкинов, протеаз, протеогликанов, факторов роста и др.), располагающихся в их многочисленных цитоплазматических гранулах, и высвобождающихся при дегрануляции [3]. Лаброциты очень вариабельны по форме, размеру, зрелости, расположению в гистионе и функциям. В норме преобладают средние по размеру лаброциты, располагающиеся в основном периваскулярно. При этом, чем дальше клетка от сосуда, тем она больше. В рыхлой соединительной ткани они составляют до 10% от всех клеток [4].

Учитывая, что слизистая мезотимпанума представляет собой продолжение слизистой евстахиевой трубы, которая, в свою очередь, является продолжением слизистой носоглотки, известной своей аллергической «готовностью» [5], особый интерес вызывает участие тучных клеток в воспалительной реакции при хроническом среднем отите, а именно в развитии его осложнений местного характера.

Цель: изучить роль тучных клеток в патоморфогенезе местных осложнений хронического среднего отита.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в Международном учебно-научном центре Министерства Здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана на основе материала, присланного на патогистологическое исследование. Материал был поделен на 2 группы. I группу составили случаи с острым средним отитом (ОСО, $n=32$). Они были взяты для сравнения. II группа – случаи с хроническим средним отитом (ХСО, $n=44$). Пробоподготовка и окраска присланного на исследование материала осуществлялась по рекомендациям Коржевского [6]. После постановки патогистологического заключения готовились дополнительные парафиновые срезы. Они окрашивались спиртовым раствором толуидинового синего, приготовленного на основе буферного раствора при $pH=6,0$ по стандартной методике. Морфометрическим методом с использованием сетки Автандилова [7] и Image-Pro® Plus системы с программой IPWIN32.exe подсчитывалось количество тучных клеток в стромальном компоненте присланного на патогистологическое исследование материала (грануляционная ткань, полипы и так далее), изучались их форма, размеры, зрелость, расположение (по отношению к сосудам), наличие гранул («зернистости») и отростков, размеры ядер, количественное соотношение с другими клетками. Определялось также количество сосудов мелкого, среднего и крупного калибров. Статистическая обработка проводилась с помощью t-теста Стьюдента стандартного пакета программ Excel 2016.

Результаты исследования и их обсуждение. При конвенциональном морфологическом исследовании на основании окраски гематоксилином и эозином в обеих группах были отмечены воспалительные инфильтраты, имевшие черты аллергического компонента (эозинофилы, в том числе

в состоянии краевого стояния у стенки сосудов, отек тканей, лимфоцитарная инфильтрация).

Полученные результаты гистоцитоморфометрического исследования показали ключевую роль лаброцитов в патоморфогенезе местных осложнений хронического среднего отита. Его результаты представлены в таблице.

Таблица. Сравнительная характеристика параметров лаброцитов между группами с острым и хроническим средним отитом

Table. Comparative characteristics of mast cell parameters between groups with acute and chronic otitis media

Параметр	I группа - ОСО, n=32 (M±m)	II группа - ХСО, n=44 (M±m)	p-показатель
Исследованная площадь препарата, мкм ²	4503483,6±524002,5	4820194,7±6002274,2	n.s.
Крупные лаброциты, в 1 мм ²	4,37±0,63	8,82±1,24	p<0,05
Функционально активные лаброциты (отростчатые, с метахроматическими гранулами), в 1 мм ²	3,28±0,48	8,25±1,11	p<0,01
Средние и малые лаброциты, в 1 мм ²	17,27±3,73	18,74±4,08	n.s.
Периваскулярно расположенные лаброциты, в 1 мм ²	10,02±2,53	10,86±3,14	n.s.
Диффузно (свободно) расположенные лаброциты, в 1 мм ²	13,55±3,62	24,16±5,44	p<0,05
Лаброциты с признаками дегрануляции, в 1 мм ²	2,75±0,67	7,38±2,05	p<0,01
Количество лаброцитов по отношению к другим клеткам соединительной ткани, %	1,68±0,28	5,39±0,69	p<0,01
Крупные и средние по калибру сосуды, в 1 мм ²	5,07±0,84	5,78±0,97	n.s.
Мелкие по калибру сосуды, в том числе капиллярного типа, в 1 мм ²	11,7±2,59	20,63±4,74	p<0,05

