

УДК 57.022+576.54+576.385+576.36

## РЕЦЕПЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ И АКТИВАЦИЯ РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: КЛЮЧЕВЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭТАПЫ РЕГЕНЕРАЦИИ У ЧЕЛОВЕКА

© 2024 г. Р. Ю. Еремичев<sup>1, 2</sup>, П. И. Макаревич<sup>1, 2, \*</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория генно-клеточной терапии, Институт регенеративной медицины,  
Медицинский научно-образовательный центр, МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, 119192, Россия

<sup>2</sup>Кафедра биохимии и регенеративной медицины факультета фундаментальной медицины  
МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, 119192, Россия

\*E-mail: makarevichpi@ty.msu.ru

Поступила в редакцию 21.11.2023

После доработки 07.12.2023

Принята к публикации 08.12.2023

Повреждение тканей активирует программы, направленные на выживание организма и восстановление его целостности, однако длительное время молекулярные и клеточные механизмы их реализации оставались нерасшифрованными. За последние годы получен ряд важных сведений о механизмах регенерации, которые в значительной степени уточняют представления о регуляции ответа на повреждение и заслуживают внимания в плане поиска новых мишеней для управления этим процессом. В данном обзоре кратко суммируются сведения об основных механизмах регуляции, связанных с ранними этапами ответа тканей человека на повреждение. Также приводятся актуальные данные о механизмах рецепции повреждения и роли стромальных клеток в формировании первичной соединительной ткани как структуры, определяющей исход регенерации.

**Ключевые слова:** регенерация, фиброз, стволовая клетка, мезенхимная стромальная клетка, строма, регенеративная медицина

**Принятые сокращения:** ВКМ — внеклеточный матрикс; ГТ — грануляционная ткань; МСК — мезенхимная стромальная клетка; СК — стволовая клетка; СТ — соединительная ткань; ФР — фактор роста; ЭК — эндотелиальная клетка; CGRP — кальцитонин-ген связанный пептид (calcitonin gene-related peptide); DAMPs — ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (damage-associated molecular patterns); HIF — индуцируемый гипоксией фактор (hypoxia-inducible factor); IL — интерлейкин; NFκB — ядерный фактор каппа-B (nuclear factor κB); PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns); PDGF — фактор роста тромбоцитарного происхождения (platelet-derived growth factor); PRR — распознающие паттерны рецепторы (pattern recognition receptor); TGF — трансформирующий фактор роста (transforming growth factor); TLR — toll-подобный рецептор (toll-like receptor); NLR — NOD-подобный рецептор (NOD-like receptor); vWF — фактор фон Виллебранда; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor).

**DOI:** 10.31857/S0041377124030011, **EDN:** PERILR

Одним из свойств живой системы является неотъемлемая способность поддерживать исходный состав (обновляться) и восстанавливать его (регенерировать) после повреждения (Hall, 1997). Повреждение может быть непосредственно вызвано внешними воздействиями (травма, интоксикация), так и происходить при нарушениях адаптации к действию внешних факторов или к резким изменениям среды (Yun, 2015). Вне зависимости от причины повреждение заключается в разрушении части живой системы, т. е. к ее утрате не по мере естественного износа, а относительно быстро или даже одномоментно, как в случае острой травмы (Stocum, 2001).

Основой поддержания целостности многоклеточного организма является *физиологическое обновление* — постоянный процесс замещения отслуживших клеточных элементов, в основном, за счет пролиферации зрелых клеток или активации резидентных стволовых клеток (СК) с последующей дифференцировкой. Все клетки имеют заданный период жизни, по истечении которого происходит их программируемая гибель с замещением вновь образованными клетками. Этот цикл является основой постоянства клеточного состава, которое определяется динамичными процессами гибели и появления новых клеток (Wyllie, 1987; Guillot, Lecuit, 2013).

Обновление с разной интенсивностью постоянно идет в коже, жировой ткани, во всех паренхиматозных и полых органах, сердце и нервной системе. Гибель и появление новых клеток представляют собой подобию прямой и обратной реакции с константами, меняющимися под влиянием неблагоприятных условий, например, дефицита питания и истощения, хронического воспаления и, наконец, старения организма в целом (Iismaa et al., 2018). Примером высокоэффективного обновления считают функционирование красного костного мозга или крипты кишечника, которые обеспечивают поддержание состава крови и обновление слизистой оболочки кишки соответственно. Скорость обновления является достаточно жестко закрепленным тканеспецифичным параметром, любые резкие изменения которого вызывают серьезные отклонения в структуре и функции ткани (Макаревич et al., 2020).

При повреждении однократная или хроническая утрата большого количества клеток и иных элементов ткани активирует процесс их восстановления, который получил название *репаративной регенерации*. Принципы восстановления структуры в такой ситуации отличаются от описанного выше физиологического обновления. Большинство авторов середины XX в. указывали, что ключевым ответом на повреждение является локальная активация программы *роста ткани*, направленного на восстановление целостности (Argyris, 1968).

Действительно, если рассматривать обязательные для любого повреждения процессы воспаления, гомеостаза как необходимые для выживания защитные реакции, то воссоздание структуры требует именно роста ткани, которого не происходит при обновлении. Таким образом, помимо вызывающей его причины и масштабов гибели клеток, процесс репаративной регенерации отличается от обновления наличием фазы роста, основу которой закладывают воспалительная и иммунная реакции на повреждение. Кроме того, если обновление по определению должно заканчиваться восстановлением структуры, то при репаративной регенерации существует возможность различных исходов, крайними вариантами которых считают *фиброзирование* и *эпиморфную регенерацию*.

При фиброзировании разрастание соединительной ткани успешно восстанавливает механическую целостность органа, но полностью блокирует возможность эпиморфоза — роста с восстановлением исходной структуры. Хотя ряд тканей обладает стойкой способностью к полноценной (т. н. *эпиморфной*) регенерации, даже в них при выраженном повреждении или нарушении процессов восстановления может

формироваться рубец, т. е. идет фиброзирование. Яркими примерами описанной выше ситуации являются дистальная фаланга пальца, селезенка, а также кожа, роговица и большинство слизистых оболочек при неглубокой травме (Londono et al., 2018).

Из этого можно сделать еще важный вывод, что репаративная регенерация тканей после повреждения представляет собой реакцию с нестрогим детерминированным исходом. С точки зрения физиологии ключевым аспектом является именно регуляция процессов, которые происходят после потери организмом свои элементов (Singh et al., 2017). Именно регулируемость ответов, предшествующих исходу, открывает возможность его изменения за счет воздействия на соответствующие звенья регуляции. С этой позиции можно заключить, что современные представления о репаративной регенерации рассматривают ее как *последовательность регулируемых физиологических ответов, определяющих ее исход* (Singh et al., 2017; Rodrigues et al., 2019).

Накопленные данные о регуляции процессов регенерации уже не позволяют сводить ее к упрощенной модели, в которой объем повреждения, тканеспецифичные свойства клеток и стереотипные патофизиологические процессы (гемостаз, воспаление) определяют исход заживления. Кроме того, исследование клеточной судьбы и анализ транскриптомов одиночных клеток убедительно показали возможность динамических изменений фенотипа вплоть до трансдифференцировки в ходе репаративной регенерации (Mollinari et al., 2018; Tanabe et al., 2018). В это связи мы оказываемся в достаточно затруднительном положении, в ходе уточнения имеющихся представлений мы сталкиваемся с определенными ситуациями, которые выходят за их рамки.

Данное сообщение не ставит своей целью пересмотр классических представлений о ранозаживлении в организме человека или о возможностях регенерации его тканей. Мы предлагаем читателю обратить внимание на ранние события в ходе репаративной регенерации и их регуляцию. Исходя из классических представлений о первичном стимуле, значительное внимание уделяется вопросу рецепции повреждения и ранним этапам ответа на него, т. к. они определяют выживание и закладывают основу для дальнейших событий. Далее мы предлагаем обратить внимание на ключевую для исхода процесс формирования соединительной ткани (СТ) на месте разрушенных структур и акцентируем внимание на роли стромальных клеток как участников и потенциальных координаторов этого критического этапа.

Таким образом, данный обзор посвящен вопросам физиологической регуляции гемостаза, воспаления и пролиферации, которые в ответе на повреждение часто рассматривают как стереотипные. В нашем представлении формируемые в ходе них регуляторные звенья и связи играют важную роль в определении исхода и заслуживают внимания, в т. ч. как мишени в регенеративной медицине.

## ЭТАПЫ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ, ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ И ИСХОДЫ

### Гемостаз, рецепция повреждения и его механизмы.

При достаточно объемном повреждении любой ткани происходит нарушение ее структуры на всех уровнях и потеря связей, существовавших между ее элементами. Основными чертами этого события являются массивная гибель клеток многих типов и разрушение межклеточного вещества. Пространство, образовавшееся в зоне повреждения, заполняется содержимым кровеносных сосудов и элементами, которые отсутствовали в ткани до повреждения: клетками воспаления, белками плазмы крови. Такое изменение структуры и состава ткани становится ключевым триггером гемостаза: фактор фон Виллебранда (vWF) и коллагены тканей связываются с гликопротеином Ib (GPIb) тромбоцитов, вызывают их распластывание и дегрануляцию (Klatt, Kumar, 2014). При этом в ткани выбрасывается содержимое тромбоцитарных гранул, содержащих, в том числе, факторы роста (ФР) — PDGF, VEGF, TGF- $\beta$  и др., а также нейромедиаторы (серотонин, АДФ) (Rodrigues et al., 2019). На этом этапе активированные тромбоциты являются одним из немногих и, возможно, основным, источником ФР (Rodrigues et al., 2019). ФР также относятся к ключевым регуляторам процессов заживления на более поздних этапах, однако при активации тромбоцитов их содержание в зоне повреждения значительно возрастает уже через несколько минут после начала кровотечения. Таким образом, они начинают оказывать свое плейотропное действие уже на ранних этапах регенерации — гемостазе и воспалении (Kulebyakin et al., 2020).

