

УДК 577.27

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-94–105

Для цитирования: Юшков Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 94–105.

## Клетки иммунной системы и регуляция регенерации

**Юшков Б.Г.***Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения (УрО) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106**Институт медицинских клеточных технологий  
Россия, 620026, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а*

### РЕЗЮМЕ

Предложена теория иммунологической регуляции регенерации тканей. Дана оценка роли макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток, тромбоцитов, эндотелиоцитов в восстановлении структуры функционального элемента поврежденного органа. Обсуждаются механизмы взаимодействия клеток иммунной системы в процессе регенерации. Представлены основные факторы, определяющие дифференцировку стволовых клеток. В качестве одного из компонентов восстановительного процесса рассматривается апоптоз.

**Ключевые слова:** регенерация, клетки иммунной системы.

Эффективность регенерации определяется, с одной стороны, качеством восстановления отдельного функционального элемента, а с другой, — долей восполнения утраченных функциональных элементов в поврежденном органе. При этом важную роль в восстановительных процессах играют клетки иммунной системы.

### МАКРОФАГИ И РЕГЕНЕРАЦИЯ

Обычно макрофагам приписывают роль «мусорщиков», подготавливающих поле для регенераторных процессов. Однако, вероятно, их следует рассматривать как регуляторы этого процесса.

На регуляторную роль макрофагов в репаративных процессах указывает ряд фактов: макрофаги концентрируются в тканевых зонах роста [1], находятся в центре эритробластических островков, принимая участие в образовании клеток крови [2, 3]. Угнетение или стимуляция системы мононуклеарных фагоцитов соответственно ослабляет или усиливает развитие грануляционной ткани в очаге гнойного воспаления. Если у

мышей с поврежденными скелетными мышцами создать искусственный дефицит макрофагов, мышечная ткань восстанавливается медленно, но в большом количестве образуются фиброзные рубцы [4]. Темп регенерации мышц, поврежденных кардиотоксином, у мышей с дефицитом гена *Sbl-b* зависит от функционального состояния макрофагов [5]. У новорожденных мышей регенерация миокарда и неогенез при экспериментальном инфаркте миокарда также зависят от макрофагов [6].

Известно, что у млекопитающих глубокие обширные раны заживают продолжительно, при этом поврежденные ткани никогда не восстанавливаются полностью, на месте повреждения мышц и кожи образуются коллагеновые рубцы, остаются шрамы. В то же время аксолотль (*Ambystoma mexicanum*, способная к размножению личинка амбистомы, близкого родственника настоящих саламандр) легко восстанавливает утраченные конечности. При этом состав биологически активных веществ, участвующих в регенерации и у млекопитающих, и у аксолотля примерно одинаков. Основное отличие между ними заключается в том, когда они начинают действо-

✉ Юшков Борис Германович, e-mail: b.yushkov@iip.uran.ru.

вать. Так, у аксолотля макрофаги прибывают в рану существенно раньше, чем у млекопитающих. Они появляются в ране аксолотля уже в 1-е сут после ампутации лапки, достигают пика численности на 4–6-е сут пребывают в поврежденных тканях и регенерирующей конечности 2 нед, до завершения ранней стадии регенерации. У млекопитающих же количество макрофагов в поврежденной ткани возрастает спустя 48–96 ч после травмы. После инъекции аксолотлю за 1 сут до ампутации клодроната, специфически связывающего циркулирующие в крови моноциты и находящиеся в тканях макрофаги, первые 6 сут регенерация проходит при остром дефиците макрофагов, ростовых факторов и других молекул, необходимых для полноценного заживления ран и регенерации конечностей. Несмотря на то что спустя 1 нед количество макрофагов приходит в норму, конечность вырастает куца. Если сделать аксолотлю не одну инъекцию, а три, количество макрофагов в ране падает практически до нуля – вместо лапы образуется покрытая шрамами фиброзная культя, как у млекопитающих. После ампутации культя, которая не превратилась в конечность, при наличии макрофагов в должном количестве аксолотль отращивает нормальную лапу. Восстановление возможно даже на 150-е сут после первой ампутации. Отсутствие макрофагов на поздней стадии регенерации, когда уже образовалась бластема (скопление однородных неспециализированных клеток, формирующих ткань отрастающего органа), замедляет регенерацию, но не блокирует ее [4].

Доказано, что для полноценной регенерации поврежденной ткани необходимо восстановление ее соединительнотканного каркаса. В этом процессе ведущее место отводится фибробластам. Пролиферация фибробластов начинается в 1-е ч после тканевого повреждения и достигает максимума между 2–10-ми сут. Фибробласты синтезируют коллагенолитические ферменты, продукция которых усиливается под влиянием тучных клеток и активированных макрофагов. Стимулы, регулирующие активность фибробластов, не могут считаться окончательно выясненными; однако известно, что к ним относятся продукты макрофагов (монокины) и, в частности, интерлейкин (IL) 1, трансформирующий фактор роста (TGF)  $\beta$  и фактор некроза опухоли (TNF)  $\alpha$ , через секрецию которых макрофаг посылает сигналы фибробласту [7, 8].

Повышенная экспрессия макрофагами TNF $\alpha$  при низком уровне экспрессии TGF $\beta_1$  в соединительной ткани в зоне введения аллогенного био-

материала способствует дифференциации фибробластов с умеренной продукцией коллагена. Напротив, низкий уровень экспрессии TNF $\alpha$  и выраженная экспрессия TGF $\beta_1$  в соединительной ткани при имплантации ксеногенного биоматериала приводят к дифференциации миофибробластов и фибробластов с избыточной продукцией коллагена и фиброзу [9].

Примечательно, что макрофаги не только способны активировать деление фибробластов и синтез коллагена, но и секретируют коллагеназу, взаимодействующую с продуцируемым фибробластами коллагеном. С другой стороны, новообразованный коллаген обладает хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам. В связи с этим макрофаги и фибробласты могут рассматриваться как содружественная клеточная система, функционирующая при повреждении и структурном восстановлении соединительной ткани. Значение соединительнотканной основы для полноценной регенерации поврежденного органа показывают эксперименты с использованием формирующейся вокруг инородного тела соединительнотканной капсулы для протезирования поврежденного органа. В нашей лаборатории мы использовали ее при пластике сосудов, кожи и мочевого пузыря. Во всех случаях на основе соединительнотканного каркаса формировалась ткань протезируемого органа [10–13]. В качестве основы можно использовать соединительнотканый каркас целого органа, например сердца после удаления специфических клеток [14].

Повреждение тканей уже само по себе формирует сильные хемотаксические сигналы для стволовых клеток, создавая основу для их рекрутирования в направлении поврежденных клеток. На примере инфаркта миокарда показано, что при внутримиекардиальном, интракоронарном или внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток (MSC) они мигрируют в сторону поврежденного участка сердца, предотвращают ремоделирование желудочка, а также в значительной мере восстанавливают сердечную функцию. Оказалось, что только подвергшиеся апоптозу кардиомиоциты обеспечивают рекрутирование MSC. Ни живые, ни некротизированные кардиомиоциты этим свойством не обладают [15].

