

МЕХАНИЗМЫ НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ТКАНЕЙ

УДК 616-018:57.022:576.08

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЧИСЛА ТУЧНЫХ КЛЕТОК И ЭОЗИНОФИЛОВ В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА

© 2013 г. В. В. Петров, О. В. Васильева, Н. К. Корнилова, А. Г. Гунин

*Чувашский государственный университет,
428015 Чебоксары, Московский пр-т, д. 15*

E-mail: histol@mail.ru

Поступила в редакцию 16.08.12 г.

Окончательный вариант получен 20.12.12 г.

В настоящем исследовании проведен анализ содержания одних из эффекторов воспаления — тучных клеток и эозинофилов — в дерме людей разных возрастов. Исследование показало, что число тучных клеток в дерме постепенно увеличивается с возрастом. Эозинофилы очень редко встречаются в дерме человека. Не отмечено возрастных изменений числа эозинофилов в дерме. Установлено возрастное снижение числа фибробластов в дерме человека. Процент PCNA+ (proliferating cells nuclear antigen; ядерный антиген пролиферирующих клеток) фибробластов, демонстрирующая их пролиферативный пул, также достоверно снижается с прогрессированием возраста. Результаты корреляционного анализа показывают, что возрастное увеличение числа тучных клеток достоверно ($p < 0.05$) взаимосвязано с уменьшением общего количества и процента PCNA+ фибробластов в дерме. Следовательно, можно предположить, что возрастание числа тучных клеток в дерме человека с возрастом является одним из механизмов, участвующих в воспалении и появлении признаков старения. Возможно, что тучные клетки, количество которых увеличивается в дерме с возрастом, оказывают влияние на возрастное уменьшение числа фибробластов в дерме.

Ключевые слова: кожа, старение, тучные клетки, эозинофилы, фибробласты, пролиферация, PCNA.

DOI: 10.7868/S0475145013030051

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении жизни кожа у человека претерпевает комплекс морфофункциональных изменений. Главное место среди них занимают изменения в состоянии межклеточного вещества дермы, где происходит ферментативное разрушение и замедление синтеза новых коллагеновых и эластических волокон, уменьшение содержания гиалуроновой кислоты и протеогликанов. Кроме того, в дерме наблюдается изменение архитектоники волокон и накопление фрагментированных коллагеновых и эластических волокон (Kohl et al., 2011; Naylor et al., 2011). Волокна и аморфный компонент соединительной ткани, как и ферменты, участвующие в их разрушении, являются продуктами клеток, локализованных в дерме. Вполне очевидно, что при наличии изменений в составе межклеточного вещества должны происходить изменения и в клеточном составе дермы. Однако возрастные изменения клеточной популяции дермы плохо охарактеризованы. Данные по этому вопросу порой имеют противоречивый характер. К настоящему времени хорошо известно, что с возрастом в дерме человека уменьшается численность фибробластов (Khavkin, Ellis, 2011). Вместе с тем остаются неиз-

вестными фенотипические особенности, функциональная активность дермальных фибробластов в возрастном аспекте. Кроме фибробластов, в дерме присутствуют множество клеток костномозговой природы. К ним относятся лейкоциты, тучные клетки, натуральные киллеры, гематопоэтические стволовые клетки (Rijken, Bruijnzeel, 2009; Vukmanovic-Stejic et al., 2011; Wang et al., 2012). Изменения в содержании и функциональной активности всех этих клеток изучены в основном в моделях индуцированного старения кожи, в то время как физиологически возрастные изменения остаются неизвестными (Cho et al., 2009; Kim et al., 2009; Rijken, Bruijnzeel-Koomen, 2011). Имеются противоречивые сведения о возрастных изменениях содержания тучных клеток в дерме человека (Enegbach, Wingren, 1980; Gilchrest et al., 1982; Montagna, Carlisle, 1990). Однако к настоящему времени нет убедительных данных о численности тучных клеток в дерме человека с фетального периода до глубокой старости. Сведения о возрастных изменениях в состоянии популяции эозинофилов в дерме человека отсутствуют в литературе.

