

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ, ИММУННЫЕ И СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В РЕГЕНЕРАЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Плехова Н.Г.,
Королев Д.В.,
Шуматов В.Б.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(690002, г. Владивосток,
просп. Острякова, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Плехова Наталья Геннадьевна,
e-mail: pl_nat@hotmail.com

РЕЗЮМЕ

Заживление ран является пространственно-временным и строго регулируемым процессом, который подразделяется на четыре непрерывных и перекрывающихся этапа: гемостаз, воспаление, репарация (пролиферация) и ремоделирование. Все этапы контролируются различными системами организма и зависят от регуляторной роли иммунных и стволовых клеток. Несмотря на значительный прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов развития воспаления, остаётся не до конца ясной роль иммунной микросреды в процессе регенерации. С одной стороны, доказано решающее значение клеточных и молекулярных компонентов иммунной системы в репаративной реакции тканей, включая степень рубцевания, восстановление структуры и функции органов, а с другой – представлены малочисленные данные о потере способности тканей к регенерации, связанные с эволюцией иммунной компетентности. В обзоре представлены ключевые клеточно-молекулярные механизмы иммунного ответа и участия стволовых клеток в процессе репарации мягких тканей при их взаимодействии с внеклеточным матриксом. Проведён анализ последних научных данных об участии компонентов иммунной микросреды и стволовых клеток в репарации мягких тканей по публикациям, представленным в системах Google Scholar, Medline, PubMed, Scopus, Web of Science. Показано, что характер такого ответа и его продолжительность оказывают значительное влияние на исход репарации – от неполного восстановления (рубцевание или фиброз) до полноценной регенерации. Указывается, что в процессах репарации и ремоделирования мягких тканей принимают участие различные типы иммунных и стволовых клеток, и их взаимодействие должно быть точно контролируемым. Данные обзора могут стать основой для разработки новых терапевтических подходов для восстановления мягких тканей посредством иммунной регуляции или использованием стволовых клеток и внеклеточных везикул.

Ключевые слова: иммунная микросреда, стволовые клетки, мягкие ткани, регенерация, межклеточное взаимодействие

Статья поступила: 01.06.2023

Статья принята: 25.01.2024

Статья опубликована: 26.03.2024

Для цитирования: Плехова Н.Г., Королев Д.В., Шуматов В.Б. Молекулярные компоненты, иммунные и стволовые клетки в регенерации мягких тканей. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 73-84. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.8

MOLECULAR COMPONENTS, IMMUNE AND STEM CELLS IN SOFT TISSUE REGENERATION

**Plekhova N.G.,
Korolev D.V.,
Shumatov V.B.**

Pacific State Medical University
(Ostryakova Ave. 2, Vladivostok 690002,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia G. Plekhova,
e-mail: pl_nat@hotmail.com

ABSTRACT

Wound healing is a spatiotemporal and highly regulated process that is divided into four continuous and overlapping stages: hemostasis, inflammation, repair (proliferation) and remodeling. All stages are controlled by various body systems and depend on the regulatory role of immune and stem cells. Despite significant progress in understanding the cellular and molecular mechanisms of inflammation, the role of the immune microenvironment in the regeneration process remains unclear. On the one hand, the critical importance of the cellular and molecular components of the immune system in the reparative response of tissues, including the degree of scarring, restoration of structure and function of organs, has been proven, and on the other hand, little data is presented on the loss of tissue regeneration ability associated with the immune competence evolution. The review presents the key cellular and molecular mechanisms of the immune response and of the stem cells participation soft tissue repair process during their interaction with the extracellular matrix. An analysis of the latest scientific data on the participation of components of the immune microenvironment and of stem cells in soft tissue repair process was carried out based on the publications presented in Google Scholar, Medline, PubMed, Scopus and Web of Science. It has been shown that the nature of this response and its duration have a significant impact on the outcome of repair – from incomplete recovery (scarring or fibrosis) to full regeneration. It is indicated that various types of immune and stem cells take part in the soft tissue repair and remodeling processes, and their interaction must be precisely controlled. The review data may provide the basis for the development of new therapeutic approaches for soft tissue repair through immune regulation or the use of stem cells and extracellular vesicles.

Key words: immune microenvironment, stem cells, soft tissues, regeneration, intercellular interaction

Received: 01.06.2023
Accepted: 25.01.2024
Published: 26.03.2024

For citation: Plekhova N.G., Korolev D.V., Shumatov V.B. Molecular components, immune and stem cells in soft tissue regeneration. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 73-84. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.8