Связь между апоптотически погибающими клетками и рекрутируемыми клетками с регенераторным потенциалом обеспечивается их взаимодействием с фактором роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) и его рецептором – MET-рецептором [15]. Таким образом, миграция

MSC к апоптотическим клеткам ткани является HGF-опосредованной.

Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) – еще один важный медиатор, участвующий в обороте стволовых клеток и обеспечивающий ир-регуляцию после ишемии миокарда. В экспериментах на мышцах показана роль SDF-1/CXCR4-рецептора в индукции (запуске) рекрутирования костномозговых клеток-предшественниц в левый желудочек после внутривенного их введения [16]. Совсем недавно появилось исследование, касающиеся роли insulin-like growth factor 1 (IGF-1) в регуляции хоуминга MSCs [17, 18].

Метаболический фон в поврежденной ткани влияет на пролиферацию и дифференцировку мигрировавших клеток-предшественниц. Ежедневные инъекции различных метаболитов мышам-реципиентам в течение 6 сут, предшествующих летальному облучению и трансплантации сингенного костного мозга, приводят к образованию на селезенках большего количества колоний, чем у неподготовленных животных: при введении сукцината натрия на 78,6%, а  $\beta$ -оксибутирата натрия, инозина или цАМФ на 67,9; 74,1 и 108% соответственно. Три последних метаболита обладают также способностью повышать скорость роста колоний на селезенке [19]. Кислые гликозаминогликаны поддерживают дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественниц в гранулоцитарном направлении, а нейтральные – в эритроидном [19].

Однако только одного каркаса и соответствующих физических и химических воздействий далеко недостаточно для полноценного развития стволовых клеток. Так, при их выращивании на каркасе сердца всего через 4 сут клетки размножаются настолько, что начинается сокращение новой ткани, а через 8 сут реконструированное сердце уже может выполнять насосную функцию, но лишь всего на уровне 2% от мощности здорового взрослого сердца и 17% от сердца эмбриона [14]. Следовательно, в репаративных процессах требуется участие и других структур функционального элемента. Известно, что макрофаги способны посылать регенеративные сигналы морфогенетическому лимфоциту [20], тучной клетке и эндотелиоциту через vascular endothelial growth factor (VEGF) [21, 22].

## ЛИМФОЦИТЫ И РЕГЕНЕРАЦИЯ

В настоящее время накоплен большой фактический материал, который показывает, что лимфоциты при восстановительных процессах во

многих органах приобретают цитогенетическую активность и при пересадке неоперированному животному стимулируют клеточное деление преимущественно в его гомологичных органах. Это показано при регенерации печени, почек, тонкой кишки, кроветворной ткани, легких, слюнных желез, гипертрофии миокарда. Феномен получил название «передача регенерационной информации» [23, 24]. Вместе с тем это явление оказалось более сложным, чем представлялось первоначально. По всей видимости, речь идет о нескольких различных популяциях лимфоцитов, оказывающих на регенерацию различное действие и образующих единую регуляторную систему.

D. Burzup и соавт. (2013) выделили отдельную популяцию регуляторных Т-лимфоцитов Foxp3(+)/CD4(+), находящихся в поврежденной мышце длительное время и после того, как процесс воспаления завершается, и отличающиеся от других регуляторных Т-клеток [25]. Если эти клетки в мышце отсутствуют, то регенерация происходит медленнее.

S. Reinke и соавт. (2013) выделили еще одну популяцию Т-лимфоцитов, участвующих в регуляции регенерации костной ткани – терминально дифференцированные Т-клетки-эффекторы памяти CD8(+) (TEMRA) (CD3(+)/CD8(+)/CD11a(++)/CD28(-)/CD57(+), которые накапливаются в гематоме, образующейся в области перелома кости. При повышении их содержания в периферической крови переломы заживают медленнее. Показано, что эта популяция лимфоцитов продуцирует IFN $\gamma$  (интерферон гамма) и TNF $\alpha$ , которые ингибируют приживаемость и остеогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток. По данным авторов, истощение популяции Т-лимфоцитов CD8(+) у мышей ускоряет заживление у животных костных переломов, в то время как трансплантация этих клеток тормозит процесс [26].

На примере регенерирующей печени показано, что передача спленоцитами и тимоцитами морфогенетического сигнала и его характер обусловлены различными клетками иммунной системы: внутриклеточный тип регенерации – преимущественно независимыми от макрофагов Т-лимфоцитами, а клеточный – макрофагами и зависимыми от них лимфоцитами. При этом существенную роль играет функциональное состояние лимфоидных клеток регенерирующей ткани. Активация иммунных функций Т-лимфоцитов приводит к уменьшению их способности стимулировать клеточный тип регенерации, следовательно, между морфогенетической и иммунной функциями имеют место реципрокные взаимоотношения [20].

Приведенные данные свидетельствуют, что типирование морфогенетических лимфоцитов и анализ их взаимодействия требуют специальных исследований. Вместе с тем целый ряд возможных механизмов лимфоцитарной регуляции репаративных процессов уже установлен:

- Т-лимфоциты, выделяя TNF $\alpha$ , тормозят секрецию фибробластами коллагена;

- Т-лимфоциты, выделяя IFN $\gamma$  и стимулируя продукцию матриксной металлопротеиназы макрофагов, тормозят деление гладкомышечных клеток и синтез коллагена;

- активированные Т-лимфоциты индуцируют дегрануляцию и секрецию цитокинов, в том числе TNF $\alpha$ , тучными клетками в результате клеточ-но-клеточного контакта;

- Т-лимфоциты участвуют в ангиогенезе. Показано, что Т-лимфоциты периферической крови и лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, экспрессируют VEGF; выявлен особый фенотип ангиогенных Т-клеток CD3(+)/CD31(+)/CXCR4(+), способных к активному синтезу VEGF, IL-8 и матриксных металлопротеиназ [27];

- В-лимфоциты участвуют в ангиогенезе. Экспериментально доказано, что введение стимулятора В-клеток фрактазола мышам в зону ишемии, вызванной перевязкой и последующей перерезкой бедренной артерии, стимулирует образование в ней капилляров [28];

- Т-лимфоциты регулируют пролиферацию фибробластов, в том числе посредством выделяемых лимфокинов. Имеются сообщения, что Т-лимфоциты ингибируют секрецию коллагена фибробластами кожи благодаря мембраносвязанному TNF $\alpha$ . Другие цитокины, особенно IFN $\gamma$  из активированных Т-лимфоцитов, тормозят деление гладкомышечных клеток и синтез коллагена;

- лимфоциты регулируют рост стволовых клеток: добавление клеток тимуса к сингенному костному мозгу повышает его способность образовывать колонии на селезенках облученных реципиентов, а трансплантация тимоцитов облученным мышам ускоряет восстановление кроветворения.

## ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И РЕГЕНЕРАЦИЯ

После гепатэктомии уже через 4 ч (в деструктивно-реактивную фазу регенерации) у крыс в печени возрастает количество тучных клеток, через 17 ч после операции (в пролиферативную фазу) количество тучных клеток несколько снижается, но остается выше, чем у интактных

животных. При этом морфологически они отличаются от мастоцитов печени у интактных животных, что подтверждает факт их миграции извне. Функциональная активность тучных клеток остается высокой. При кровопотере количество тучных клеток в костном мозге не меняется, но снижается степень их дегрануляции [29].

Показано, что после механического повреждения семенников у крыс снижение индекса дегрануляции тучных клеток при действии кетотифена (стабилизатора мембран тучных клеток) сопровождается повышением репаративной регенерации тестикул [30]. Необходимо отметить, что большинство цитокинов тучных клеток не только стимулирует ангиогенез, но и вызывает пролиферацию и созревание фибробластов и образование соединительной ткани [31].

При оценке влияния тучных клеток на регенерацию кроветворной ткани установлено, что оно может быть опосредовано как через гистамин, так и практически через весь спектр продуцируемых ими кислых гликозаминогликанов (ГАГ): гепарин, хондроитинсульфаты А и В, глюкуроновую кислоту. При этом в качестве одной из точек приложения их действия выступают фибробласты. Взаимодействие между тучными клетками и фибробластами носит, очевидно, двухсторонний характер. Предполагается, что и фибробласты продуцируют ростовые вещества для тучных клеток [32].

## ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ, АНГИОГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИЯ

Ангиогенез в поврежденной ткани – еще один ключевой механизм восстановления нарушенных функций, который регулируется множеством про- и антиангиогенных факторов [33]. Быстрая реваскуляризация поврежденной ткани или регенерирующего органа служит предпосылкой восстановления долгосрочных функций ткани [30]. Реваскуляризация инициируется и поддерживается на местном уровне взаимодействием эндотелиальных клеток, а также системным привлечением комплекса (набора) регенеративных клеток [34].

Мелкие дефекты, захватывающие несколько эндотелиоцитов, могут закрываться в течение 48 ч за счет распластывания клеток. При повреждениях большего размера «наполнение» пласта эндотелиоцитов на край раны обусловлено в первую очередь усилением их пролиферации. Одновременно возрастает содержание двуядерных клеток и полиморфизм эндотелиального пласта.

Эндотелиоциты делятся не только у краев раны, но и (в меньшей степени) – в отдалении от нее. Сроки и выраженность процессов репарации неодинаковы после повреждений, различающихся по механизму, объему и времени суток нанесения, условий гемодинамики и типа сосуда. Так, темпы реэндотелизации существенно выше вдоль сосуда, чем в поперечном направлении, скорость «наползания» пласта в венах больше (до 1 мм/сут), чем в артериях (0,5 мм/сут) [35].

Выраженность нормального и патологического ангиогенеза коррелирует с численностью и относительной плотностью тучных клеток. Некоторые факторы, стимулирующие ангиогенез, одновременно индуцируют миграцию тучных клеток в участки ангиогенеза, а локальное накопление этих клеток облегчает ангиогенез [36].

В образовании сосудов главная роль принадлежит факторам роста эндотелиальных клеток. Эти белковые вещества включают в себя факторы для активации, хемотаксиса и индукции митогенеза эндотелиоцитов, среди которых ключевым является VEGF, источником которого служат, в том числе, и тучные клетки [37]. Экспрессия и регуляция этого фактора в тучных клетках осуществляется простагландином  $E_2$ . Данные клетки могут регулировать ангиогенез даже без процесса дегрануляции [38, 39].

На роль эндотелиоцитов в регенерации поврежденной ткани указывают эксперименты с резекцией печени. Оказалось, что синусоидальные эндотелиальные клетки продуцируют HGF, при этом клетки-предшественницы в этом отношении более активны, чем зрелые эндотелиоциты. При повреждении печени в орган мигрируют костномозговые предшественники синусоидальных эндотелиальных клеток, которые стимулируют репаративные процессы значительно больше, чем резидентные клетки [40].

N.F. Liu, Q.L. Не в своих исследованиях оценивали действие основного фактора роста фибробластов bFGF и рекомбинантных форм человеческого эпидермального фактора роста, TGF $\alpha$ , TNF $\alpha$  и IL-1 $\alpha$  на рост культур лимфатических эндотелиоцитов новорожденных телят. Фактор роста фибробластов, трансформирующий и эпидермальный факторы роста дозозависимо стимулировали пролиферацию эндотелиоцитов лимфатических сосудов. Синергизма в действии этих цитокинов выявлено не было. TNF $\alpha$  и IL-1 $\alpha$  подавляли размножение эндотелия. Кроме того, фактор роста фибробластов усиливал миграцию эндотелиоцитов лимфатических сосудов [41].

Пролиферативный ответ эндотелиоцитов свя-

зывают и с гепарином. Этот белок, синтезируемый тучными клетками, обладает митогенной активностью для эндотелиальных клеток и блокируется антагонистами гепарина (протамином или гепариназой) [42, 43]. Кроме того, находящийся в тучных клетках гистамин индуцирует продукцию VEGF и таким образом стимулирует ангиогенез [44]. Тучные клетки секретируют сами и вызывают освобождение из других клеток фактора роста фибробластов bFGF, обладающего ангиогенными свойствами [45, 46].

Помимо тучных клеток, ангиогенные факторы синтезируются стимулированными лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и фибробластами. VEGF синтезируют многие тканевые клетки, в том числе гепатоциты, фибробласты, эпителиальные и сами эндотелиальные клетки.

В экспериментах с перевязкой и перерезкой бедренной артерии у крыс отмечено, что стимуляция макрофагов тамеритом и В-звена иммунитета фрактозолом повышает образование капилляров в зоне ишемии [28]. Таким образом, макрофагальное и В-клеточное звенья иммунной системы в значительной степени влияют на восстановление микроциркуляторного русла после ишемии.

Особое место занимает проблема участия костномозговых клеток-предшественниц в ангиогенезе в условиях патологии. К. Hamano et al. (2002) на модели экспериментального инфаркта миокарда показали, что в случае инъекции  $2 \times 10^7$  клеток костного мозга в инфарктную и пограничную зону в них выявляется значительно больше микрососудов, чем в случае инъекции фосфатного буфера [47]. Этот эффект подтвержден и при инъекции клеток костного мозга в ишемизированную заднюю конечность [48].

Для инициации процесса ангиогенеза необходима дестабилизация – ослабление межклеточных контактов между эндотелиальными клетками, разрушение базальной мембраны, а также локальный протеолиз матриксных протеинов для того, чтобы эндотелиальные клетки или их предшественники из циркулирующей крови могли мигрировать и формировать новые сосуды.