Тучные клетки вырабатывают множество высокоактивных биологических продуктов, включая

протеолитические ферменты, факторы роста, цитокины, простагландины, гистамин (Gilfillan et al., 2011; Tsai et al., 2011). Эозинофилы также являются клетками с активной секреторной деятельностью. Среди их секреторных продуктов можно выделить главный основной белок, катионные белки, β -глюкоуридазу, нейротоксин эозинофилов, которые обладает выраженной цитотоксичностью (Akuthota, Weller, 2012). Кроме того, эозинофилы продуцируют интерлейкины, колониестимулирующие факторы, трансформирующий фактор- β 1, остеоопонтин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, металлопротеиназы, простагландины, фактор некроза опухолей- α (Kita, 2011). Многие секреторные продукты тучных клеток и эозинофилов оказывают влияние на состояние клеток и внеклеточный матрикс окружающей их соединительной ткани (Iddamalagoda et al., 2008; Amin, 2012). Учитывая это, можно предположить о существенном вкладе этих клеток в возрастные изменения межклеточного вещества дермы и жизнедеятельности фибробластов, и появлении клинических признаков старения кожи. Поэтому наше исследование было сфокусировано на изучении возрастных изменений тучных клеток и эозинофилов в дерме человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Для работы использовали полученные при аутопсии кусочки кожи с нижней части передней поверхности шеи (верхний угол стандартного разреза кожи при аутопсии) у плодов человека, умерших антенатально на сроке 20–40 недель беременности, и у людей, умерших от различных причин в возрасте от 1 дня до 85 лет. Материал фиксировали в 4% растворе формальдегида, заливали в парафин с последующим изготовлением поперечных срезов толщиной 5–7 мкм.

Тучные клетки выявляли с помощью анализа на триптазу, так как этот фермент является специфичным для тучных клеток (Gilfillan et al., 2011). В настоящее время триптаза рассматривается в качестве маркера тучных клеток (Gilfillan et al., 2011). При иммуногистохимическом выявлении триптазы в качестве первых антител использовали моноклональные антитела к триптазе (M 7052, DakoCytomation, Дания) в разведении 1 : 400.

Эозинофилы визуализировали путем выявления главного основного белка эозинофилов. В качестве первых антител использовали два антитела разных производителей (CBL419, Chemicon International, Inc., Billerica, MA, USA; sc-59164, Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, USA) в разведении 1 : 50. Пролиферативную активность фибробластов оценивали путем выявления PCNA (proliferating cells nuclear antigen; ядерный антиген пролиферирующих клеток). PCNA+ клетки визуализировали непрямым иммуногистохимическим

методом (Gunin et al., 2004, 2005). В качестве первых антител использовали кроличьи поликлональные антитела против PCNA (AHP1419, AbD Serotec, Oxford, UK) в разведении 1 : 100. Во всех случаях в качестве вторых антител использовали антикроличью EnVision+ систему, конъюгированную с пероксидазой (K4000, K4002, DakoCytomation, Дания). Выявление активности пероксидазы осуществляли методом с 3,3-диаминобензидином (Sigma Chemical Co., США) и перекисью водорода. При данной процедуре продукт реакции окрашивается в коричневый цвет. Ядра клеток контрастировали помещением в гематоксилин на 5 мин. В качестве контроля специфичности иммуногистохимического окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, где вместо первых антител использовали нормальную козью сыворотку в конечной концентрации – 1%. При использовании такой схемы ни разу не было получено специфического окрашивания. Детальная процедура иммуногистохимического окрашивания описана нами ранее (Gunin et al., 2005).

Число фибробластов определяли в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Число тучных клеток, эозинофилов, PCNA+ фибробластов и общее количество фибробластов определяли с помощью микроскопа Olympus CX-21, цифровой камеры Olympus Camedia 4040z и программы Sigma Scan Pro 5.0. Для этого находили участки дермы без волосяных фолликулов и кровеносных сосудов, которые фотографировали при увеличении объектива 40 \times (Gunin et al., 2004, 2005). Затем вычисляли площадь сфотографированных участков и подсчитывали количество соответствующих клеток в них. Как минимум 10 случайно выбранных участков среза кожи анализировали в каждом случае.