Примечание: n.s. – статистически не достоверно (no significant)

Note: n.s. – statistically not significant (no significant)

Как видно из вышеуказанной таблицы, данные гистоцитоморфометрического исследования показали статистически достоверное преобладание во II группе у больных с ХСО по сравнению с I крупных лаброцитов с диаметром более 14 мкм (p<0,05), их отростчатых форм (p<0,01), форм с обильной метахроматической (p<0,01) зернистостью, а также лаброцитов с признаками дегрануляции (рис. 1 и 2) и расположенных преимущественно диффузно, то есть не только периваскулярно (p<0,05). Общее количественное соотношение лаброцитов по отношению к другим клеткам соединительной ткани также было достоверно выше во II группе по сравнению с I (p<0,01). По количеству мелких лаброцитов с ортохроматической зернистостью, размеру ядер, ядерно-цитоплазматическому соотношению в них показатели групп между собой не отличались.

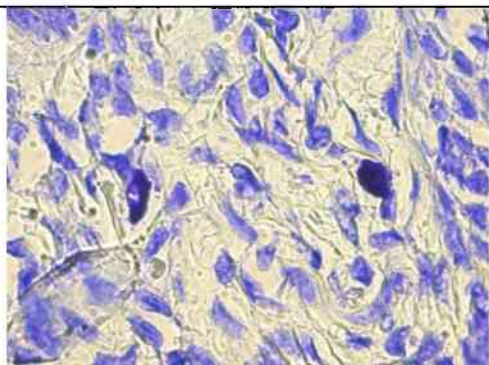


Рис. 1. Группа I. Крупные тучные клетки с минимальными признаками дегрануляции. Воспалительный инфильтрат, окраска толуидиновым синим, ×1250

Fig. 1. Group I. Large mast cells with minimal signs of degranulation. Inflammatory infiltrate, stained with toluidine blue, ×1250

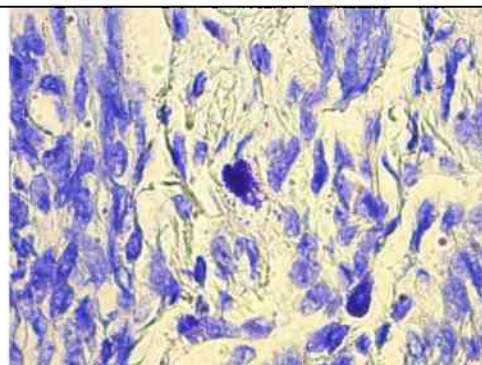


Рис. 2. Группа II. Крупные тучные клетки с явными признаками дегрануляции (особенно клетка в центре снимка). Воспалительный инфильтрат, окраска толуидиновым синим, ×1250

Fig. 2. Group II. Large mast cells with obvious signs of degranulation (especially the cell in the center of the picture). Inflammatory infiltrate, stained with toluidine blue, ×1250

Количество средних по размеру лаброцитов было немного выше в I группе по сравнению со II, но статистически достоверно этот показатель также не преобладал. Количество сосудов среднего и крупного калибров между группами статистически достоверно не отличалось. В то время как количество сосудов мелкого калибра, в том числе капиллярного типа, было достоверно выше во II группе ($p < 0,05$).