В качестве ключевого регулятора ремоделирования в стенке сосудов после механического повреждения чаще всего рассматривается урокиназа [49]. Урокиназа является обязательным участником реакции сосуда на повреждение. В исследованиях на трансгенных животных [36, 50] и артериях приматов [51] установлено, что урокиназа является ключевым фактором развития неоинтимы. Было выявлено, что отсутствие гена урокиназы, также как и отсутствие генов обоих

активаторов плазминогена одновременно, приводит к подавлению роста неоинтимы. При этом у таких мышей гладкомышечные клетки неоинтимы лишены способности мигрировать, что связывают с участием урокиназы в расщеплении внеклеточного матрикса. Урокиназа синтезируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, эпителиальными клетками, фибробластами, моноцитами (или) макрофагами, а также клетками злокачественных опухолей различного происхождения [52].

Митогенная активность урокиназы наблюдалась на многих типах клеток, в том числе на человеческих эпидермальных клетках, нормальных и злокачественных клетках почки и клетках меланомы. Пролиферация, как показано на раковых клетках человека, зависит от взаимодействия комплекса uPA-uPAR, образованного урокиназой urokinase-type plasminogen activator (uPA) и ее рецептором uPAR с интегринами, в частности фибронектином, что ведет к активации белков p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) [53].

Урокиназа и образовавшийся под ее действием плазмин инициируют разрушение протеинов базальной мембраны, таких как фибронектин и ламинин. Они также могут активировать и (или) высвободить латентные матриксные металлопротеиназы, а также ангиогенные факторы роста, в частности VEGF, bFGF, HGF, TGF и platelet-derived growth factor (PDGF), которые в свою очередь способствуют миграции эндотелиальных клеток, их инвазии и пролиферации [54]. Блокада урокиназного рецептора uPAR/CD87 подавляет индуцируемые фактором роста фибробластов bFGF и эндотелиальным фактором роста сосудов VEGF миграцию эндотелиальных клеток и образование капилляроподобных трубочек в фибриновом матриксе [55].

Кроме того, фактор роста тромбоцитов PDGF – это мощный белок-митоген и хемотаксический агент для миофибробластов, клеток эпителия и эндотелиальных клеток, который стимулирует рекрутирование и пролиферацию клеток-предшественниц [56].

## ТРОМБОЦИТЫ И РЕГЕНЕРАЦИЯ

Тромбоциты известны, главным образом, своей ролью в гемостазе, но они играют также ключевую роль как промежуточное звено в процессе заживления поврежденной ткани за счет способности выделять из своих  $\alpha$ -гранул факторы роста [57]. Весьма интересно, что в тромбоцитах и мегакариocyтах обнаружен ангиопоэтин-1 (кото-

рый обеспечивает стабилизацию пролиферирующих эндотелиальных клеток и сосудов) в васкуляризованных тканях (в тканях с выраженной сосудистой сетью), в то время как он отсутствует в данных клетках бессосудистых зон. После активации тромбоцитов, например тромбином, из них высвобождается ангиопоэтин-1 [58].

Помимо стимуляторов ангиогенеза, тромбоциты выделяют ряд его ингибиторов, таких как эндостатин, тромбоцитарный фактор (TF) 4 или тромбоспондин (TSP) 1. Эндостатин специфически ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток, подавляет ангиогенез и рост опухоли [59]. TF-4 был первым гемостатическим белком, для которого показан ингибирующий ангиогенез эффект *in vivo* [60]. По крайней мере, частично антиангиогенная активность TF-4 обусловлена ингибированием его димеризации в результате взаимодействия с FGF-рецептором и интернализации образующегося комплекса. TSP также является ингибитором ангиогенеза; он дестабилизирует локальные контакты эндотелиальных клеток и тормозит пролиферацию последних [61]. Кроме того, тромбоспондины мегакариocyтов и тромбоцитов выступают в качестве основных антиангиогенных «переключателей» и определяют степень реваскуляризации в естественных условиях [62].

Немаловажную роль тромбоциты играют в апоптозе. Апоптоз – строго запрограммированная смерть клетки, призванная ограничить дальнейшее повреждение тканей и обычно ассоциируется с иммунологической толерантностью.

Накапливается все больше доказательств того, что регулирование баланса между апоптозом и клеточной выживаемостью, который определяет судьбу травмированных тканей, обеспечивается тромбоцитами. Индукция апоптоза обеспечивается разнообразными клеточными сигналами, которые могут быть либо внеклеточными (внешними), либо внутриклеточными (внутренними). В одном из внешних путей апоптоза задействован рецептор смерти, который является представителем рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) [63]. TNF $\alpha$  – основной цитокин, регулирующий апоптоз [64]. Хотя наличие самого TNF $\alpha$  в тромбоцитах представляет предмет дискуссии, они экспрессируют множество цитокинов и родственных TNF $\alpha$ -лигандов, таких как CD95 (Fas-L), CD154 (CD40L), Apo2-L (TRAIL), Apo3-L (TWEAK) и LIGHT, которые способны регулировать апоптоз посредством паракринной сигнализации.

Основополагающие идеи о значении тромбоцитиндуцированного апоптоза можно почерпнуть

в области патофизиологии сепсиса [65–67]. Инкубация эндотелиальных клеток и SMCs с тромбоцитарными микрочастицами от септических больных приводит к выраженной индукции апоптоза в клетках, в результате выработки активных форм кислорода, что предполагает центральный механизм патогенеза сосудистой дисфункции при сепсисе [66, 67]. Как бы то ни было, но доказано, что тромбоцитарные микрочастицы способны фосфорилировать и активировать RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, protein kinase B alpha (Akt), серин-треониновую киназу, которая инактивирует проапоптер смерти, ассоциированный с В-клеточной лимфомой 2 – RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, protein kinase B alpha (BAD) [68], и оказывает антиапоптотическую активность в TNP-1 клетках, линии клеток моноцитарного лейкоза человека, зависящей от  $\beta$ -селектина [69]. Интересно, что различные типы микрочастиц индуцируют различные ответы моноцитов в плане внутриклеточных кальциевых потоков и секреции C5a-фрагмента компонента, а также TNF $\alpha$ . Другая группа исследователей показала, что тромбоциты от септических мышей индуцирует апоптоз в мышечных CD4(+) спленоцитах благодаря независимому от микрочастиц механизму [65]. В данном исследовании апоптоз был опосредован сериновой протеазой – гранзимом В, активированным в мегакариоцитах септических мышей. Позже та же группа показала, что гранзим В гранул тромбоцитов опосредует апоптоз в селезенке и легких при непосредственных межклеточных контактах в условиях торможения ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) [70].