Для подсчета числа тучных клеток были использованы 156 кусочков кожи (110 мужчин и 46 женщин). Для анализа числа эозинофилов в дерме использовано 46 кусочков кожи. Для подсчета числа фибробластов были использованы 357 кусочков кожи (218 мужчин и 139 женщин). Для исследования числа PCNA положительных клеток было использовано 139 кусочков кожи (104 мужчины и 35 женщин). Для антенатального периода все случаи группировали в 10-недельные промежутки: 20–30 недель беременности (группа 1), 31–40 недель беременности (группа 2). Для постнатального периода все случаи группировали по 10-годовым интервалам: 1–10 лет (группа 3), 11–20 лет (группа 4), 21–30 лет (группа 5), 31–40 лет (группа 6), 41–50 лет (группа 7), 51–60 лет (группа 8), 61–70 лет (группа 9). Группа 10 сформирована с 71 до 85 лет.

По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность влияния возраста или пола на исследуемые параметры кожи оцени-

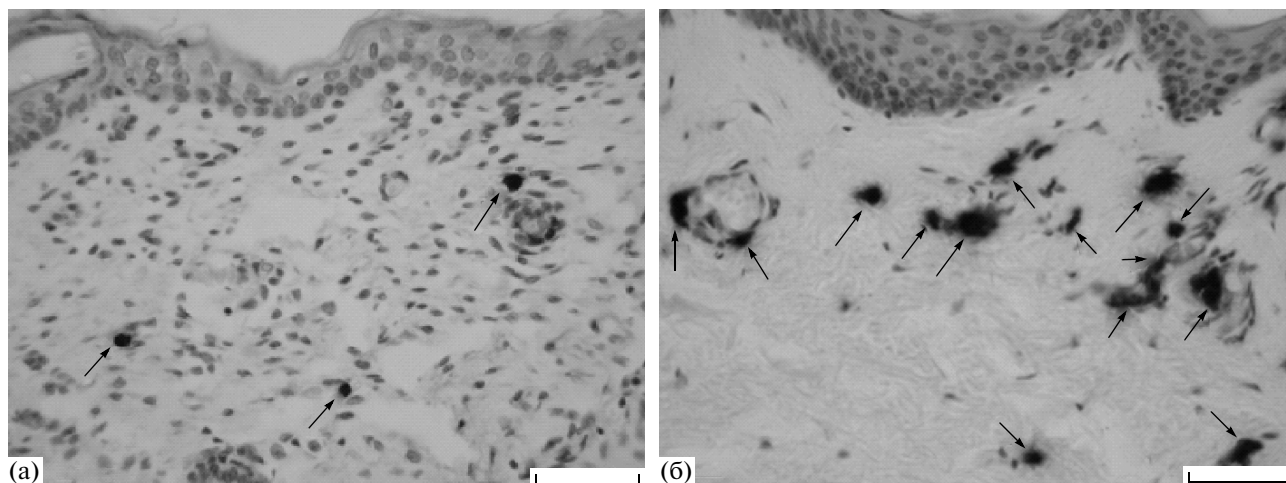


Рис. 1. Тучные клетки (показаны стрелками) в коже человека при сроке беременности 32 недели (а) и в возрасте 62 лет (б). Видно существенное увеличение числа тучных клеток в дерме у человека 62 лет. Иммуногистохимическая реакция на триптазу тучных клеток. Участок шкалы – 50 мкм.