Активация тромбоцитов на начальных этапах гемостаза идет по принципу положительной обратной связи, что обеспечивает формирование тромбоцитарного сгустка, а также выброс достаточного количества активаторов дальнейших стадий свертывания крови. Следующим ключевым моментом является запуск каскада свертывания крови экспонированным на поверхности клеток тканевым фактором, что приводит к образованию фибринового сгустка (Klatt,

Kumar, 2014). Его роль не ограничена остановкой кровотечения — ниже будет отражена его роль как первичного структурного матрикса для дальнейшего процесса заживления (Rodrigues et al., 2019), а клетки крови, входящие в его состав, активно продуцируют спектр биологически активных веществ, диффундирующих в ткани.

Кровь рассматривается как важнейший участник первых этапов ответа на повреждение, поскольку она всегда участвует в этом процессе, причем обладает двойственной функцией. Во-первых, форменные элементы крови способны к рецепции повреждения с активацией гемостаза и воспаления вне зависимости от типа поврежденной ткани, а отличающиеся характеристики гемостаза и воспаления в разных органах связаны с тканеспецифичной экспрессией факторов, регулирующих этот процесс (Maskman, 2005). Во-вторых, контакт клеток ткани с компонентами крови является обязательной частью рецепции повреждения самой тканью, а субстанции, выделяющиеся при гемостазе, пополняют локальный пул ФР и медиаторов воспаления, о которых речь пойдет в соответствующем разделе настоящего обзора.

При этом механизмы рецепции повреждения, не ассоциированные с активацией гемостаза, изучены слабее, однако установлено, что компоненты погибших клеток представляют собой *ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны* (damage-associated molecular patterns, или DAMPs), а компоненты проникающих из внешней среды микроорганизмов — *патоген-ассоциированные молекулярные паттерны* (pathogen-associated molecular patterns, или PAMPs).

DAMPs представляют собой молекулы, выполняющие различные функции внутри клетки и в норме крайне редко оказывающиеся в межклеточном пространстве. Основным механизмом клеточной гибели при обширном повреждении является некроз, в исходе которого содержимое клеток изливается во внеклеточное пространство. Компоненты разрушенных клеток и попавшие из внешней среды факторы начинают непосредственно воздействовать на окружающие ткани. Во внеклеточной среде они начинают выполнять функцию сигнальных молекул, сообщаящих окружающим клеткам информацию о степени повреждения, его природе. Наиболее хорошо изученным представителем DAMPs, является HMGB1, для которого в конце 1990-х гг. было обнаружено, что он выделяется из некротизированных клеток в зоне повреждения и играет роль активатора клеток иммунной системы (Wang et al., 1999; Lotze, Tracey, 2005).

PAMPs представлены, в основном, различные частями микроорганизмов, часто контаминирующих зону повреждения. В отличие от DAMPs, PAMPs практически отсутствуют в неповрежденных тканях организма. Как правило, это компоненты бактериальной клеточной стенки или жгутиков, а также чужеродная ДНК и РНК (Takeuchi, Akira, 2010). Липополисахарид — компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий — наиболее хорошо изученный представитель PAMPs. В связи с активным развитием микробиологии и иммунологии, количество известных DAMPs и PAMPs постоянно растет и становится ясно, что их представители могут являться носителями различной информации о повреждении (Mogensen, 2009). В особенности это стало актуально для PAMPs, которые могут в числе прочего нести информацию о типах контаминирующих микроорганизмов (Takeuchi, Akira, 2010).

Молекулы обоих упомянутых классов сигнализируют о повреждении посредством различных распознающих паттерны рецепторов (pattern recognition receptors, или PRRs). В настоящее время описаны целые классы рецепторов, отнесенных к PRR: toll-like receptors (TLR), NOD-like receptors (NLR), а также различные внутриклеточные ДНК-сенсоры (Takeuchi, Akira, 2010; Gong et al., 2020).

Основные данные о сигнальных каскадах, активируемых PAMPs и DAMPs, были получены при изучении клеток иммунной системы, однако позднее было показано, что PRRs имеются на большинстве других типов клеток, в том числе на СК, а также клетках паренхимы и стромы (Prockop, Oh, 2012; Murphy, Weaver, 2016; Gong et al., 2020). Репертуар PRRs и сопряжение активируемых ими сигнальных путей с даунстрим-мишенями могут варьировать в различных клеточных популяциях (Lee, Kim, 2007), что приводит к вариативности ответа тканей на повреждение (Szabo et al., 2006; Kigerl et al., 2014).

Таким образом, на ранних этапах ответа на повреждение гемостаз и прочно ассоциированная с ним рецепция повреждения являются важнейшим стимулом для активации соответствующих программ в других типах клеток. Не связанные с гемостазом механизмы рецепции повреждения являются менее изученными, однако в деталях показано участие в них DAMPs и PAMPs. Чаще всего они ассоциируются с последующей активацией иммунной реакции, однако их роль в активации обновления и репаративной регенерации сейчас активно исследуется (Venegau et al., 2015).

**Сосудистая реакция на повреждение и таксис лейкоцитов.** Внутренняя выстилка сосудов (эндотелий)

представляет собой интерфейс, определяющий взаимоотношения между тканями и кровью, которые нарушаются при повреждении. Микроокружение, формируемое в ответ на рецепцию повреждения, становится регуляторной основой для дальнейших этапов заживления и одной из ранних фаз является сосудистая реакция, зависящая от активности эндотелиоцитов. Последние содержат внутриклеточные гранулы — тельца Вайбеля—Паладе с биологически активными веществами, например, эндотелином-1, IL-8, растворимой формой vWF и др. (Rondaj et al., 2006). В ответ на рецепцию повреждения содержимое эндотелиальных телец Вайбеля—Паладе путем деградации выбрасывается в зону процесса заживления, внося вклад в гемостаз и в формирование в тканях пула медиаторов воспаления. Высвобождаемый эндотелин-1 вызывает сокращение поврежденных сосудов, vWF — активацию и агрегацию тромбоцитов, а IL-8 является мощным хемокином для нейтрофилов и других иммунных клеток (Rondaj et al., 2006). Вазоконстрикция в первые минуты после повреждения, вызываемая также активацией симпатической нервной системы, краткосрочна и быстро нивелируется за счет активности тучных клеток (Klatt, Kumar, 2014). Продуцируемый ими гистамин и другие вазоактивные медиаторы вызывают длительную вазодилатацию с усилением проницаемости сосудов (Rodrigues et al., 2019). Результатом вазодилатации, опосредованной расслаблением гладкомышечных элементов стенок артериол, становится увеличение объема кровотока вблизи зоны повреждения, сопровождаемое открытием дополнительных капилляров, а также покраснением и разогревом тканей. Усиление проницаемости сосудов происходит за счет ретракции эндотелиоцитов и увеличения фенестр между ними, в результате чего плазма крови начинает выходить из сосудов в окружающие ткани, формируя *отек*. Из-за уменьшения объема плазмы кровь в сосудах сильно сгущается, в результате чего движение форменных элементов замедляется и возникает состояние, называемое стазом. Вместе с образованием пор между эндотелиоцитами это создает необходимые условия для роллинга и адгезии лейкоцитов к стенкам сосудов с последующей миграцией в зону повреждения и окружающие ее ткани (Rodrigues et al., 2019).

Первыми мигрируют *нейтрофилы*: приходя в зону повреждения, они взаимодействуют с компонентами воспалительного микроокружения, проходя стадии праймирования и активации (Phillipson, Kubes, 2019). В зависимости от стимулов, активирующих нейтрофилы, их судьба может быть различной. Нейтрофилы, попавшие в окружение с низким уровнем медиа-

торов воспаления и высоким содержанием PAMPs и DAMPs, начинают продуцировать свободные радикалы и выбрасывают во внеклеточное пространство ДНК (Kolaczowska, Kubes, 2013). В результате этого в ткани увеличивается содержание молекул с бактерицидным и бактериостатическим действием, однако под влиянием свободных радикалов, матричных металлопротеиназ (ММП) и свободной ДНК одновременно увеличивается зона повреждения и секреция тканями медиаторов воспаления (Kolaczowska, Kubes, 2013). Нейтрофилы, оказавшиеся в условиях высокой концентрации медиаторов воспаления (которые обеспечивают праймирование вновь прибывающих в зону повреждения нейтрофилов) и при этом со снижающимся содержанием PAMPs и DAMPs, начинают активно фагоцитировать дегрир и подвергаться апоптозу (Mayadas et al., 2014). Таким образом, на данном этапе происходит очищение зоны повреждения на фоне высокого уровня провоспалительных цитокинов, в том числе секретируемых самими нейтрофилами.