С другой стороны, тромбоциты способны осуществлять (транслировать) антиапоптотические механизмы, сдвигая равновесие в сторону выживаемости клеток и восстановления тканей. В нейрональных стволовых клетках тромбоцитарные микрочастицы индуцируют фосфорилирование Akt, сопряженное с нейрональной клеточной пролиферацией, выживаемостью и дифференцировкой [71]. Опосредованное микрочастицами тромбоцитов фосфорилирование Akt наблюдается также в эндотелиальных клетках. Показана повышенная регенерация эндотелиоцитов после инъекции обработанных микрочастицами ранних поколений эндотелиоцитов (эндотелиальных предшественников) в сонную артерию мыши при повреждении [72]. Кроме того, активированные тромбоциты выделяют медиаторы с антиапоптотическим действием, такие как HGF, SDF-1, серотонин, аденозиндифосфат и сфинго-

зин-1-фосфат, несущие сигналы к выживанию эндотелиоцитам и MSCs в местах повреждения сосудов. Высокомобильный протеин high-mobility group protein B1 (HMGB1) – ядерный белок, пассивно выходящий из некротических клеток в процессе их повреждения или активно секретируемый иммунными клетками, идентифицированный как сигнал опасности. Он активизирует иммунный ответ [73] и регулирует клеточную смерть и выживание, как было показано для опухолевых клеток, в зависимости от HMGB1-редокс статуса или образования комплекса с p53-белком. Тромбоциты содержат эндогенный HMGB1, который экспортируется на поверхности клетки после активации [74], что делает его еще одним кандидатом на роль тромбоцитарного звена регуляции клеточной смерти и выживания.

Клетки-мишени, их региональное распределение и выраженность поверхностной экспрессии соответствующих «смерть/выживание»-рецепторов определяют конечный результат про- и антиапоптотической функции тромбоцитов. Обсуждается роль тромбоцитов в процессах реиннервации при повреждении. Установлено, что в зону микротравмы выделяется большое количество тромбоцитов – источников серотонина и других биологически активных веществ, способствующих сосудистому спазму и химической сенсибилизации свободных нервных окончаний [75].

У нормальных животных нейроны коры сливаются с олигодендроцитами и образуют клетки с двумя ядрами – гетерокарионы. В гетерокарионе «нейрон-олигодендроцит» ядро олигодендроцита подвергается нейрон-специфическому репрограммированию. Оно становится похожим на ядро нейрона по структуре (величине, форме, строению хроматина). В таком ядре и на его поверхности начинают экспрессироваться специфические маркеры нейрона: NeuN и MAP2, и возрастает, подобно ядру нейрона, скорость транскрипции. С завершением репрограммирования в нейроне появляется второе нейрональное ядро. Постоянное образование у интактных животных двухядерных нейронов свидетельствует о том, что этот процесс выражает физиологическую регенерацию мозга [76].

При экспериментальном геморрагическом инсульте в коре мозга, окружающей очаг повреждения, увеличивается содержание двухядерных нейронов (гетерокарионов и дикарионов). У животных с максимальным увеличением содержания двухядерных нейронов в коре наблюдается максимальная скорость восстановления нарушенной инсультом двигательной активности. Эти факты

указывают на то, что образование двухядерных нейронов есть механизм репаративной регенерации нейронов коры. Присутствие тромбоцитов в очаге ускоряет восстановление функции, усиливает ангиогенез [76].

Таким образом, центральной задачей регенерации поврежденной ткани является максимальное восстановление количества и структуры ее функциональных элементов. В этом процессе важнейшую роль играют практически все клетки иммунной системы, любое нарушение баланса между которыми приводит к нарушению репаративных процессов. С этих позиций можно рассматривать иммунную систему в качестве системы, обеспечивающей тканевой гомеостаз как в физиологических условиях, так и при патологии.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа профинансирована комплексной программой фундаментальных исследований УрО РАН № 15-3-4-24.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Казакова И.А. Механизмы влияния макрофагов на репаративную регенерацию: автореферат дис. ... канд. биол. наук: 03.03.01. Екатеринбург, 2014: 26.
2. Kazakova I.A. Mehanizmy vlijaniya makrofagov na reparativnuju regeneraciju [Mechanisms of macrophages influence on the reparative regeneration]: avtoreferat dis. ... kand. biol. nauk: 03.03.01. Ekaterinburg, 2014: 26 (in Russian).
3. Захаров Ю.М.; Рассохин, А.Г. Эритробластический островок. М.: Медицина, 2002: 280.
4. Zaharov Ju.M., Rassohin A.G. Jeritroblasticheskij ostrovok [Erythroblastic islet]. M.: Medicina Publ., 2002: 280 (in Russian).
5. Bessis M. L'ilot erythroblastique unite fonctionelle de la moelle osseuse // *Rev. Hematol.* 1958; 13 (1): 8–11.
6. Godwin J.W., Pinto A.R., and N. A. Rosenthal N.A. Macrophages are required for adult salamander limb regeneration // *PNAS.* 2013; 110 (23): 9415–9420. DOI: 10.1073/pnas.1300290110.
7. Kohno S., Ueji T., Abe T., Nakao R., Hirasaka K., Oarada M., Harada-Sukeno A., Ohno A., Higashibata A., Mukai R., Terao J., Okumura Y., Nikawa T. Rantes secreted from macrophages disturbs skeletal muscle regeneration after cardiotoxin injection in Cbl-b-deficient mice // *Muscle Nerve.* 2011; Feb., 43 (2): 223–229. DOI: 10.1002/mus.21829.
8. Aurora A.B., Porrello E.R., Tan W., Mahmoud A.I., Hill J.A., Bassel-Duby R., Sadek H.A., Olson E.N. Macrophages are required for neonatal heart regeneration // *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (3): 1382–1392. DOI: 10.1172/JCI72181.
9. Киселева Е.П., Крылов А.В., Стариков Э.А., Кузнецова С.А. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система // *Успехи современной биологии.* 2009; 129 (4): 1–12.
10. Kiseleva E.P., Krylov A.V., Starikov Je.A., Kuznecova S.A. Faktor rosta sosudistogo jendotelija i immunnaja sistema [Vascular endothelial growth factor and immune system] // *Uspehi sovremennoj biologii.* 2009; 129 (4): 1–12 (in Russian).
11. Dabbous M.K., North S.M., Haney L., Tipton D.A., Nicolson G.L. Effects of mast cell-macrophage interactions on the production of collagenolytic enzymes by metastatic tumor cells and tumor-derived and stromal fibroblasts // *Clin. Exp. Metastasis.* 1995; 13 (1): 33–41. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00144016>.
12. Мусина Л.А. Функциональная морфология макрофагов при регенерации тканей, индуцированной аллогенными биоматериалами: автореф. ... д-ра биол. наук. Саранск, 2007: 49.
13. Musina L.A. Funkcional'naja morfologija makrofagov pri regeneracii tkanej, inducirovannoj allogennymi biomaterialami [Functional morphology of macrophages at tissue regeneration induced by allogenic biomaterials]: avtoref. ... dokt. biol. nauk. Saransk, 2007: 49 (in Russian).
14. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Кузьмин А.И. Сосуды костного мозга и регуляция кроветворения. Екатеринбург: УрО РАН, 2004: 150.
15. Jushkov B.G., Klimin V.G., Kuz'min A.I. Sosudy kostnogo mozga i reguljacija krovotvorenija [Blood vessels in the bone marrow and regulation of hematopoiesis]. Ekaterinburg: UrO RAN Publ., 2004: 150 (in Russian).
16. Юшков Б.Г., Тюменцева Н.В., Медведева С.Ю., Ослина Д.С. Экспериментальное исследование возможного использования в костной пластике соединительнотканного имплантата / Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: материалы III Всероссийского симпозиума с международным участием. Москва: ЦИТО, 25–26 апреля 2007. М., 2007: 49–50.
17. Jushkov B.G., Tjumenceva N.V., Medvedeva S.Ju., Oslina D.S. Jeksperimental'noe issledovanie vozmozhnogo ispol'zovanija v kostnoj plastike soedinitel'notkannogo implantata [Experimental investigation the possible use of connective tissue implant in the bone grafting] / Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii: materialy III Vserossijskij simpozium s mezhdunarodnym uchastiem.. Moskva, СИТО, 25–26 aprelja 2007. М., 2007: 49–50 (in Russian).
18. Iushkov B., Tyumentseva N., Medvedeva S., Sarapultsev A. The new technique for receiving autoprotheses for the bladder wall defects replacement // Poster Presentations at the 4<sup>th</sup> European Congress of Immunology-ECI 2015. Vena, Austria, 2015: 572–573. P.D.25.21.