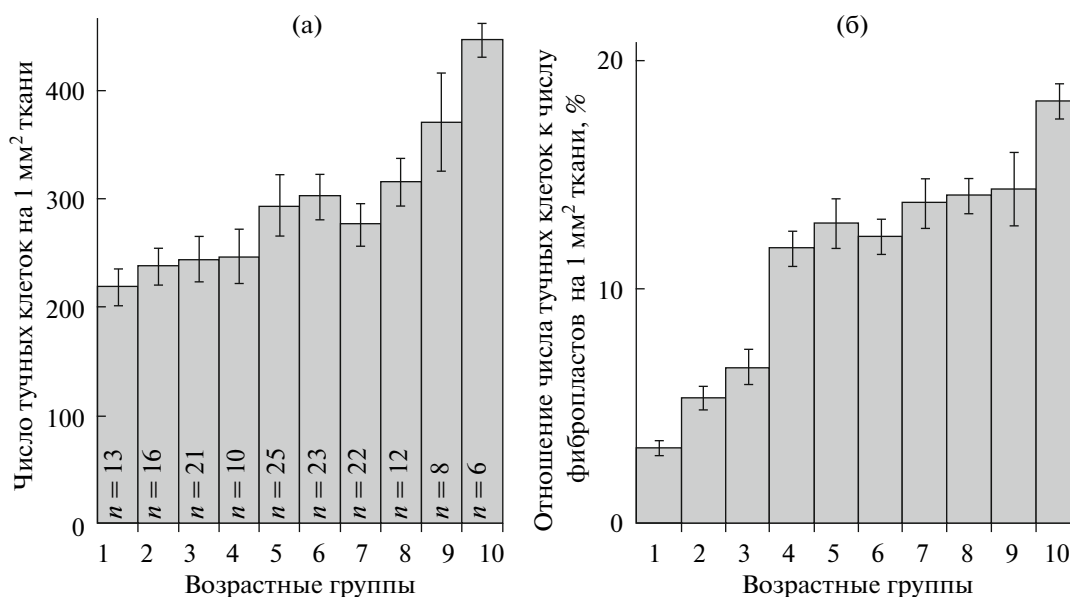


Рис. 2. Число тучных клеток (а), процентное соотношение тучных клеток к фибробластам (б) в дерме людей различного возраста ($M \pm m$). Разделение на возрастные группы указано в разделе “Материалы и методы”. n – Количество случаев.

вали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Взаимосвязи между возрастом и параметрами кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена. Корреляционный анализ выполняли без разделения данных на возрастные группы. Достоверными считали отличия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тучные клетки выявлялись в коже человека во всех возрастных группах. Однако в препаратах

плодов и молодых людей тучные клетки встречались редко. С прогрессированием возраста число тучных клеток возрастало, и в материале от лиц пожилого возраста тучные клетки визуализировались достаточно часто (рис. 1, 2). Так, у плодов на сроке 20–30 недель беременности (1 группа) было выявлено 218.78 ± 16.88 ($M \pm m$) тучных клеток на 1 мм^2 ткани дермы (рис. 1, 2). А в возрасте 31–40 лет (6 группа) в дерме насчитывалось 303.02 ± 19.84 ($M \pm m$) тучных клеток в 1 мм^2 ткани (рис. 1, 2). В возрасте 71–85 лет (10 группа) в дерме выявлено