*Моноциты* начинают мигрировать из системного кровотока в зону повреждения вместе с нейтрофилами, но делают это значительно медленнее, поэтому накопление их в достаточном количестве происходит, когда количество нейтрофилов уже начинает снижаться по описанному выше механизму (Rodrigues et al., 2019). В зоне повреждения моноциты начинают дифференцироваться в макрофаги, функциональный фенотип которых зависит от регуляторного окружения, в которое они попадают. Известно, что макрофаги могут приобретать провоспалительный (M1) и противовоспалительный (M2) фенотип, однако *in vivo* в зоне повреждения ситуация обстоит гораздо сложнее. M1-макрофаги продуцируют преимущественно провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), а после переключения фенотипа на M2 — ФР и противовоспалительные цитокины (PDGF, VEGF, факторы роста TGF- $\beta$  и IGF-1, IL-10 и др.) (Yunna et al., 2020).

Описанные *in vitro* M1- и M2-фенотипы являются противоположными точками континуума возможных фенотипов макрофагов, в той или иной степени обладающих признаками как M-1, так и M-2 клеток (Novak, Koh, 2013). При заживлении острого повреждения многих органов в первые дни превалируют макрофаги провоспалительного типа, но в течение нескольких суток происходит смена фенотипа и в большинстве оказываются макрофаги с противовоспалительным фенотипом (Novak, Koh, 2013). Одним из сильнейших стимулов для такого «переключения» фенотипа являются апоптотические тельца нейтрофилов, которые

фагоцитируются макрофагами (Mantovani et al., 2013; Greenlee-Wacker, 2016). Это приводит к очередной смене регуляторного микроокружения и способствует разрешению воспаления, а также дальнейшему заживлению тканей (Wynn, Vannella, 2016).

**Реакция периферической нервной системы и нейрогенное воспаление.** Непосредственное участие в рецепции повреждения и регуляции воспаления принимают чувствительные нервные волокна, получившие название *первичных афферентов* и локализуемые в периваскулярной соединительной ткани (СТ) (Glatte et al., 2019). Первичные афференты обладают двумя основными функциями: 1) они передают в центральную нервную систему (ЦНС) информацию, субъективно воспринимаемую как боль; 2) они функционируют как неотъемлемая часть иннервируемых тканей, паракринно взаимодействуя с клетками за счет секреции нейропептидов (Choi, Di Nardo, 2018). Важной особенностью этого паракринного взаимодействия является масштабность, достигаемая при помощи *аксон-рефлекса*. Его основой является особая структура первичных афферентов — каждое волокно при входе в ткань распадается на несколько ветвей, завершающихся свободными нервными окончаниями — таким образом оно иннервирует не несколько отдельных клеток, а некоторый объем органа. Когда на одной из таких ветвей возникает потенциал действия, то он распространяется как по восходящему волокну, так и по остальным его ветвям, при этом из них в иннервируемые ткани выделяются нейропептиды (Schäffer et al., 1998).

Свободные нервные окончания несут на своей поверхности PRRs (рецепторы DAMPs, PAMPs), а также рецепторы медиаторов воспаления, поэтому участвуют как в рецепции повреждения, так и в регуляции воспаления. Активация этих рецепторов приводит к генерации в цитоплазме нервных окончаний вторичных мессенджеров — цАМФ и Ca<sup>2+</sup>, которые активируют соответствующие протеинкиназы с генерацией потенциала действия, секрецией нейропептидов и гиперсенситизацией нервных окончаний (Chavan et al., 2017).

Наиболее изученными среди секретируемых первичными афферентами нейропептидов являются субстанция Р и кальцитонин-ген связанный пептид (CGRP). При их продукции в ответ на значимое раздражение нервных окончаний развивается нейрогенное воспаление, которое приводит к экссудации и миграции лейкоцитов в ткань. Функциональные рецепторы к субстанции Р и CGRP присутствуют на большинстве клеток соединительной ткани, в том числе на эндотелиальных клетках сосудов и тучных

клетках, активация которых и приводит к развитию нейрогенного воспаления (Choi, Di Nardo, 2018). При повреждении это представляется важным аспектом усиления реакции сосудов вокруг зоны повреждения. Оно осуществляется, с одной стороны, за счет аксон-рефлекса, а с другой — посредством взаимной активации нервных окончаний и тучных клеток по механизму положительной обратной связи. Нервные окончания секретируют нейропептиды, запускающие дегрануляцию тканевых базофилов и выделение большого количества гистамина, вызывающего активацию нервных окончаний и усиление выброса ими нейропептидов (Choi, Di Nardo, 2018).

**Роль резидентных иммунокомпетентных клеток в регуляции воспаления.** Характер развивающейся воспалительной реакции определяется составом пула медиаторов воспаления, который зависит от тканеспецифичных механизмов рецепции повреждения. При этом воспаление сохраняет стереотипные черты, не зависящие от характеристик повреждающего стимула или типов повреждаемых тканей (Zhang, Ma, 1999). Это объясняется одной из главных особенностей медиаторов воспаления — способностью вызывать продукцию клетками других медиаторов воспаления по принципу положительной обратной связи, что обеспечивает присутствие относительно устойчивого пула этих молекул независимо от первоначального стимула и места их образования.

Среди резидентных иммунокомпетентных клеток, активно отвечающих на образующиеся провоспалительные факторы, наиболее представлены тканевые макрофаги и дендритные клетки (ДК). Они обнаружены в различных органах и тканях, причем массово они представлены в слизистых оболочках, а также в органах, контактирующих с внешней средой или подверженных высокой антигенной нагрузке (Murphy, Weaver, 2016). ДК и тканевые макрофаги несут множество PRRs, распознающих PAMPs и (или) DAMPs, в основном, TLRs и NLRs. Активация TLRs приводит к их взаимодействию с цитоплазматическими адаптерными белками MyD88, TRIF, MAL и TRAM, запускающими соответствующие внутриклеточные сигнальные каскады (Duan et al., 2022). Как правило, это приводит к активации ассоциированных с воспалением факторов транскрипции NF- $\kappa$ B и AP-1 IRFs, которые индуцируют экспрессию генов множества цито- и хемокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) (Murphy, Weaver, 2016).

Медиаторы воспаления, выделяемые ДК и тканевыми макрофагами в ответ на повреждение, обладают мощным провоспалительным действием. Кроме того, они способны индуцировать секрецию

факторов воспаления другими клетками по принципу положительной обратной связи (Murphy, Weaver, 2016). Благодаря этой положительной обратной связи со временем увеличивается количество клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины и хемокины. Этот ответ является критически важным для индукции и увеличения масштабов воспаления, однако без механизмов, сдерживающих эту положительную обратную связь, повреждение приводило бы к гибели от септического шока. Важнейшим фактором сдерживания воспаления является продукция противовоспалительных цитокинов привлекаемыми из системного кровотока лейкоцитами; из числа резидентных клеток эту роль берут на себя стромальные клетки, к которым относятся и упомянутые выше МСК (Rozenendaal, Mebius, 2011).

**Роль стромальных клеток в регуляции ответа на повреждение.** Определение роли стромальных клеток в репаративной регенерации затруднено, прежде всего, потому что не существует достаточно надежных критериев их обнаружения *in vivo* среди множества подобных им клеточных типов. Это связано как с отсутствием экспрессии ими высокочувствительных и специфичных маркеров, так и с высокой гетерогенностью данной популяции (Rodrigues et al., 2019).

Дополнительную неопределенность вносит существование различных типов СТ в составе стромы взятого органа. Например, стромальные клетки дермы могут быть разделены по принципу принадлежности к определенному типу СТ на фибробласты сосочкового слоя (рыхлая волокнистая СТ) и фибробласты сетчатого слоя (плотная неоформленная СТ) (Mescher, 2018). Также можно отдельно выделить стромальные клетки, контактирующие с эндотелием (перicyты), эпидермисом (субэпидермальные фибробласты), волосяными фолликулами (парафолликулярные фибробласты) и входящие в состав адвентиции сосудов (адвентициальные фибробласты) и т.д. (Lee, Tumber, 2012; Rodrigues et al., 2019; Sviderski-Kind et al., 2021).

Стромальные клетки обладают еще одной особенностью, затрудняющей их изучение *in vivo*, — высокой пластичностью, которая становится актуальной при заживлении. Маловероятно, что в физиологических условиях стромальные клетки способны трансдифференцироваться в клеточные типы, являющиеся производными другого эмбрионального листка, но в пределах пула стромальных клеток и его производных фенотипические переходы происходят. Они обусловлены, скорее, транзиторным влиянием

окружения, а не изменением автономных, т. е. стойко закрепленных свойств, приобретенных в эмбриогенезе (Rodrigues et al., 2019).

Таким образом, современное представление о стромальных клетках описывает их как гетерогенную популяцию фибробластоподобных элементов СТ, хотя данная позиция имеет ряд возражений, основанных, в том числе, на транскриптомном анализе одиночных клеток (Fan et al., 2022).

Большинство данных о рецепции стромальными клетками повреждения и характеристиках ответа на него получены в исследованиях *in vitro* или *in vivo* при разработке методов клеточной терапии, однако сформированная на их основе концепция устойчива и принимается большинством исследователей.