Вышеприведенные данные показывают, что при ХСО тучные клетки оказывают более существенное влияние на морфогенетический характер воспаления. На наш взгляд это приводит, в свою очередь, к частому развитию осложнений в виде полипов и грануляций, характеризующихся прежде всего выраженным ангиогенезом мелких сосудов. Традиционно тучные клетки общепризнанны как ключевые клетки аллергической реакции I типа и воспаления [8]. Ими синтезируются биологически активные вещества, которые влияют на проницаемость сосудов, обеспечивают приток и стимулируют активность клеток микроокружения, участвуют в воспалительных процессах, активируют фибробласты, инициируют и регулируют острые аллергические реакции, а также способствуют хронизации воспалительного процесса и развитию фиброза [9]. В этой связи особую ценность имеют результаты по лаброцитам, расположенным преимущественно диффузно (то есть не только периваскулярно), особенно крупным ($d > 14$ мкм), а также лаброцитам с признаками дегрануляции.

Процесс дегрануляции при этом вызывает особый интерес. Тучным клеткам обычно приписывают две основные группы функций: 1) участие в образовании межклеточного вещества путем синтеза сульфатированных гликозамингликанов (эта пластическая функция клеток обеспечивает нормальную структуру соединительной ткани); 2) синтез, накопление и экзоцитоз биологически активных веществ, влияющих на микроокружение, то есть регуляция местного гомеостаза, прежде всего путем участия в контроле за микроциркуляторным руслом, тонусом артериол и проницаемостью капилляров [10]. Как видно, вторая группа функций напрямую связана с воспалительным процессом. Столь разнообразные функции ТК осуществляются в результате постоянных циклических изменений в клетке, то есть чередования процессов образования и созревания гранул, их секреции и последующей ре-грануляции, что позволяет некоторым авторам рассматривать ТК как «одноклеточные железы» [11] и как активный компонент поддержания иммунологического гомеостаза в тканях организма [12].

Выводы. Таким образом, при хроническом среднем отите тучные клетки оказывают более существенное влияние на морфогенетический характер воспаления по сравнению с острым. Это обуславливает частое развитие осложнений в виде полипов и грануляций, характеризующихся прежде всего выраженным ангиогенезом мелких сосудов. Вышесказанное позволяет по-новому взглянуть на существующие методики лечения больных с местными осложнениями при хроническом среднем отите. В этой связи устранение аллергического компонента в патоморфогенезе воспаления могло бы сыграть решающую роль в достижении эффективности лечения. Особо интересным в этом плане выглядит местное применение десенсибилизирующих лекарственных средств в сочетании с препаратами растительного происхождения при лечении данной патологии с целью снижения уровня сенсibilизации тканей.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дзодзиковая М. Э. Тучные клетки человека и животных в процессе развития рака молочной железы: дис. ... д-ра биол. наук. М., 2005. 170 с.
2. Crivellato E., Ribatti D., Mallardi F., Beltrami C. A. The mast cell: a multifactorial effector cell // *Advances in clinical pathology*. 2003. Vol. 7, no. 1. P. 13–26.
3. Быков В. Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // *Морфология*. 1999. Т. 115, № 2. С. 64–72.
4. Быков В. Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток // *Морфология*. 2000. Т. 117, № 2. С. 86–92.
5. Cheng X., Sheng H., Ma R., Gao Z., Han Z., Chi F., Cong N., Wang J., Liu X., Luo X., Yu J., Ra Y. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis // *Allergologia et immunopathologia*. 2017. Vol. 45, no. 1. P. 25–32.
6. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии. // Под ред. Коржевского Д.Э. СПб.: СпецЛит, 2013. 127 с.
7. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
8. Мнихович М. В., Вернигородский С. В., Гаврилюк А. А., Мигляс В. Г. Морфологическая оценка изменений тучноклеточных популяций в строме молочной железы при фиброзно-кистозной болезни и раке // *Наука молодых (Eruditio juvenium)*. 2014. № 1. С. 26–36.
9. Moon T. C., Laurent C. D., Morris K.E., Marcet C., Yoshimura T., Sekar Y., Befus A. D. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function // *Mucosal immunology*. 2010. Vol. 3, no. 2. P. 111–128.
10. Norrby K. Mast cells and angiogenesis // *APMIS*. 2002. Vol. 110, no. 5. P. 355–371.
11. Puxeddu I., Piliponsky A.M., Bachelet I., Levi-Schaffer F. Mast cell in allergy and beyond // *International journal of biochemistry and cell biology*. 2003. Vol. 35, no. 12. P. 1601–1607.
12. Красноженов Е. П., Федоров Ю. В. Влияние экспериментальной стафилококковой инфекции на морфофункциональную характеристику тканевых базофилов и тучных клеток // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1996. № 2. С. 74–75.