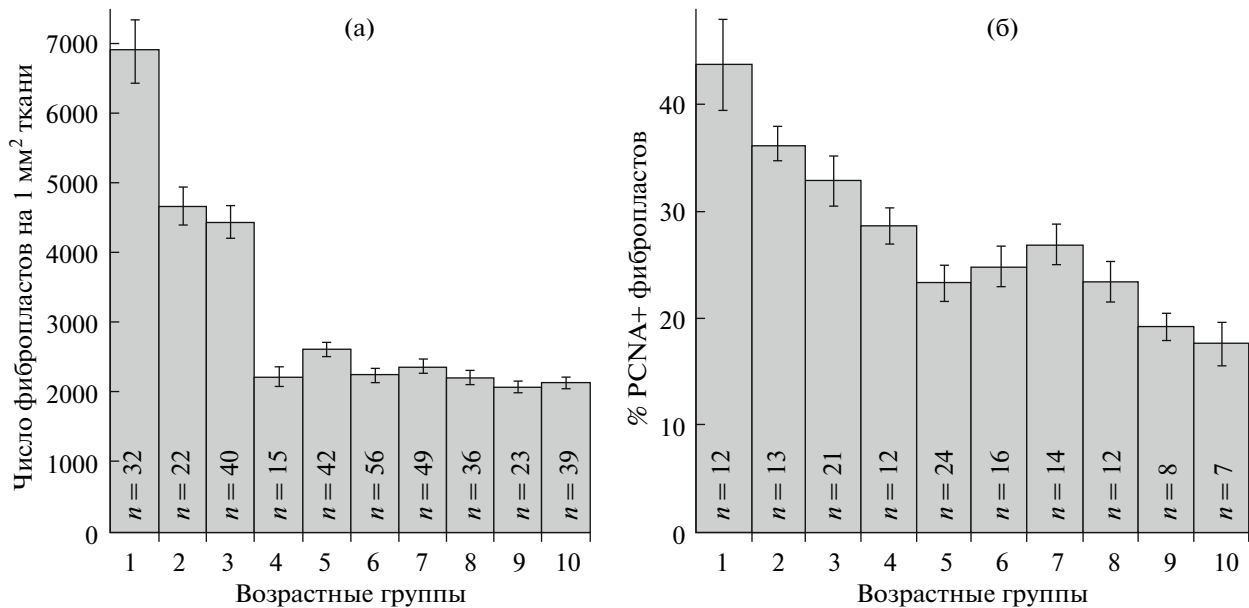


Рис. 3. Число фибробластов (а), число PCNA+ фибробластов (б) в дерме людей различного возраста ($M \pm m$). Разделение на возрастные группы указано в разделе “Материалы и методы”. n – Количество случаев.

447.77 ± 15.44 ($M \pm m$) тучных клеток на 1 мм² ткани (рис. 2). Корреляционный анализ между изменениями возраста и числом тучных клеток выявил высокую достоверную положительную зависимость ($r = 0.37$, $p < 0.05$). Однофакторный дисперсионный анализ также показал достоверное ($p < 0.001$) влияние возраста на число тучных клеток в дерме. Кроме определения общего количества тучных клеток в дерме на единицу площади, был подсчитан процент тучных клеток по отношению к числу фибробластов (рис. 2). Результаты показали более выраженное возрастное увеличение числа тучных клеток в дерме (рис. 2). Корреляционный анализ между изменениями возраста и процента тучных клеток в дерме показал наличие высокой положительной достоверной взаимосвязи ($r = 0.69$, $p < 0.05$). Однофакторный дисперсионный анализ также выявил достоверное ($p < 0.001$) влияние возраста на изменение процента тучных клеток в дерме человека.

В дерме плодов, людей молодого, среднего и пожилого возрастов эозинофилы встречались крайне редко. В большинстве случаев лишь единичный эозинофил обнаруживался в целом срезе ткани. Имелись также препараты, в которых не удалось обнаружить эозинофилов. Возрастных изменений в содержании эозинофилов в дерме не отмечено.

В дерме плодов человека визуализировались многочисленные фибробласты и небольшое количество межклеточного вещества. Показано, что число фибробластов в дерме снижается с возрастом (рис. 3). В дерме пожилых людей превалировало межклеточное вещество, в котором разреженно

располагались фибробласты. Наиболее значительное снижение числа фибробластов было видно на протяжении от пренатального периода до 11–20 лет. В последующих возрастных группах практически не наблюдалось дальнейшего уменьшения числа фибробластов в дерме. Корреляционный анализ между изменениями возраста и числом фибробластов в дерме показал наличие достоверной высокой отрицательной взаимосвязи ($r = -0.61$; $p < 0.05$). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p < 0.001$) возраста на число фибробластов в дерме.

В дерме плодов человека и людей раннего возраста визуализировались многочисленные PCNA+ фибробласты. Их число прогрессивно уменьшалось с возрастом (рис. 3). В препаратах 1 группы (20–30 недель беременности) было выявлено 43.8% PCNA+ клеток в дерме, а в препаратах 10 группы (71–85 лет) – 17.6%. Корреляционный анализ между изменениями возраста и числом PCNA+ клеток в дерме показал наличие высокой отрицательной достоверной зависимости ($r = -0.54$; $p < 0.05$). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p < 0.001$) возраста на изменения числа PCNA+ фибробластов в дерме.