Стромальные клетки экспрессируют ряд PRRs и функциональные рецепторы провоспалительных цитокинов, активация которых в зависимости от контекста вызывает приобретение стромальными клетками про- или противовоспалительного фенотипа. Если стромальные клетки находятся в нормальном (невоспалительном) микроокружении, они могут отвечать на DAMPs и PAMPs продукцией провоспалительных цитокинов. Стромальные клетки, находящиеся в воспалительном окружении, в ответ на эти же стимулы начинают производить противовоспалительные молекулы (Prockop, Oh, 2012). Основными механизмами противодействия воспалительной реакции является продукция стромальными клетками PGE<sub>2</sub>, TSG-6, IL-1ra, IL-10, которые противодействуют чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов в зоне повреждения и нарушают положительную обратную связь каскада активации воспаления (Prockop, Oh, 2012; Prockop, 2013; Le Blanc, Davies, 2015).

Несмотря на важность стромальных клеток в регуляции и смягчении острого воспалительного ответа, им присуща и другая важнейшая роль, связанная уже не с ответом на повреждение, а с инициацией роста ткани. Ее можно определить как формирование уникальной СТ, носящей название грануляционной и ассоциированной исключительно с процессами заживления и репаративной регенерации (Häkkinen et al., 2011).

## ГРАНУЛЯЦИОННАЯ ТКАНЬ — ЕЕ СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

**Определение грануляционной ткани и роль стромальных клеток в ее образовании.** Последовательность этапов процессов заживления такова, что

по завершении формирования фибринового свертка, на основе которого разворачивается дальнейший процесс роста ткани, начинается переход к образованию специализированной структуры, которой дали название *грануляционной ткани* (ГТ). Такое название она получила из-за входящих (в ее состав многочисленных капилляров, придающих ей зернистый вид (от лат. *granum* — зерно). ГТ является специфичной для процесса заживления временной соединительнотканной структурой и богата не только пронизывающими внеклеточный матрикс (ВКМ) кровеносными сосудами, но и активированными стромальными и иммунными клетками (Murawala et al., 2012). Функционально она необходима для закрытия зоны повреждения за счет контракции ее краев, а также является местом событий, определяющих исход заживления в фиброзирование или полную регенерацию (Reinke, Sorg, 2012; Singh et al., 2017). В целом, существование ГТ укладывается в *иерархическую модель* развития и морфогенеза, когда следующий по сложности и зрелости уровень структуры разворачивается на основе предыдущего, который может носить временный, но критически важный характер (Aller et al., 2010).

Рост ГТ начинается уже через 48–72 ч после повреждения, когда капиллярные ростки ответвляются от мелких сосудов сохранной ткани и начинают направленный рост в зону повреждения. Непосредственно в зоне повреждения образование ГТ начинается с пролиферации и миграции стромальных, эндотелиальных и эпителиальных клеток. В предшествующую этому фазу воспаления клетки данных типов в большей степени формируют регуляторное микроокружение и взаимодействуют с ним (Singh et al., 2017; Rodrigues et al., 2019). Такой переход клеточной активности от регуляторных функций к формированию структуры в виде ГТ является основополагающим, поскольку на этом этапе начинается собственно рост ткани взамен утраченной, что составляет суть репаративной регенерации (Rozenendaal, Mebius, 2011).

Под стромальными клетками в аспекте формирования ГТ чаще всего подразумевают фибробласты, составляющие ее основу и ответственные за синтез, депонирование и ремоделирование ВКМ (Greaves et al., 2013). Однако к стромальным клеткам относят также перicytes, гладкомышечные клетки (ГМК) и МСК. О роли МСК в репаративной регенерации речь пойдет в дальнейших разделах настоящего обзора, сейчас же сконцентрируемся на ходе образования ГТ.

Под влиянием ФР, цито- и хемокинов стромальные клетки из окружающей ткани перемещаются в зону повреждения. Для миграции клеток в раневое пространство через толщу поперечно сшитого фибрина необходима высокая протеолитическая активность. Кроме плазмина сыворотки этому способствуют продуцируемые стромальными клетками протеазы, в том числе активаторы пламиногена и различные коллагеназы (Clark, 1988). Механизмы, позволяющие стромальным клеткам покидать ВКМ нормальной СТ и проникать в толщу фибринового свертка, однозначно не определены, однако показано, что важную роль в этом играет фибронектин, выполняющий роль субстрата для миграции клеток (Lenselink, 2015). Иммуные клетки, на данном этапе представленные, в основном, макрофагами М1- и М2-типов, способствуют этому, продуцируя протеазы и осуществляя активный фагоцитоз. Они также секретируют ФР, необходимые для координации процесса роста ГТ, в котором преобладает *фиброплазия*, т. е. увеличение объема СТ за счет увеличения числа клеток (Hesketh et al., 2017). Для фиброплазии недостаточно только пролиферации клеток СТ, требуется также депонирование коллагена, для процессинга и сшивания которого необходимо достаточное количество кислорода (Clark, 1988). Стромальные клетки синтезируют коллагены и протеогликаны (Clark et al., 1995), которые замещают фибрин и создают каркас будущей ГТ. Таким образом, на данном этапе возникает ситуация, при которой для полноценного роста ГТ необходима васкуляризация, которая обеспечивается активно идущим *ангиогенезом*. Во взрослом организме основным способом образования новых сосудов является их ответвление от предсуществующих (Carmeliet, 2003). Данный процесс начинается с активации, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток (ЭК), которые сменяются этапом стабилизации образованных сосудов (Makarevich, Parfyonova, 2017).

**Критическая роль ангиогенеза в формировании граничной ткани, его этапы и регуляция.** Основным стимулом для активации ангиогенеза является гипоксия, развивающаяся при быстром росте ГТ. Первоначально стромальные клетки насыщаются кислородом за счет диффузии, но когда расстояние до ближайшего капилляра превышает предел диффузии кислорода (около 100 мкм), то гипоксия стимулирует синтез индуцируемых гипоксией факторов транскрипции HIF (Hypoxia-inducible factor) (Pugh, Ratcliffe, 2003). HIF контролируют многие гены, среди которых критически важна экспрессия гена VEGF, которая в течение нескольких минут

после стимуляции гипоксией возрастает в 20—30 раз (Ferrara et al., 2003). Помимо HIF и VEGF существует целый спектр молекул, регулирующих ветвление и рост сосудов — ангиопоэтины (Ang-1 и -2), FGF2, HGF, некоторые хемокины, гормоны и нейропептиды (Makarevich, Parfyonova, 2017).

В образовании и поддержании кровеносных сосудов следует отметить решающее значение ВКМ. В покоящихся сосудах эндотелий и перициты окружены базальной мембраной, преимущественно состоящей из коллагена IV и ламининов, а интерстициальный ВКМ из коллагена I и эластина обеспечивает прочность стенки сосудов. Действие ангиогенных ФР приводит к ослаблению плотных контактов между клетками эндотелия и продукции протеаз — активаторов пламиногена и проколлагеназ. Все это вызывает фрагментацию базальной мембраны и позволяет ЭК образовывать новые кровеносные сосуды в толще ГТ (Grambow et al., 2021). При этом локальный протеолиз ВКМ должен происходить сбалансированно: с одной стороны, новые сосуды нуждаются в прочном каркасе, который будет выдерживать давление крови, а с другой, недостаточный протеолиз не позволит ЭК покинуть исходное местоположение. Напротив, избыточный лизис ВКМ приведет к потере опорных и направляющих сигналов для мигрирующих ЭК (Luttun et al., 2000). Таким образом, для успешного формирования ГТ активность стромальных клеток и процессы ангиогенеза должны достигать определенного физиологического равновесия.

Формирование сосудистой сети сменяется этапом созревания, который является определяющим для ее функциональности и зависит от взаимодействия эндотелия с перицитами. Ассоциация перицитов с вновь образованными сосудами регулирует пролиферацию, выживаемость, миграцию ЭК, а также остановку ветвления сосуда и снижение его проницаемости, которую в этом контексте часто называют текучестью (англ. *leaking*) (Jain, 2003). После контакта перицитов с сосудистой стенкой взаимное влияние клеток ингибирует пролиферацию ЭК, снижает проницаемость и вызывает формирование стабильного сосуда. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB) и его рецептор (PDGFR- $\beta$ ) играют важную роль в стабилизации кровеносных сосудов путем привлечения PDGFR- $\beta$ -положительных мезенхимальных предшественников перицитов (Hirschi et al., 1998). Недостаточное привлечение стромальных клеток этого типа приводит к избыточной пролиферации эндотелия, росту проницаемости и расширению сосудов, экссудации, нарушению перфузии и гипоксии ткани (Betsholtz et al., 2001).

Таким образом, на раннем этапе развития ГТ основными процессами являются фиброплазия и ангиогенез (Greaves et al., 2013; Klatt, Kumar, 2014; Rodrigues et al., 2019). Стромальные клетки активно продуцируют ВКМ, в котором преобладают фибронектин и коллаген III типа, ЭК формируют густую сеть капилляров, большинство из которых не покрыты перицитами и проницаемы для плазмы крови, т. е. являются «текучими» (англ. *leaky*) капиллярами (Rodrigues et al., 2019). Хотя высокая васкуляризация является следствием роста ГТ и необходимости обеспечения клеток в ее составе кислородом и нутриентами, доставляемыми током крови, устоявшаяся точка зрения заключается в том, что капилляры ГТ играют важную роль в процессах фиброобразования. Действительно, их текучесть и прочная ассоциация ЭК со стромальными клетками, которые дают начало миофибробластам, о которых речь пойдет далее, являются важными факторами, связанными с депонированием ВКМ, составляющего основу будущего рубца.