References

1. Dzodzikova M. E. Mast cells of humans and animals in the development of breast cancer. Thesis of Doctor of Biological Sciences. Moscow; 2005. 170 p. (In Russ.).
2. Crivellato E., Ribatti D., Mallardi F., Beltrami C. A. The mast cell: a multifactorial effector cell. *Advances in clinical pathology*. 2003; 7 (1): 13-26.
3. Bykov V. L. Secretory mechanisms and secretory products of mast cells. *Morphology*. 1999; 115 (2): 64-72. (In Russ.).
4. Bykov V. L. Development and heterogeneity of mast cells. *Morphology*. 2000; 117 (2): P. 86–92. (In Russ.).
5. Cheng X., Sheng H., Ma R., Gao Z., Han Z., Chi F., Cong N., Wang J., Liu X., Luo X., Yu J., Ra Y. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis. *Allergologia et immunopathologia*; 2017; 45 (1): 25–32.
6. Morphological diagnostics. Preparation of material for histological examination and electron microscopy. Ed. Korzhevsky D.E. St. Petersburg: SpecLit; 2013. 127 p. (In Russ.).
7. Avtandilov G. G. Medical morphometry. Moscow: Medicine; 1990. 384 p. (In Russ.).
8. Mnikhovich M. V., Vernigorodskii S. V., Gavriulyuk A. A., Miglas V. G. Morphological assessment of mast cell population in mammary gland stroma in patients with fibrocystic breast condition, and cancer. *Nauka molodykh (Eruditio juvenium) = Science of the Young (Eruditio juvenium)*. 2014. (1): 26–36. (In Russ.).
9. Moon T.C., Laurent C.D., Morris K.E., Marcet C., Yoshimura T., Sekar Y., Befus A. D. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. *Mucosal immunology*. 2010; 3 (2): 111–128.
10. Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS*. 2002; 110 (5): 355–371.
11. Puxeddu I., Piliponsky A. M., Bachelet I., Levi-Schaffer F. Mast cell in allergy and beyond. *International journal of biochemistry and cell biology*. 2003; 35 (12): 1601–1607.
12. Krasnozhenov E. P., Fedorov Yu. V. Influence of experimental staphylococcal infection on the morphological and functional characteristics of tissue basophils and mast cells. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1996; (2): 74–75. (In Russ.).

Информация об авторах

Т.Г. Гараев, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Государственный медицинский университет Туркменистана им. М. Гаррыева, Ашхабад, Туркменистан, e-mail: tgarayew@mail.ru.

Д.Х. Рзаев, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа, Государственный медицинский университет Туркменистана им. М. Гаррыева, Ашхабад, Туркменистан, e-mail: tdlutn@online.tm.

А.А. Гельдыев, ведущий научный сотрудник научно-диагностической лаборатории патоморфологии, Международный учебно-научный центр Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан, e-mail: gel_ko@mail.ru.

Information about the authors

T.G. Garayev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, State Medical University of Turkmenistan named after M. Garryev, Ashgabat, Turkmenistan, e-mail: tgarayew@mail.ru.

D. Kh. Rzayev, postgraduate student of the department, State Medical University of Turkmenistan named after M. Garryev, Ashgabat, Turkmenistan, e-mail: tdlutm@online.tm.

A.A. Geldiyev, Leading Researcher, Scientific and Diagnostic Laboratory of Pathomorphology, International educational-scientific center of the Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan, e-mail: gel_ko@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 21.06.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

The article was submitted 21.06.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 07.12.2022.