В исследовании использован материал, полученный от плодов мужского и женского пола, мужчин и женщин. Был проведен анализ половых различий для возрастных изменений параметров дермы. Для этого был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использована половая принадлежность. Результаты

этого анализа не выявили достоверного ($p < 0.05$) влияния пола на изменения числа тучных клеток, общего числа и количества PCNA+ фибробластов в дерме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что в дерме человека с 20 недель беременности и до 85 лет присутствуют тучные клетки, количество которых увеличивается с возрастом. Возможно, возрастание числа тучных клеток связано с воспалительными процессами, протекающими в дерме на протяжении жизни. Воспаление в дерме может быть индуцировано как внешними, так и внутренними факторами, включая ультрафиолетовое облучение, изменения температуры и влажности окружающей среды, компоненты пищи, токсические метаболиты. Клетки эпидермиса, фибробласты дермы, клетки сосудов, лейкоциты, макрофаги, вовлеченные в воспалительный процесс, продуцируют факторы, привлекающие в место воспаления лейкоциты, тучные клетки (Levakov et al., 2012; Wolf et al., 2012). Клетки воспалительного очага активируются и начинают вырабатывать множество биологически-активных веществ, среди которых также имеются факторы, способствующие привлечению новых тучных клеток (Hwang et al., 2011). С течением времени воспалительные процессы в дерме повторяются, что и, возможно, приводит к возрастному увеличению числа тучных клеток. Данные других исследований демонстрируют нарастание количества тучных клеток в дерме при ультрафиолетовом облучении (Harvima, Nilsson, 2011).

Не исключено, что возрастному увеличению числа тучных клеток в дерме способствуют не только воспалительные процессы, но и другие реакции связанные с локальным высвобождением цитокинов лейкоцитами и самими тучными клетками. Высвобождение цитокинов и изменение микроциркуляции в коже наблюдается при адаптации к изменениям внешней температуры (Iddamalgoda et al., 2008; Kenny, Journeay, 2010). Известно, что тучные клетки являются активными участниками подобных адаптационных механизмов (Kenny, Journeay, 2010). Таким образом, вполне возможно, что колебания температуры окружающей среды и изменения в продукции тепла в организме требуют наличия в коже эффекторов, которые могли бы адекватно регулировать ее микроциркуляцию для обеспечения терморегуляции.

Возможен и другой механизм возрастного увеличения числа тучных клеток в дерме. Тучные клетки являются потомками гематопоэтических стволовых клеток (Gilfillan et al., 2011), которые описаны в дерме человека (Vukmanovic-Stejic et al.,

2011; Wang et al., 2012). Следовательно, возрастное увеличение числа тучных клеток в дерме может происходить за счет дифференцировки предшественников тучных клеток непосредственно в дерме. Подобный механизм дифференцировки тучных клеток из предшественников в дерме описан в модельных экспериментах по ксенотрансплантации CD34+ клеток пуповинной крови в кожу (Nakahata, Toru, 2002).

Как следует из полученных нами результатов, число фибробластов в дерме снижается на ранних стадиях онтогенеза с пренатального периода до 20 лет. Дальнейшего снижения числа фибробластов не отмечено. Число PCNA+ фибробластов уменьшается планомерно с возрастом за все сроки наблюдения. Таким образом, в ранние периоды онтогенеза снижение числа PCNA+ фибробластов сочетается с уменьшением общего числа фибробластов, а начиная с 20-и лет уменьшение числа PCNA+ фибробластов не ассоциировано с уменьшением общего числа фибробластов. PCNA является маркером пролиферирующих клеток, или клеток находящихся в клеточном цикле, а не в G_0 -периоде (Gunin et al., 2005). Следовательно, можно предположить, что в ранние стадии онтогенеза снижение общего числа фибробластов в дерме обусловлено уменьшением доли клеток, находящихся в клеточном цикле. Возможно, что в более поздние стадии онтогенеза (с 20-лет) стабилизация популяции фибробластов достигается путем увеличения продолжительности их жизни за счет удлинения G_0 -периода, во время которого клетки не содержат PCNA.