**Фенотипический переход стромальных клеток в миофибробласты и ремоделирование грануляционной ткани.** По мере роста ГТ начинается последний этап — этап *ремоделирования*, сопровождающийся реорганизацией ВКМ и контракцией раны, которые приводят в зоне повреждения либо к росту и образованию ранее существовавшей ткани (эпиморфоз), либо к формированию нефункционального рубца (фиброгенез) (Хуе, Jackson, 2015).

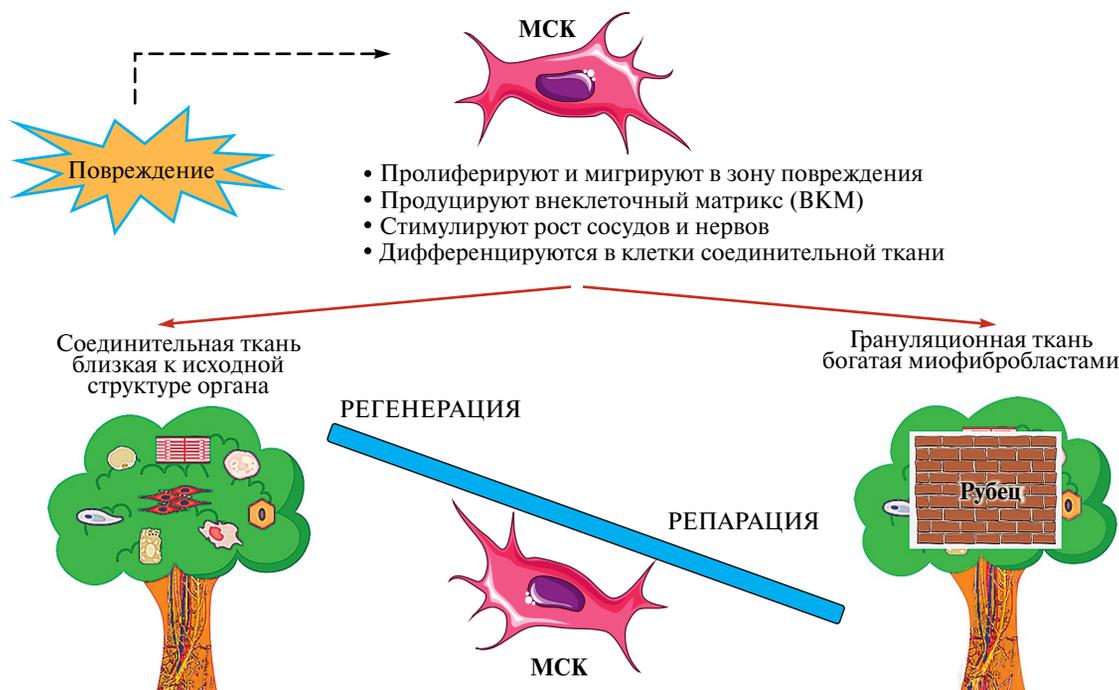
Примерно на 4—5-е сутки стромальные клетки в составе ГТ начинают приобретать фенотип *миофибробластов*. Миофибробласты, источником которых могут служить большинство типов стромальных клеток, обладают высокой сократительной способностью за счет появления в цитоплазме пучков актин-содержащих микрофиламентов. Они также склонны к гиперпродукции ВКМ и активно секретируют тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs) при низкой продукции протеолитических ферментов (Hinz, Gabbiani, 2003; Yang et al., 2014), что делает их ключевыми эффекторами окончательного формирования рубца.

Фенотипический переход стромальных клеток в миофибробласты активируется TGF- $\beta$ 1 и PDGF, а также механическим стрессом, которому подвержены ткани в зоне повреждения (Hinz, 2016). Более значимым индуктором фенотипических изменений является TGF- $\beta$ 1, в то время как PDGF в большей мере способствует пролиферации и миграции необходимых стромальных клеток (Lodyga, Hinz, 2020). Действие механического стресса также связано

с TGF- $\beta$ 1, поскольку вызывает его высвобождение из ВКМ и переход из связанной (неактивной) в свободную (активную) форму (Hinz et al., 2019). Дополнительным косвенным подтверждением значимости TGF- $\beta$ 1 является факт достаточности его воздействия на стромальные клетки для индукции их фенотипического перехода в миофибробласты *in vitro* (Chen et al., 2009).

TGF- $\beta$ 1, связываясь со своими рецепторами, приводит к активации белков SMAD, а также некоторых SMAD-независимых сигнальных каскадов, включая митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) и малые ГТФазы (RhoA и др.) (Kim et al., 2018). Это приводит к повышению экспрессии маркеров миофибробластов —  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -ГМА), коллагена I и III типов, а также сплайс-формы фибронектина, в состав которой включен дополнительный внеклеточный домен А (ВД-А фибронектин) (Hinz, 2016). Повышение продукции и снижение деградации белков ВКМ смещают баланс в сторону их депонирования во внеклеточном пространстве (Rosenbloom et al., 2017). В состав образующихся актиновых филаментов включается  $\alpha$ -ГМА, обеспечивающий необходимую для контракции сократительную способность миофибробластов (Hinz, 2016; Hinz et al., 2019). Микрофиламенты актина прикрепляются посредством талина, винкулина и интегринов к фокальным адгезионным контактам, опосредуя взаимодействие цитоскелета с ВКМ (Hinz, 2016; Hinz et al., 2019). Таким образом, ГТ становится контрактальной и, собственно, этой контракции подвергается в дальнейшем, сближая края зоны повреждения или раны.

В ходе поздних стадий ремоделирования ГТ белки ВКМ в ее составе замещаются фибриллами коллагена I типа, скрепленными поперечными «сшивками». Эти фибриллы не поддаются деградации эндогенными протеазами, а миофибробласты и клетки других клеточных типов вступают в процесс апоптоза, в результате чего формируется рубец (Klatt, Kumar, 2014; Rodrigues et al., 2019). Рубец на месте повреждения затем подвергается окончательному ремоделированию, процесс которого может занимать несколько недель и уже является необратимым. Основным компонентом созревшего рубца, слабо васкуляризованного и практически лишенного клеток, является коллаген I типа, который не может быть замещен функциональными клеточными элементами и не восприимчив к экзогенным вмешательствам методами регенеративной медицины, например, клеточной терапии (Nimiritsky et al., 2019).



**Рис. 1.** Роль МСК в регуляции формирования соединительной ткани в ответ на повреждение и определение исхода процесса заживления.

Изложенные выше представления о роли стромальных клеток и, в частности, МСК, в ответе тканей на повреждение в обобщенном виде представлены на рис. 1.

**Координирующая роль стромальных клеток в ходе развития и восстановления тканей человека.** В отношении стромальных клеток, которые активно участвуют в заживлении и в то же время могут быть источником миофибробластов, задействованных в образовании рубца, интересные параллели можно провести, как ни странно, с развитием организма. Формирование сложных по архитектуре тканей и органов начинается с нестрогой упорядоченной массы клеток, которая затем реализует определенную программу развития (Schweisguth, Corson, 2019) на основе динамически изменяющихся сигналов и межклеточных взаимодействий. При этом важнейшую координирующую роль в этом процессе выполняет *эмбриональная мезенхима* — низкокодифференцированная СТ, дающая начало практически всем зрелым СТ будущего организма (Pispa, Thesleff, 2003; Morales et al., 2021). Ее высокая (по сравнению с эпителиальными клетками) подвижность, а также паракринная активность является залогом регуляции дифференцировочных процессов и пространственной организации закладок всех частей тела и органов. Ярким примером такого участия является самоорганизация путем конденсации, включающей миграцию и агрегацию

мезенхимных клеток в области закладок конечностей, опорно-двигательного аппарата, полых и паренхиматозных органов. Считается, что именно активация мезенхимы и ее ранних производных дает старт морфогенетическим процессам, обеспечивая точное формирование органов и регуляцию ответов клеток на внешние стимулы (Hilfer et al., 1985; Ghosh et al., 2009; Takebe et al., 2015; Schweisguth, Corson, 2019).

Еще одной особенностью эмбриональных СТ млекопитающих является способность к эпиморфной регенерации органов, которые во взрослом организме всегда отвечают на значимое повреждение образованием рубца. Интересно, что после рождения быстро (в течение нескольких суток) это свойство практически полностью утрачивается, возможно, из-за контакта с атмосферным уровнем кислорода и резким ростом его парциального давления в тканях. Колоссальный окислительный стресс из-за нового уровня оксигенации тканей в первые часы и дни после рождения приводит к высокому содержанию свободных радикалов (Buonocore et al., 2017; Torres-Cuevas et al., 2017) и шквалу эпигенетических модификаций, напрямую влияющих на экспрессию сотен генов, кодирующих белки, а также регуляторные РНК (Redd et al., 2004). В результате, хотя последовательность ДНК в клетках организма остается практически неизменной, уже через неделю после рождения мы имеем дело с принципиально отличающимся

по эпигенетической модификации и профилю экспрессии состоянием генома (Yun, 2015; Nakada et al., 2017). Именно по этой причине многие исследователи высказывают серьезные сомнения в том, что сравнение механизмов регенерации у эмбриона и взрослого человека релевантно и позволит достичь принципиально важных результатов в этой области (Wang, Conboy, 2010; Park, 2021).