13. Yushkov B., Tyumentseva N., Khodakov V., Medvedeva S., Krokhin D., Plaksin K., Rantsev M., Sarapultsev P., Sarapultsev A. The technique for receiving for angioplasty // *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*. 2015; 174 (1–2): 23–31.
14. Taylor D.A. From stem cells and cadaveric matrix to engineered organs // *Current Opinion in Biotechnology*. 2009; 20: 598–605.
15. Vogel S., Trapp T., Bürger V., Peters C., Lakbir D., Dillio D., Sorg R.V. Hepatocyte growth factor-mediated attraction of mesenchymal stem cells for apoptotic neuronal and cardiomyocytic cells // *Cell Mol. Life Sci*. 2010; 67 (2): 295–303. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0183-3>
16. Abbott J.D., Huang Y., Liu D., Hickey R., Krause D.S., Giordano F.J. Stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury // *Circulation*. 2004; 110 (21): 3300–3305. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147780.30124.CF>.
17. Huang Y.L., Qiu R.F., Mai W.Y., Kuang J., Cai X.Y., Dong Y.G., Hu Y.Z., Song Y.B., Cai A.P., Jiang Z.G. Effects of insulin-like growth factor-1 on the properties of mesenchymal stem cells in vitro // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2012; 13 (1): 20–28.
18. Li Y., Yu X., Lin S., Li X., Zhang S., Song Y.H. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 356 (3): 780–784. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.03.049>.
19. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов. Свердловск: УрО АН СССР, 1988: 152. Jastrebov A.P., Jushkov B.G., Bol'shakov V.N. Reguljacija gemopojeza pri vozdeystvii na organizm jekstremal'nyh faktorov [Hematopoiesis regulation at extreme factors effects on the body]. Sverdlovsk: UrO AN SSSR Publ., 1988: 152 (in Russian).
20. Храмова Ю.С. Роль иммунной системы в регуляции регенерации тканей с разной восстановительной способностью: дис. ... канд. биол. наук. Екатеринбург, 2004: 184. Hramcova Ju.S. Rol' immunnoj sistemy v reguljácii regeneracii tkanej s raznoj vosstanovitel'noj sposobnost'ju [The role of immune system in the regulation of tissue regeneration with different reducing ability]: dis. ... kand. biol. nauk. Ekaterinburg, 2004: 184 (in Russian).
21. Fantin A., Vieira J.M., Gestri G., Denti L., Schwarz Q., Prykhozij S., Peri F., Wilson S.W., Ruhrberg C. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction // *Blood*. 2010; 116 (5): 829–840. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-257832>.
22. Harmey J.H., Dimitriadis E., Kay E., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D. Regulation of macrophage production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by hypoxia and transforming growth factor beta-1 // *Ann. Surg Oncol*. 1998; 5 (3): 271–278. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02303785>.
23. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы. М.: Медицина, 2009: 334. Babaeva A.G. Regeneracija: fakty i perspektivy [Regeneration: facts and perspectives]. M.: Medicina, 2009: 334 (in Russian).
24. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении развития тканей. М.: Изд-во РАМН, 2009: 107. Babaeva A.G., Gevorkjan N.M., Zotikov E.A. Rol' limfocitov v operativnom izmenenii razvitija tkanej [The role of lymphocytes in the operational changes of tissue development]. M.: Izd-vo RAMN Publ., 2009: 107 (in Russian).
25. Burzyn D., Benoist C., Mathis D. Regulatory T cells in nonlymphoid tissues // *Nat. Immunol*. 2013; 14 (10): 1007–1013. DOI: 10.1038/ni.2683.
26. Reinke S., Geissler S., Taylor W.R., Schmidt-Bleek K., Juelke K., Schwachmeyer V., Dahne M., Hartwig T., Akyüz L., Meisel C., Unterwalder N., Singh N.B., Reinke P., Haas N.P., Volk H.D., Duda G.N. Terminally differentiated CD8<sup>+</sup> T cells negatively affect bone regeneration in humans // *Sci. Transl. Med*. 2013; 5 (177): 177ra36. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004754.
27. Molvarec A., Ito M., Shima T., Yoneda S., Toldi G., Stenczer B., Vósbórhelyi B., Rigy J. Jr, Saito S. Decreased proportion of peripheral blood vascular endothelial growth factor-expressing T and natural killer cells in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2010; 203 (6): 567. e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.019>.
28. Юшков Б.Г., Тюменцева Н., Ходаков В. Сосуды костного мозга и гемопоэз. Lap Lambert Academic Publishing, 2013: 256. Jushkov B.G., Tjumenceva N., Hodakov V. Sosudy kostnogo mozga i gemopojez [Bone marrow vessels and haemopoiesis]. Lap Lambert Academic Publishing, 2013: 256 (in Russian).
29. Храмова Ю.С., Арташян О.С., Юшков Б.Г. Морфогенетическая функция иммунокомпетентных клеток при репаративной регенерации тканей с разной восстановительной способностью // *Таврический медико-биологический вестник*. 2012; 15 (3), ч. 1 (59): 372–375. Hramcova Ju.S., Artashjan O.S., Jushkov B.G. Morfogeneticheskaja funkcija immunokompetentnyh kletok pri reparativnoj regeneracii tkanej s raznoj vosstanovitel'noj sposobnost'ju [The morphogenetic function of immunocompetent cells during reparative regeneration of tissues with different reducing ability] // *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2012; 15 (3), ch. 1 (59): 372–375 (in Russian).
30. Храмова Ю.С. Влияние инактивации тучных клеток на репаративные процессы в семенниках // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2014; 16 (4): 28–30.