Настоящее исследование выявило взаимосвязь между возрастным увеличением числа тучных клеток и снижением числа фибробластов в дерме. Была также обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь между увеличением числа тучных клеток и уменьшением числа PCNA+ фибробластов. Нельзя исключить, что изучаемые популяции изменяют свою численность независимо друг от друга под влиянием общих причин. В то же время можно предположить, что уменьшение числа фибробластов и их пролиферативного пула обусловлено деятельностью тучных клеток. Механизмы этих взаимоотношений не ясны. Можно предположить, что данный эффект обусловлен секреторными продуктами тучных клеток. Тучные клетки являются источником высокотоксичных веществ, которые способны оказывать влияние на синтез белков, необходимых для прохождения клеток по клеточному циклу, а также приводить к нарушению функций и к гибели фибробластов (Gilfillan et al., 2011; Naylor et al., 2011).

Наши результаты показали практически полное отсутствие эозинофилов в дерме человека независимо от возраста. Другие исследователи также отметили, что в норме в дерме человека имеется очень незначительное количество эозинофилов (Steigleder, Inderwisch, 1975; Leiferman et al., 1989). Вместе с тем имеется множество заболеваний кожи, в патогенезе которых эозинофилам отводится немаловажная роль (Steigleder, Inderwisch, 1975). Эозинофилия в дерме также продемонстрирована после ультрафиолетового облучения (Leiferman et al., 1989). Поэтому эозинофилы как источник высокотоксичных продуктов потенциально могут вносить свой вклад в возрастные изменения в коже.

Таким образом, работа показала, что число тучных клеток в дерме человека прогрессивно увеличивается, а общее количество фибробластов и PCNA+ фибробластов в дерме уменьшается с течением жизни. Возрастное увеличение числа тучных клеток в дерме статистически взаимосвязано с уменьшением общей численности фибробластов и PCNA+ фибробластов. Возрастное увеличение числа тучных клеток в дерме следует рассматривать в качестве существенного механизма, реализующего воспалительную реакцию и появление признаков старения. Эозинофилы встречаются очень редко в дерме человека, и их популяция не обнаруживает возрастных изменений.

Исследование поддержано РФФИ (12-04-00005, 12-04-31605), Минобрнауки России (4.1166.2011), ФЦП “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” (2012-1.3.2-12-000-1002-023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Akuthota P., Weller P.F.* Eosinophils and disease pathogenesis // *Semin. Hematol.* 2012. V. 49. P. 113–119.
- Amin K.* The role of mast cells in allergic inflammation // *Respir. Med.* 2012. V. 106. P. 9–14.
- Cho S., Shin M.H., Kim Y.K. et al.* Effects of infrared radiation and heat on human skin aging *in vivo* // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2009. V. 14. P. 15–19.
- Enerback L., Wingren U.* Histamine content of peritoneal and tissue mast cells of growing rats // *Histochemistry.* 1980. V. 66. P. 113–124.
- Gilchrest B.A., Stoff J.S., Soter N.A.* Chronologic aging alters the response to ultraviolet-induced inflammation in human skin // *J. Invest. Dermatol.* 1982. V. 79. P. 11–15.
- Gilfillan A.M., Austin S.J., Metcalfe D.D.* Mast cell biology: introduction and overview // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011. V. 716. P. 2–12.
- Gunin A.G., Bitter A.D., Demakov A.B. et al.* Effects of peroxisome proliferator activated receptors α and γ agonists on estradiol-induced proliferation and hyperplasia formation in the mouse uterus // *J. Endocrinol.* 2004. V. 182. P. 229–239.
- Gunin A.G., Kapitova I.N., Suslonova N.V.* Effects of histone deacetylase inhibitors on estradiol-induced proliferation and hyperplasia formation in the mouse uterus // *J. Endocrinol.* 2005. V. 185. P. 539–549.
- Harvima I.T., Nilsson G.* Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity // *Acta. Derm. Venereol.* 2011. V. 91. P. 644–650.
- Hwang K.A., Yi B.R., Choi K.C.* Molecular mechanisms and *in vivo* mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations // *Lab. Anim. Res.* 2011. V. 27. P. 1–8.
- Iddamalgoda A., Le Q.T., Ito K. et al.* Mast cell tryptase and photoaging: possible involvement in the degradation of extra cellular matrix and basement membrane proteins // *Arch. Dermatol. Res.* 2008. V. 300. S. 1. P. S69–S76.
- Kenny G.P., Journeay W.S.* Human thermoregulation: separating thermal and nonthermal effects on heat loss // *Front. Biosci.* 2010. V. 15. P. 259–290.
- Khavkin J., Ellis D.A.* Aging skin: histology, physiology, and pathology // *Facial. Plast. Surg. Clin. North. Am.* 2011. V. 19. P. 229–234.
- Kim M.S., Kim Y.K., Lee D.H. et al.* Acute exposure of human skin to ultraviolet or infrared radiation or heat stimuli increases mast cell numbers and tryptase expression in human skin *in vivo* // *Br. J. Dermatol.* 2009. V. 160. P. 393–402.
- Kita H.* Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease // *Immunol. Rev.* 2011. V. 242. P. 161–177.
- Kohl E., Steinbauer J., Landthaler M., Szejmies R.M.* Skin ageing // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. V. 25. P. 873–884.
- Leiferman K.M., Norris P.G., Murphy G.M. et al.* Evidence for eosinophil degranulation with deposition of granule major basic protein in solar urticaria // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989. V. 21. P. 75–80.
- Levakov A., Vuckovic N., Dolai M. et al.* Age-related skin changes // *Med. Pregl.* 2012. V. 65. P. 191–195.
- Montagna W., Carlisle K.* Structural changes in ageing skin // *Br. J. Dermatol.* 1990. V. 122. S. 35. P. 61–70.
- Nakahata T., Toru H.* Cytokines regulate development of human mast cells from hematopoietic progenitors // *Int. J. Hematol.* 2002. V. 75. P. 350–356.
- Naylor E.C., Watson R.E., Sherratt M.J.* Molecular aspects of skin ageing // *Maturitas.* 2011. V. 69. P. 249–256.
- Rijken F., Bruijnzeel-Koomen C.A.* Photoaged skin: the role of neutrophils, preventive measures, and potential pharmacological targets // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. V. 89. P. 120–124.
- Rijken F., Bruijnzeel P.L.* The pathogenesis of photoaging: the role of neutrophils and neutrophil-derived enzymes // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2009. V. 14. P. 67–72.
- Steigleder G.K., Inderwisch R.* Eosinophilic leucocytes in the skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis // *Arch. Dermatol. Res.* 1975. V. 254. P. 253–255.