Тем не менее полученные к настоящему времени данные дают надежду на то, что стромальные клетки СТ во взрослом организме при определенных условиях могут возобновлять присущие им в ходе развития функции координации процессов морфогенеза и эпиморфной регенерации. Дополнительным аргументом в пользу важности исследования роли стромальных клеток в регуляции безрубцового заживления тканей человека является то, что при заживлении переломов, идущем без рубца, остеогенезу предшествует этап конденсации, который очень напоминает самоорганизацию мезенхимы в эмбриогенезе (Fu et al., 2021). В постнатальном развитии также можно найти примеры самоорганизации, например при эктопическом формировании тканей, которое показано для костей, эндометрия и селезенки. Это означает, что у некоторых клеток во взрослом организме сохраняется способность активировать программы автономной самоорганизации, многие из которых присущи, скорее, развивающемуся, нежели зрелому организму (Ornitz, Marie, 2002; Svandova et al., 2020).

Таким образом, процессы формирования архитектуры органов как в эмбриогенезе, так и в постнатальном периоде зависимы от стромального компонента СТ, происходящего из клеток эмбриональной мезенхимы. Следовательно, понимание роли стромы в регуляции исхода заживления может оказаться ключом к успешному управлению восстановлением ткани и сдвигу его исхода в сторону регенерации.

Суммируя изложенное, регенерация во взрослом организме существенно ограничена, однако нельзя утверждать, что она исключена. Склонность к фиброгенезу после повреждения большинства органов человека связывают с потерей клеточной пластичности или снижением способности должным образом отвечать на морфогенетические стимулы в ходе ранозаживления. Тем не менее исход процесса ранозаживления может быть обусловлен особенностями межклеточных взаимодействий и их тканеспецифичностью (Eremichev et al., 2021). В большей степени это может относиться к клеткам стромы, которые обеспечивают формирование на месте повреждения структуры *de novo*, на которой, как на каркасе, будут

формироваться более высокие уровни организации ткани.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тело человека не способно регенерировать крупные части, однако большинству органов присущ определенный объем способности к регенерации. Основным механизмом поддержания функции органа после формирования рубца в зоне повреждения является компенсаторный рост его сохранной части. Такая регенерация несовершенна с точки зрения полного восстановления структуры и функции, но, в целом, ее зачастую оказывается достаточно для поддержания функционирования жизненно важных органов. Классическим примером является компенсаторный рост долей печени после парциальной гепатэктомии, которого хватает для сохранения ключевых функций этого органа и, как следствие, гомеостаза на уровне всего организма.

И регенерация, и образование рубца являются процессами формирования новой структуры на месте разрушенной. Образование новых структур происходит и во время эмбрионального развития, однако его механизмы не тождественны механизмам заживления. При эмбриональном развитии новая структура формируется из предшествующей закладки, в то время как при заживлении основой восстановления являются ткани уже зрелого организма, а также пул клеток и регуляторных молекул, заполняющих зону повреждения, как было описано выше.

У взрослого человека заживление повреждений путем *эпиморфной*, т. е. безрубцовой регенерации также возможно, но относится к редким событиям. Незначительные повреждения завершаются полным восстановлением ткани и их характерным признаком является вовлечение одного — двух типов ткани (преимущественно эпителия) без выраженного участия стромального и соединительнотканного компонентов. Это позволяет предположить, что успешная регенерация связана с малой степенью активации стромальных клеток в ходе ранозаживления (McClain et al., 1996). Уникальным органом с точки зрения способности к заживлению является матка, в особенности ее слизистая оболочка — эндометрий. В ходе каждой менструации эндометрий полностью десквамируется и затем заживает без фиброза до 400 и более раз в течение жизни. Также эндометрий полностью восстанавливается после родов, кесарева сечения и малых хирургических вмешательств (Camboni, Marbaix, 2021; Eremichev et al., 2021). Таким образом,

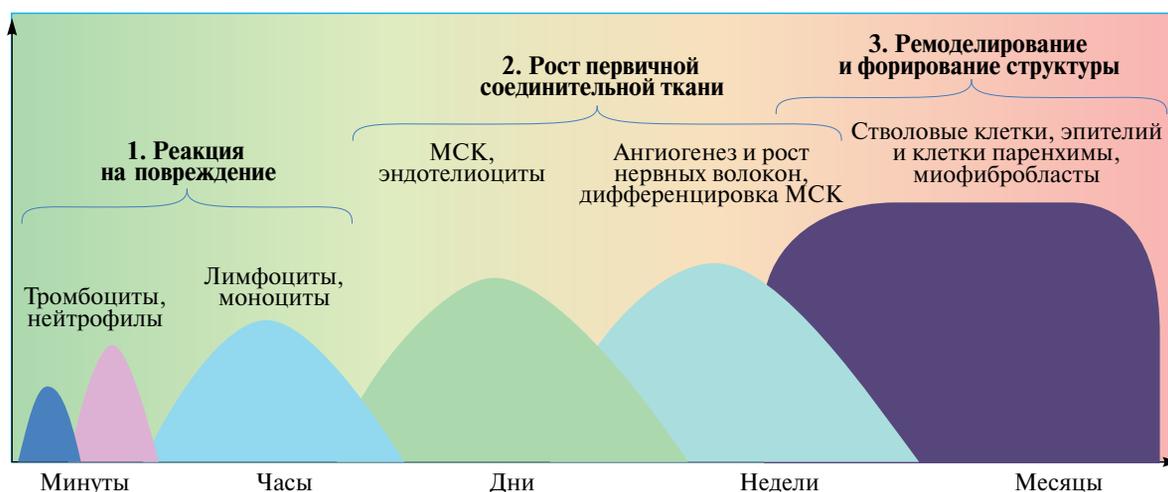


Рис. 2. Основные этапы репаративной регенерации и клетки, играющие критическую роль в их реализации.

заживление путем эпиморфной регенерации в теле человека принципиально возможно.

Образование рубца и регенерация в зоне повреждения различаются по сути процессов и по динамике формирования новых структур на месте разрушенных. Интересно, что образование рубца в большинстве органов и у многих видов идет похожим образом, что указывает на высокую консервативность этой реакции, а также на высокую эффективность фиброобразования, которое позволяет сохранить целостность органа даже ценой утраты части функциональных элементов. Маловероятно, что в ходе эволюции могла бы закрепиться какая-либо непродуктивная реакция. Широкая распространенность образования рубца как исхода заживления указывает на то, что при субъективно неоптимальном или даже негативном результате такая программа обеспечивает выживание и видовую сохранность многим живым существам, включая человека.

Обобщение основных процессов репаративной регенерации представлено на рис. 2. На представленной схеме указаны ключевые типы клеток, являющиеся потенциальными мишенями для воздействия с целью регуляции исхода заживления.

При этом эпиморфная регенерация органов имеет существенные тканеспецифичные отличия. Так, при сращении перелома первые этапы заживления очень схожи с таковыми при заживлении кожной раны вплоть до образования ГТ и миофибробластов, однако в дальнейшем в кости на месте ГТ развивается костная ткань, а в коже — рубцовая. Процесс образования ГТ вообще до определенной степени напоминает ранние этапы эмбриогенеза кости, возможно, поэтому он завершается регене-

рацией при сращении переломов, но не при других видах повреждения. Также можно предположить, что у человека образование ГТ в принципе создает предпосылки для формирования рубца как результата процесса заживления. Без образования ГТ регенерирует роговица, по-видимому, в силу отсутствия в ней сколько-нибудь значимой васкуляризации. Регенерация эндометрия также проходит без явного образования ГТ несмотря на наличие кровотечения и богатой васкуляризации стенки матки. С точки зрения межвидового подхода следует отметить, что образование ГТ не характерно для хорошо регенерирующих таксонов: плоских червей, некоторых рыб, хвостатых амфибий.

Резюмируя, можно сказать, что суть процессов заживления различных органов одинакова — это формирование новых структур в зоне повреждения путем миграции, пролиферации и фенотипических переходов клеток, а также продукции ими межклеточного вещества. Следовательно, регуляция этих процессов может быть очень схожа и осуществляется одними классами регуляторных молекул. В то же время нельзя не учитывать и факт тканеспецифичности этих реакций. Действительно, по многим признакам процессы заживления органов различаются, что может указывать на особенности состава пула регуляторных молекул и динамики его изменений, а также чувствительности к сигналам за счет представленности рецепторов и сопряжения сигнальных каскадов с эффекторными элементами.