- Hramcova Ju.S. Vlijanie inaktivacii tuchnyh kletok na reparativnye processy v semennikah [The inactivation effect of the fat cells on reparative processes in the testes] // *Zhurnal nauchnyh statej «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2014; 16 (4): 28–30 (in Russian).
31. Rüger B., Dunbar P.R., Hasan Q., Sawada H., Kittelberger R., Greenhill N., Neale T.J. Human mast cells produce type VIII collagen *in vivo* // *Int. J. Exp. Pathol.* 1994; 75 (6): 397–404.
  32. Wasserman S.I. The regulation of inflammatory mediator production by mast cell products // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (6), pt. 2: 46–48.
  33. Stellos K., Kopf S., Paul A., Marquardt J.U., Gawaz M., Huard J., Langer H.F. Platelets in regeneration // *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36 (2): 175–184. DOI: 10.1055/s-0030-1251502.
  34. Carmeliet P., Jain R. Angiogenesis in health and disease // *Nat. Med.* 2003; 9 (6): 653–660. DOI: 10.1038/nm0603-653.
  35. Rafii S., Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration // *Nat. Med.* 2003; 9 (6): 702–712. DOI: 10.1038/nm0603-702.
  36. Gruber B.L., Marchese M.J., Kew R. Angiogenic factors stimulate mast-cell migration // *Blood.* 1995; 86 (7): 2488–2493.
  37. Norrby K. Mast cells and angiogenesis // *APMIS.* 2002; 110 (5): 355–371. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2002.100501.x.
  38. Abdel-Majid R.M., Marshall J.S. Prostaglandin E2 induces degranulation-independent production of vascular endothelial growth factor by human mast cells // *J. Immunol.* 2004; 172(2): 1227–1236. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.1227>.
  39. Nakayama T., Mutsuga N., Yao L., Tosato G. Prostaglandin E2 promotes degranulation-independent release of MCP-1 from mast cells // *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79 (1): 95–104.
  40. Wang L., Wang X., Xie G., Wang L., Hill C.K., DeLeve L.D. Liver sinusoidal endothelial cell progenitor cells promote liver regeneration in rats // *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (4): 1567–1573. DOI:10.1172/JCI58789.
  41. Liu N.F., He Q.L. The regulatory effects of cytokines on lymphatic angiogenesis // *Lymphology.* 1997; 30 (1): 3–12.
  42. Jakobsson A., Sürbo J., Norrby K. Protamine and mast-cell-mediated angiogenesis in the rat // *J. Exp. Pathol (Oxford)*. 1990; 71 (2): 209–217.
  43. Müller S.M., Terszowski G., Blum C., Haller C., Anquez V., Kuschert S., Carmeliet P., Augustin H.G., Rodewald H.R. Gene targeting of VEGF-A in thymus epithelium disrupts thymus blood vessel architecture // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (30): 10587–10592. DOI: 10.1073/pnas.0502752102.
  44. Ghosh A.K. Regulation by prostaglandin E2 and histamine of angiogenesis in inflammatory granulation tissue // *Yakugaku Zasshi.* 2003; 123 (5): 295–303. DOI: <http://doi.org/10.1248/yakushi.123.295>.
  45. Lappalainen H., Laine P., Penttikäinen M.O., Sajantila A., Kovanen P.T. Mast cells in neovascularized human coronary plaques store and secrete basic fibroblast growth factor, a potent angiogenic mediator // *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 2004; 24 (10): 1880–1885. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000140820.51174.8d>.
  46. Walgenbach K.J., Gorospe J.R., Gratas C., Brunagel G., Hoffman E.P., Shestak K.C. A potential role for mast cells in the of bFGF from normal myocytes during angiogenesis *in vivo* // *J. Invest. Surg.* 2002; 15 (3): 153–162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08941930290085903>.
  47. Hamano K., Li T.S., Kobayashi T., Hirata K., Yano M., Kohno M., Matsuzaki M. Therapeutic angiogenesis induced by local autologous bone marrow cell implantation // *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73 (4): 1210–1215.
  48. Тюменцева Н.В. Физиологические подходы к восстановлению локальной гемодинамики: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Екатеринбург, 2006: 23.  
Tjumenceva N.V. Fiziologicheskie podhody k vosstanovleniju lokal'noj gemodinamiki [Physiological approaches to the local hemodynamic restoration]: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Ekaterinburg, 2006: 23 (in Russian).
  49. Ткачук В.А., Плеханова О.С., Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В. Роль мультидоменной структуры урокиназы в регуляции роста и ремоделирования сосудов // *Укр. біохім. журн.* 2013; 85 (6): 18–45.  
Tkachuk V.A., Plehanova O.S., Beloglazova I.B., Parfenova E.V. Rol' mul'tidomennoj struktury urokinazy v reguljacii rosta i remodelirovanija sosudov [The role of urokinase multi-domain structure in the growth and blood vessels remodeling regulation] // *Ukr. biobim. zburn.* 2013; 85 (6): 18–45 (in Russian).
  50. Carmeliet P., Moons L., Herbert J.M., Crawley J., Lupu F., Lijnen R., Collen D. Urokinase but not tissue plasminogen activator mediates arterial neointima formation in mice // *Circ. Res.* 1997; 81 (5): 829–839. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.81.5.829>.
  51. Kenagy R.D., Vergel S., Mattsson E., Bendeck M., Reidy M.A., Clowes A.W. The role of plasminogen, plasminogen activators, and matrix metalloproteinases in primate arterial smooth muscle cell migration // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16 (11): 1373–1382. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.11.1373>.
  52. Парфёнова Е.В., Плеханова О.С., Ткачук В.А. Активаторы плазминогена в ремоделировании сосудов и ангиогенезе // *Биохимия.* 2002; 67 (1): 119–134.  
Parfonova E.V., Plehanova O.S., Tkachuk V.A. Aktivatory plazminogena v remodelirovanii sosudov i angiogeneze [Plasminogen activators in vascular remodeling and angiogenesis] // *Biobimija.* 2002; 67 (1): 119–134 (in Russian).
  53. Aguirre-Ghiso J.A., Liu D., Mignatti A., Kovalski K., Ossowski L. Urokinase receptor and fibronectin regulate the ERK(MAPK) to p38(MAPK) activity ratios that determine carcinoma cell proliferation or dormancy *in vivo* // *Mol. Biol. Cell.* 2001; 12 (4): 863–879.

54. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы // Кардиологический вестник. 2007; XIV (2): 5–15.
- Parfenova E.V., Tkachuk V.A. Terapevticheskij angiogenez: dostizhenija, problemy, perspektivy [Therapeutic angiogenesis: achievements, problems, and prospects] // *Kardiologicheskij vestnik*. 2007; XIV (2): 5–15 (in Russian).
55. Kroon M.E., Koolwijk P., van Goor H., Weidle U.H., Collen A., van der Pluijm G., van Hinsbergh V.W. Role and localization of urokinase receptor in the formation of new microvascular structures in fibrin matrices // *Am. J. Pathol.* 1999; 154 (6): 1731–1742. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65429-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65429-6).
56. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine // *Genes. Dev.* 2008; 22 (10): 1276–1312. DOI: 10.1101/gad.1653708.
57. Lopez-Vidriero E., Goulding K.A., Simon D.A., Sanchez M., Johnson D.H. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment // *Arthroscopy*. 2010; 26 (2): 269–278. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2009.11.015>.
58. Li J.J., Huang Y.Q., Basch R., Karpatkin S. Thrombin induces the release of angiopoietin-1 from platelets // *Thromb. Haemost.* 2001; 85 (2): 204–206.
59. O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane W.S., Flynn E., Birkhead J.R., Olsen B.R., Folkman J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth // *Cell*. 1997; 88 (2): 277–2285. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81848-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81848-6).
60. Maione T.E., Gray G.S., Petro J., Hunt A.J., Donner A.L., Bauer S.I., Carson H.F., Sharpe R.J. Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides // *Science*. 1990; 247 (4938): 77–79. DOI: 10.1126/science.1688470.
61. Iruela-Arispe M.L., Bornstein P., Sage H. Thrombospondin exerts an antiangiogenic effect on cord formation by endothelial cells *in vitro* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88 (11): 5026–5033.
62. Kopp H.G., Hooper A.T., Broekman M.J., Avecilla S.T., Petit I., Luo M., Milde T., Ramos C.A., Zhang F., Kopp T., Bornstein P., Jin D.K., Marcus A.J., Rafii S. Thrombospondins deployed by thrombopoietic cells determine angiogenic switch and extent of revascularization // *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (12): 3277–3291. DOI: 10.1172/JCI29314.
63. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: signaling and modulation // *Science*. 1998; 281 (5381): 1305–1308. DOI: 10.1126/science.281.5381.1305
64. Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling // *Cell Death Differ.* 2003; 10 (1): 45–65. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401189
65. Freishtat R.J., Natale J., Benton A.S., Cohen J., Sharron M., Wiles A.A., Ngor W.M., Mojgani B., Bradbury M., Degen A., Sachdeva R., Debiase L.M., Ghimbovschi S., Chow M., Bunag C., Kristosturyan E., Hoffman E.P. Sepsis alters the megakaryocyte-platelet transcriptional axis resulting in granzyme B-mediated lymphotoxicity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (6): 467–473. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1085OC>.
66. Gambim M.H., do Carmo Ade O, Marti L., Verhssimo-Filho S., Lopes L.R., Janiszewski M. Platelet-derived exosomes induce endothelial cell apoptosis through peroxynitrite generation: experimental evidence for a novel mechanism of septic vascular dysfunction // *Crit. Care*. 2007; 11 (5): R107. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc6133>.
67. Janiszewski M., Do Carmo A.O., Pedro M.A., Silva E., Knobel E., Laurindo F.R. Platelet-derived exosomes of septic individuals possess proapoptotic NAD(P)H oxidase activity: A novel vascular redox pathway // *Crit. Care Med.* 2004; 32 (3): 818–825. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000114829.17746.19>.
68. Datta S.R., Dudek H., Tao X., Masters S., Fu H., Gotoh Y., Greenberg M.E. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery // *Cell*. 1997; 91 (2): 231–241. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80405-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80405-5).
69. Vasina E.M., Cauwenberghs S., Staudt M., Feijge M.A., Weber C., Koenen R.R., Heemskerk J.W. Aging- and activation-induced platelet microparticles suppress apoptosis in monocytic cells and differentially signal to proinflammatory mediator release // *Am. J. Blood. Res.* 2013; 3 (2): 107–123.
70. Sharron M., Hoptay C.E., Wiles A.A., Garvin L.M., Geha M., Benton A.S., Nagaraju K., Freishtat R.J. Platelets induce apoptosis during sepsis in a contact-dependent manner that is inhibited by GPIIb/IIIa blockade // *PLoS One*. 2012; 7 (7): e41549. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041549>.
71. Hayon Y., Dashevsky O., Shai E., Varon D., Leker R.R. Platelet microparticles promote neural stem cell proliferation, survival and differentiation // *J. Mol. Neurosci.* 2012; 47 (3): 659–665. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9711-y>.
72. Mause S.F., Ritzel E., Liehn E.A., Hristov M., Bidzhekov K., Müller-Newen G., Soehnlein O., Weber C. Platelet microparticles enhance the vasoregenerative potential of angiogenic early outgrowth cells after vascular injury // *Circulation*. 2010; 122 (5): 495–506. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909473>.
73. Andersson U., Tracey K.J. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection // *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 139–162. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101323>.
74. Rouhiainen A., Imai S., Rauvala H., Parkkinen J. Occurrence of amphoterin (HMG1) as an endogenous protein of human platelets that is exported to the cell surface upon platelet activation // *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (6): 1087–1094.
75. Свет-Молдавский Г.Я., Шхвацабая И.К., Зинзар С.Н. Изучение пассивного переноса лимфоидными клетками компенсаторной гипертрофии миокарда // Докл. АН СССР. 1974; 218 (1): 246–248.

Svet-Moldavskij G.Ja., Shhvacabaja I.K., Zinzar S.N. Izuchenie passivnogo perenosa limfoidnymi kletkami kompensatornoj gipertrofii miokarda [The study of passive transfer by the lymphoid cells of the compensatory myocardial hypertrophy] // Dokl. AN SSSR. 1974; 218 (1): 246–248. (in Russian).

76. Комиссарова С.Н. Регенерация нейронов коры головного мозга при экспериментальном геморрагическом инсульте: влияние тромбоцитов и моделированных

эффектов микрогравитации: автореф. ... дис. канд. биол. наук. М., 2015: 25.

Komissarova S.N. Regeneracija neyronov kory golovnogo mozga pri jeksperimental'nom gemorragicheskom insul'te: vlijanie trombocitov i modelirovannyh jeffektov mikrogravitacii [Regeneration of the cerebral cortex neurons in experimental hemorrhagic stroke: influence of platelets and simulated effects of microgravity]: avtoref. ... dis. kand. biol. nauk. M., 2015: 25 (in Russian).

Поступила в редакцию 05.07.2017  
Утверждена к печати 08.11.2017

**Юшков Борис Германович**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН; зав. центральной экспериментальной лабораторией биотехнологий, Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург.

(✉) Юшков Борис Германович, e-mail: b.yushkov@iip.uran.ru.

УДК 577.27

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-94–105

For citation: Yushkov B.G. Immune system and regulation of regeneration. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 94–105.

## Immune system and regulation of regeneration

**Yushkov B.G.**

*Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences (RAS)  
106, Pervomaiskaiy Str., Ekaterinburg, 620049, Russian Federation*

*Institute of Medical Cell Technologies  
22a, Karla Marksa Str., Ekaterinburg, 620026, Russian Federation*

### SUMMARY

This study proposes a theory of immune regulation of regeneration of damaged tissues. An assessment of the role of macrophages, lymphocytes, mast cells, platelets, and endothelial cells in the reconstruction of the structure of the functional element of the defective organ. Discusses the mechanisms of interaction of immune cells during regeneration. Presents the main factors determining the differentiation of stem cells. Apoptosis is considered as one of the components of the recovery process.

**Key words:** regeneration, immune cells.

Received July 05.2017  
Accepted November 08.2017

**Yushkov Boris G.**, DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory Immunophysiology and Immunopharmacology, Deputy Director of the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, RAS; Head of the Central Experimental Laboratory Biotechnology, Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation.

(✉) Yushkov Boris G., e-mail: b.yushkov@iip.uran.ru.