Tsai M., Grimaldeston M., Galli S.J. Mast cells and immunoregulation/immunomodulation // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011. V. 716. P. 186–211.

Vukmanovic-Stejic M., Rustin M.H., Nikolich-Zugich J., Akbar A.N. Immune responses in the skin in old age // *Curr. Opin. Immunol.* 2011. V. 23. P. 525–531.

Wang Y., Sun Y., Yang X.Y. et al. Mobilised bone marrow-derived cells accelerate wound healing // *Int. Wound. J.* 2012. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01007.x

Wolf J., Weinberger B., Arnold C.R. et al. The effect of chronological age on the inflammatory response of human fibroblasts // *Exp. Gerontol.* 2012. doi: 10.1016/j.exger.2012.07.001

Age-Related Changes in Mast Cells and Eosinophils of Human Dermis

V. V. Petrov, O. V. Vasilyeva, N. K. Kornilova, and A. G. Gunin

Chuvashia State University, Moskovskii pr. 15, Cheboksary, 428015 Russia

e-mail: histol@mail.ru

Abstract—In this study, quantitative analysis of inflammatory effectors—mast cells and eosinophils—in derma of people of different ages is performed. The study shows that mast cell quantity in derma increases with age. Eosinophils are rarely observed in human dermis. There are no age-correlated changes of dermal eosinophils quantity observed. Age-correlated dermal fibroblast quantity is established. PCNA+ fibroblast percentage demonstrating their proliferative pool also reliably decreases with age. Results of correlation analysis show that age-correlated increase in mast cells' quantity is reliably correlated with decrease in total number and percentage of PCNA+ fibroblasts in derma. Consequently, age-correlated increase in dermal mast cell may be proposed to be one of the inflammatory and aging mechanisms. Mast cells, whose number increases with aging, may influence dermal fibroblast number with aging.

Keywords: dermis, aging, mast cells, eosinophils, fibroblasts, proliferation, PCNA.