Изложенные выше данные в сжатой форме отражают основные принципы регенерации у человека с акцентом на ранние стадии репаративного ответа, идущие после повреждения. Актуальные

представления в этой области все чаще обращаются к биологии развития и рассматривают рост ткани в ответ на повреждение как сложно скоординированный процесс, который во взрослом организме идет по пути, во многом отличающемся от того, который он же проходит в период эмбриогенеза. Фокус усилий, которые несколько десятилетий назад были сконцентрированы на биологии СК как универсального инструмента для регенеративной медицины, в настоящее время переместился на клетки иммунной, нервной и кровеносной систем. Их участие в регуляции баланса регенерации и фиброобразования после повреждения в значительной степени говорит о критической роли микроокружения, без которого реализация СК их регенераторного потенциала становится невозможной. Поскольку СТ и строма являются активными участниками как эпиморфной регенерации, так и формирования рубца в зоне повреждения именно на них, вероятно, будет сосредоточено внимание исследователей. В такой концепции стромальные клетки рассматриваются как регуляторная и направляющая сила, ответственная за создание регуляторного микроокружения и вносящая существенный вклад в исход репаративной регенерации.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М. В. Ломоносова и при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-30007-П).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит исследований с использованием животных или людей в качестве объектов.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Макаревич П. И., Ефименко А. Ю., Ткачук В. А.* 2020. Биохимическая регуляция регенеративных процессов факторами роста и цитокинами: основные механизмы и значимость для регенеративной медицины. *Биохимия*. V. 85. P. 15. (*Makarevich P.I., Efimenko A.Y., Tkachuk V.A.* Biochemical regulation of regenerative processes by growth factors and cytokines: Basic mechanisms and relevance for regenerative medicine. *Biochemistry (Moscow)*. 2020. V. 85. No. 1. P. 11–26).
- Aller M.A., Arias J.I., Arias J.* 2010. Pathological axes of wound repair: gastrulation revisited. *Theor. Biol. Med. Model.* V. 7. P. 37.
- Argyris T.S.* 1968. Growth induced by damage. *Adv. Morphog.* V. 7. P. 1.
- Betsholtz C., Karlsson L., Lindahl P.* 2001. Developmental roles of platelet-derived growth factors. *Bioessays*. V. 23. P. 494–507.
- Buonocore G., Perrone S., Tataranno M.L.* 2017. Oxidative stress in the newborn. *Oxid. Med. Cell Longev.* V. 2017: 1094247.
- Camboni A., Marbaix E.* 2021. Ectopic endometrium: The pathologist's perspective. *Int. J. Mol. Sci.* V. 22: 10974.
- Carmeliet P.* 2003. Angiogenesis in health and disease. *Nat. Med.* V. 9. P. 653.
- Chavan S.S., Pavlov V.A., Tracey K.J.* 2017. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity*. V. 46. P. 927.
- Chen C.Z., Peng Y.X., Wang Z.B., Fish P.V., Kaar J.L., Koepsel R.R., Russell A.J., Lareu R.R., Raghunath M.* 2009. The Scar-in-a-Jar: studying potential antifibrotic compounds from the epigenetic to extracellular level in a single well. *Br. J. Pharmacol.* V. 158. P. 1196.
- Choi J.E., Di Nardo A.* 2018. Skin neurogenic inflammation. *Semin. Immunopathol.* V. 40. P. 249.
- Clark R.A.* 1988. The molecular and cellular biology of wound repair. Springer.
- Clark R.A., Nielsen L.D., Welch M.P., McPherson J.M.* 1995. Collagen matrices attenuate the collagen-synthetic response of cultured fibroblasts to TGF-beta. *J. Cell Sci.* V. 108 (Pt 3). P. 1251.
- Duan T., Du Y., Xing C., Wang H.Y., Wang R.F.* 2022. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity. *Front. Immunol.* V. 13: 812774.
- Eremichev R., Kulebyakina M., Alexandrushkina N., Nimiritsky P., Basalova N., Grigorieva O., Egiazaryan M., Dyikanov D., Tkachuk V., Makarevich P.* 2021. Scar-free healing of endometrium: Tissue-specific program of stromal cells and its induction by soluble factors produced after damage. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 9: 616893.
- Fan C., Liao M., Xie L., Huang L., Lv S., Cai S., Su X., Wang Y., Wang H., Wang M., Liu Y., Wang Y., Guo H., Yang H., Liu Y., et al.* 2022. Single-cell transcriptome integration analysis reveals the correlation between mesenchymal stromal cells and fibroblasts. *Front. Genet.* V. 13: 798331.
- Ferrara N., Gerber H.-P., LeCouter J.* 2003. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* V. 9. P. 669.
- Fu R., Liu C., Yan Y., Li Q., Huang R.L.* 2021. Bone defect reconstruction via endochondral ossification: A developmental engineering strategy. *J. Tiss. Eng.* V. 12: 204173142111004211.
- Ghosh S., Laha M., Mondal S., Sengupta S., Kaplan D.L.* 2009. In vitro model of mesenchymal condensation during chondrogenic development. *Biomaterials*. V. 30. P. 6530.
- Glatte P., Buchmann S.J., Hijazi M.M., Illigens B.M.-W., Siepmann T.* 2019. Architecture of the cutaneous autonomic nervous system. *Front. Neurol.* V. 10: 970.
- Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R.B.* 2020. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Imm.* V. 20. P. 95.

- Grambow E., Sorg H., Sorg C. G. G., Struder D.* 2021. Experimental models to study skin wound healing with a focus on angiogenesis. *Med. Sci. (Basel)*. V. 9: 55.
- Greaves N. S., Ashcroft K. J., Baguneid M., Bayat A.* 2013. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J. Dermatol. Sci.* V. 72. P. 206.
- Greenlee-Wacker M. C.* 2016. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Imm. Rev.* V. 273. P. 357.
- Guillot C., Lecuit T.* 2013. Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis. *Science*. V. 340. P. 1185.
- Häkkinen L., Larjava H., Koivisto L.* 2011. Granulation tissue formation and remodeling. *Endodontic Topics*. V. 24. P. 94.
- Hall S.* 1997. Axonal regeneration through acellular muscle grafts. *J. Anat.* V. 190 (Pt 1). P. 57.
- Hesketh M., Sahin K. B., West Z. E., Murray R. Z.* 2017. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* V. 18: 1545.
- Hilfer S. R., Rayner R. M., Brown J. W.* 1985. Mesenchymal control of branching pattern in the fetal mouse lung. *Tiss. Cell*. V. 17. P. 523.
- Hinz B.* 2016. The role of myofibroblasts in wound healing. *Curr. Res. Transl. Med.* V. 64. P. 171.
- Hinz B., Gabbiani G.* 2003. Mechanisms of force generation and transmission by miofibroblast. *Curr. Opin. Biotechnol.* V. 14. P. 538.
- Hinz B., McCulloch C. A., Coelho N. M.* 2019. Mechanical regulation of myofibroblast phenoconversion and collagen contraction. *Exp. Cell Res.* V. 379. P. 119.
- Hirschi K. K., Rohovsky S. A., D'Amore P. A.* 1998. PDGF, TGF-beta, and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to a smooth muscle fate. *J. Cell Biol.* V. 141. P. 805.
- Ismaa S. E., Kaidonis X., Nicks A. M., Bogush N., Kikuchi K., Naqvi N., Harvey R. P., Husain A., Graham R. M.* 2018. Comparative regenerative mechanisms across different mammalian tissues. *NPJ Regen. Med.* V. 3. P. 6.
- Jain R. K.* 2003. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat. Med.* V. 9. P. 685.
- Kigerl K. A., de Rivero Vaccari J. P., Dietrich W. D., Popovich P. G., Keane R. W.* 2014. Pattern recognition receptors and central nervous system repair. *Exp. Neurol.* V. 258. P. 5.
- Kim K. K., Sheppard D., Chapman H. A.* 2018. TGF-β1 signaling and tissue fibrosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* V. 10: a022293.
- Klatt E. C., Kumar V.* 2014. Robbins and cotran review of pathology. Elsevier Health Sciences.
- Kolaczowska E., Kubes P.* 2013. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* V. 13. P. 159.
- Kulebyakin K. Y., Nimiritsky P. P., Makarevich P. I.* 2020. Growth factors in regeneration and regenerative medicine: "the cure and the cause". *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. V. 11: 384.
- Mescher A.* 2018. Junqueira's basic histology text and atlas, XV ed., McGraw-Hill Education.
- Le Blanc K., Davies L. C.* 2015. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response. *Immunol. Lett.* V. 168. P. 140.
- Lee J., Tumber T.* 2012. Hairy tale of signaling in hair follicle development and cycling. *Semin. Cell Dev. Biol.* V. 23. P. 906.
- Lee M. S., Kim Y.-J.* 2007. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. *Annu. Rev. Biochem.* V. 76. P. 447.
- Lenselink E. A.* 2015. Role of fibronectin in normal wound healing. *Int. Wound J.* V. 12. P. 313.
- Lodyga M., Hinz B.* 2020. TGF-β1 — A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin. Cell Dev. Biol.* V. 101. P. 123.
- Londono R., Sun A. X., Tuan R. S., Lozito T. P.* 2018. Tissue repair and epimorphic regeneration: An overview. *Curr. Pathobiol Rep.* V. 6. P. 61.
- Lotze M. T., Tracey K. J.* 2005. High-mobility group box 1 protein (HMGB): Nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat. Rev. Immunol.* V. 5. P. 331.
- Luttun A., Dewerchin M., Collen D., Carmeliet P.* 2000. The role of proteinases in angiogenesis, heart development, restenosis, atherosclerosis, myocardial ischemia, and stroke: insights from genetic studies. *Curr. Atheroscler. Rep.* V. 2. P. 407.
- Mackman N.* 2005. Tissue-specific hemostasis in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* V. 25. P. 2273.
- Makarevich P. I., Parfyonova Ye. V.* 2017. Therapeutic angiogenesis: Foundations and practical Application. *Physiologic and Pathologic Angiogenesis*. Ed.: S. Dan, S. Agneta. Rijeka, IntechOpen: Ch. 17.
- Mantovani A., Biswas S. K., Galdiero M. R., Sica A., Locati M.* 2013. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J. Pathol.* V. 229. P. 176.
- Mayadas T. N., Cullere X., Lowell C. A.* 2014. The multifaceted functions of neutrophils. *Ann. Rev. Pathol.: Mechanisms of Disease*. V. 9. P. 181.
- McClain S. A., Simon M., Jones E., Nandi A., Gailit J. O., Tonnesen M. G., Newman D., Clark R. A.* 1996. Mesenchymal cell activation is the rate-limiting step of granulation tissue induction. *Am. J. Pathol.* V. 149. P. 1257.
- Mescher A.* 2018. Junqueira's basic histology text and atlas, XV ed., McGraw-Hill Education.
- Mogensen T. H.* 2009. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* V. 22. P. 240.
- Mollinari C., Zhao J., Lupacchini L., Garaci E., Merlo D., Pei G.* 2018. Transdifferentiation: a new promise for neurodegenerative diseases. *Cell Death & Disease*. V. 9. P. 830.
- Morales J. S., Raspopovic J., Marcon L.* 2021. From embryos to embryoids: How external signals and self-organization drive embryonic development. *Stem Cell Rep.* V. 16. P. 1039.
- Murawala P., Tanaka E. M., Currie J. D.* 2012. Regeneration: the ultimate example of wound healing. *Semin. Cell Dev. Biol.* V. 23. P. 954.
- Murphy K., Weaver C.* 2016. Janeway's immunobiology. Garland science.

- Nakada Y., Canseco D. C., Thet S., Abdisalaam S., Asaithamby A., Santos C. X., Shah A. M., Zhang H., Faber J. E., Kinter M. T., Szweda L. I., Xing C., Hu Z., Deberardinis R. J., Schiattarella G., et al.* 2017. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice. *Nature*. V. 541. P. 222.
- Nimiritsky P. P., Eremichev R. Y., Alexandrushkina N. A., Efimenko A. Y., Tkachuk V. A., Makarevich P. I.* 2019. Unveiling mesenchymal stromal cells' organizing function in regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20: 823.
- Novak M. L., Koh T. J.* 2013. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J. Leukoc. Biol.* V. 93. P. 875.
- Ornitz D. M., Marie P. J.* 2002. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Gen. Dev.* V. 16. P. 1446.
- Park S.* 2021. Building vs. rebuilding epidermis: Comparison embryonic development and adult wound repair. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 9: 796080.
- Phillipson M., Kubes P.* 2019. The healing power of neutrophils. *Trends Immunol.* V. 40. P. 635.
- Pispa J., Theisfeldt I.* 2003. Mechanisms of ectodermal organogenesis. *Dev. Biol.* V. 262. P. 195.
- Prockop D. J.* 2013. Concise review: Two negative feedback loops place mesenchymal stem/stromal cells at the center of early regulators of inflammation. *Stem Cells*. V. 31. P. 2042.
- Prockop D. J., Oh J. Y.* 2012. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): Role as guardians of inflammation. *Mol. Ther.* V. 20. P. 14.
- Pugh C. W., Ratcliffe P. J.* 2003. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat. Med.* V. 9. P. 677.
- Redd M. J., Cooper L., Wood W., Stramer B., Martin P.* 2004. Wound healing and inflammation: embryos reveal the way to perfect repair. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* V. 359. P. 777.
- Reinke J. M., Sorg H.* 2012. Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* V. 49. P. 35.
- Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C. A., Gurtner G. C.* 2019. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol. Rev.* V. 99. P. 665.
- Rondajij M. G., Bierings R., Kragt A., van Mourik J. A., Voorberg J.* 2006. Dynamics and plasticity of Weibel-Palade bodies in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* V. 26. P. 1002.
- Roosendaal R., Mebius R. E.* 2011. Stromal cell-immune cell interactions. *Annu. Rev. Immunol.* V. 29. P. 23.
- Rosenbloom J., Macarak E., Pitera-Velazquez S., Jimenez S. A.* 2017. Human fibrotic diseases: current challenges in fibrosis research. *Meth. Mol. Biol.* V. 1627. P. 1.
- Shierski-Kind J., Mroz N., Molofsky A. B.* 2021. Perivascular stromal cells: Directors of tissue immune niches. *Immunol. Rev.* V. 302. P. 10.
- Schäffer M., Beiter T., Becker H. D., Hunt T. K.* 1998. Neuropeptides: mediators of inflammation and tissue repair? *Arch. Surg.* V. 133. P. 1107.
- Schweigsuth F., Corson F.* 2019. Self-organization in pattern formation. *Dev. Cell.* V. 49. P. 659.
- Singh S., Young A., McNaught C.-E.* 2017. The physiology of wound healing. *Surg. (Oxford)*. V. 35. P. 473.
- Stocum D. L.* 2001. Stem cells in regenerative biology and medicine. *Wound Repair Regen.* V. 9. P. 429.
- Svandova E., Peterkova R., Matalova E., Lesot H.* 2020. Formation and developmental specification of the odontogenic and osteogenic mesenchymes. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 8: 640.
- Szabo G., Dolganiuc A., Mandrekar P.* 2006. Pattern recognition receptors: a contemporary view on liver diseases. *Hepatology*. V. 44. P. 287.
- Takebe T., Enomura M., Yoshizawa E., Kimura M., Koike H., Ueno Y., Matsuzaki T., Yamazaki T., Toyohara T., Osafune K., Nakauchi H., Yoshikawa H. Y., Taniguchi H.* 2015. Vascularized and complex organ buds from diverse tissues via mesenchymal cell-driven condensation. *Cell Stem Cell*. V. 16. P. 556.
- Takeuchi O., Akira S.* 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. V. 140. P. 805.
- Tanabe K., Ang C. E., Chanda S., Olmos V. H., Haag D., Levinson D. F., Südhof T. C., Wernig M.* 2018. Transdifferentiation of human adult peripheral blood T cells into neurons. *Proc. Nat. Acad. Sci.* V. 115. P. 6470.
- Torres-Cuevas I., Parra-Llorca A., Sanchez-Illana A., Nunez-Ramiro A., Kuligowski J., Chafer-Pericas C., Cernada M., Escobar J., Vento M.* 2017. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol.* V. 12. P. 674.
- Venereau E., Ceriotti C., Bianchi M. E.* 2015. DAMPs from cell death to new life. *Front. Immunol.* V. 6: 422.
- Wang H., Bloom O., Zhang M., Vishnubhakat J. M., Ombrellino M., Che J., Frazier A., Yang H., Ivanova S., Borovikova L., Manogue K. R., Faist E., Abraham E., Andersson J., Andersson U. et al.* 1999. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*. V. 285. P. 248.
- Wang J., Conboy I.* 2010. Embryonic vs. adult myogenesis: challenging the 'regeneration recapitulates development' paradigm. *J. Mol. Cell Biol.* V. 2. P. 1.
- Wyllie A. H.* 1987. Apoptosis: cell death in tissue regulation. *J. Pathol.* V. 153. P. 313.
- Wynn T. A., Vannella K. M.* 2016. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*. V. 44. P. 450.
- Xue M., Jackson C. J.* 2015. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. V. 4. P. 119.
- Yang X., Chen B., Liu T., Chen X.* 2014. Reversal of myofibroblast differentiation: a review. *Eur. J. Pharmacol.* V. 734. P. 83.
- Yun M. H.* 2015. Changes in regenerative capacity through lifespan. *Int. J. Mol. Sci.* V. 16: 25392.
- Yunna C., Mengru H., Lei W., Weidong C.* 2020. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur. J. Pharmacol.* V. 877: 173090.
- Zhang R., Ma P. X.* 1999. Poly(alpha-hydroxyl acids)/hydroxyapatite porous composites for bone-tissue engineering. I. Preparation and morphology. *J. Biomed. Mater. Res.* V. 44. P. 446.

## RECEPTION OF DAMAGE AND ACTIVATION OF GROWTH OF CONNECTIVE TISSUE: CRUCIAL REGULATORY MILESTONES OF REGENERATION IN HUMANS

R. Yu. Eremichev<sup>a, b</sup>, P. I. Makarevich<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of gene and cell therapy, Institute for regenerative medicine, Medical research and education centre,  
Lomonosov Moscow State University, 119192, Russia

<sup>b</sup>Chair of Biochemistry and Regenerative medicine, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University,  
119192, Russia

\*e-mail: makarevichpi@my.msu.ru

Tissue damage activates programs aimed at the survival of the body and restoration of its integrity, but for a long time the molecular and cellular mechanisms of their implementation remained undeciphered. In recent years, a number of important information has been obtained about the regulation of regeneration processes, which significantly clarify a number of ideas about the regulation of the response to damage and deserve attention in terms of searching for new targets for controlling this process. This review briefly summarizes the basic regulatory mechanisms associated with the early stages of the human tissue response to injury. It also provides current data on the mechanisms of damage reception and the role of stromal cells in the formation of primary connective tissue as a structure that determines the outcome.

**Keywords:** regeneration, fibrosis, stem cell, mesenchymal stromal cell, stroma, regenerative medicine