Процесс регенерации мягких тканей после повреждения сопровождается активацией различных клеток – тромбоцитов, нейтрофилов, макрофагов, эндотелиальных клеток, кератиноцитов и фибробластов, а также секрецией биологически активных веществ (факторов роста, цитокинов, хемокинов и других), необходимых для координации межклеточных взаимодействий. Этот процесс последовательно включает четыре скоординированных этапа: гемостаз, воспаление, репарация (пролиферация) и ремоделирование, – которые контролируются различными системами организма (рис. 1) [1]. Регулирующая роль иммунных клеток в развитии начальных этапов заживления тканей определяет эффективность последующей репарации и ремоделирования [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов репарации, остаётся под вопросом: «Почему отмечается тенденция к неполному заживлению (субституции) и рубцеванию повреждённых тканей и не происходит её полной регенерации?». С одной стороны, доказана важная роль иммунной системы в репаративной реакции, в том числе в развитии и выраженности рубцевания, с другой – получены данные о потере способности тканей к регенерации, связанные с эволюцией иммунной компетентности. В клинической практике нарушение и хронизация регенерации при травматических дефектах мягких тканей (травмы, послеоперационные раны, инфицированные раны) представляют серьёзную проблему. Понимание механизмов регенерации, в частности регуляторной роли внеклеточного матрикса на тканевой гомеостаз, необходимо для разработки способов лечения таких дефектов. Взаимосвязь между заживлением ткани и иммунным ответом зависит от органной локализации процесса, периода жизни организма (эмбриональный, неонатальный, постнатальный) и может оказывать как отрицательное, так и положительное влияние [3]. В настоящем обзоре представлены основные клеточно-молекулярные механизмы иммунного ответа, участвующие в процессе заживления мягких тканей. Характер иммунного ответа и его продолжительность оказывают значительное влияние на исход репарации, определяют завершённость регенераторного процесса – неполное (рубцевание или фиброз) или полное (реституция) восстановление.

Действие экзогенных этиологических факторов механической (травма, ранение), термической или химической природы в мягких тканях инициирует первичную альтерацию и приводит к длительному периоду нарастания проницаемости сосудов с некрозом эндотелиальных клеток на уровне артериол. В области повреждения активируется гемостаз с образованием сгустка и экссудативная реакция с выходом плазмы крови и клеток воспалительного инфильтрата в паравазальное пространство. Раннюю транзитную реакцию повышения сосудистой проницаемости обуславливает действие гистамина, прогестерона, лейкотриена E₄, серотонина, брадикинина (см. рис. 1). Одним из ведущих медиаторов отсроченной и стойкой реакции является медленно реагирующая субстанция анафилаксии, которая включает

различные лейкотриены, выделяется тучными клетками и вызывает протеолиз базальных мембран микрососудов [4]. Расширение сосудов с повышением проницаемости эндотелия облегчает миграцию в очаг повреждения моноцитов и нейтрофилов, привлекаемых хемокинами, факторами роста и цитокинами, секретируемыми тромбоцитами, агрегированными в очаге поражения во время образования гемостатического сгустка [4].

Нейтрофилы

При повреждении тканей мгновенную защиту от потенциальных патогенов обеспечивают клетки врождённого иммунитета (см. рис. 1), и даже при отсутствии патогенов иммунный ответ, изначально запускаемый молекулярными сигналами от повреждённых клеток, может вызвать асептическое (стерильное) воспаление [5]. Рекрутирование нейтрофилов и хоуминг этих клеток в очаг повреждения обеспечиваются провоспалительными цитокинами, в частности фактором некроза опухоли альфа (TNF- α , tumor necrosis factor α), фактором роста тромбоцитов (PDGF, platelet-derived growth factor), трансформирующим фактором роста бета (TGF- β , transforming growth factor β), производными арахидоновой кислоты – лейкотриенами и простагландинами, а также компонентами комплемента C3a и C5a [2, 6–8]. Процесс эффективного заживления ран требует активного участия нейтрофилов, экспрессирующих паттерн-распознающие рецепторы для микробных и патоген-ассоциированных молекул (MAMP/PAMP microbe-/pathogen-associated molecular pattern), а также паттерны повреждённых клеток (DAMP, damage-associated molecular pattern) [2, 6]. Такие клетки фагоцитируются макрофагами посредством интегринов β_2 , что индуцирует в них высвобождение TGF- β_1 , который стимулирует дифференцировку миофибробластов, способствуя синтезу коллагена и уменьшению площади повреждения [9]. Присутствие нейтрофилов в месте повреждения, как правило, ограничивается фазой активного воспаления; их более длительное присутствие при физической травме и/или продолжающемся заражении оказывает вредное воздействие и препятствует эффективному заживлению ран [2, 10]. Экспрессия нейтрофилами паттерн-распознающих рецепторов DAMP и MAMP в сочетании с высвобождением цитокинов ещё больше усиливает воспалительную реакцию в месте повреждения. При этом в нейтрофилах активируется универсальный ядерный транскрипционный фактор «каппа-би» (NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [11, 12]. Токсический арсенал нейтрофилов направленный, в первую очередь, против патогенов, при высвобождении в результате некроза, а не апоптоза приводит к повреждению внеклеточного матрикса, что оказывает влияние на свёртывание крови и другие механизмы, участвующие в заживлении ран [2, 8, 10, 13]. Негативное влияние нейтрофилов может проявляться в инициации вторичного повреждения мягких тканей, в том числе при реперфузии, что увеличивает приток этих клеток и фор-

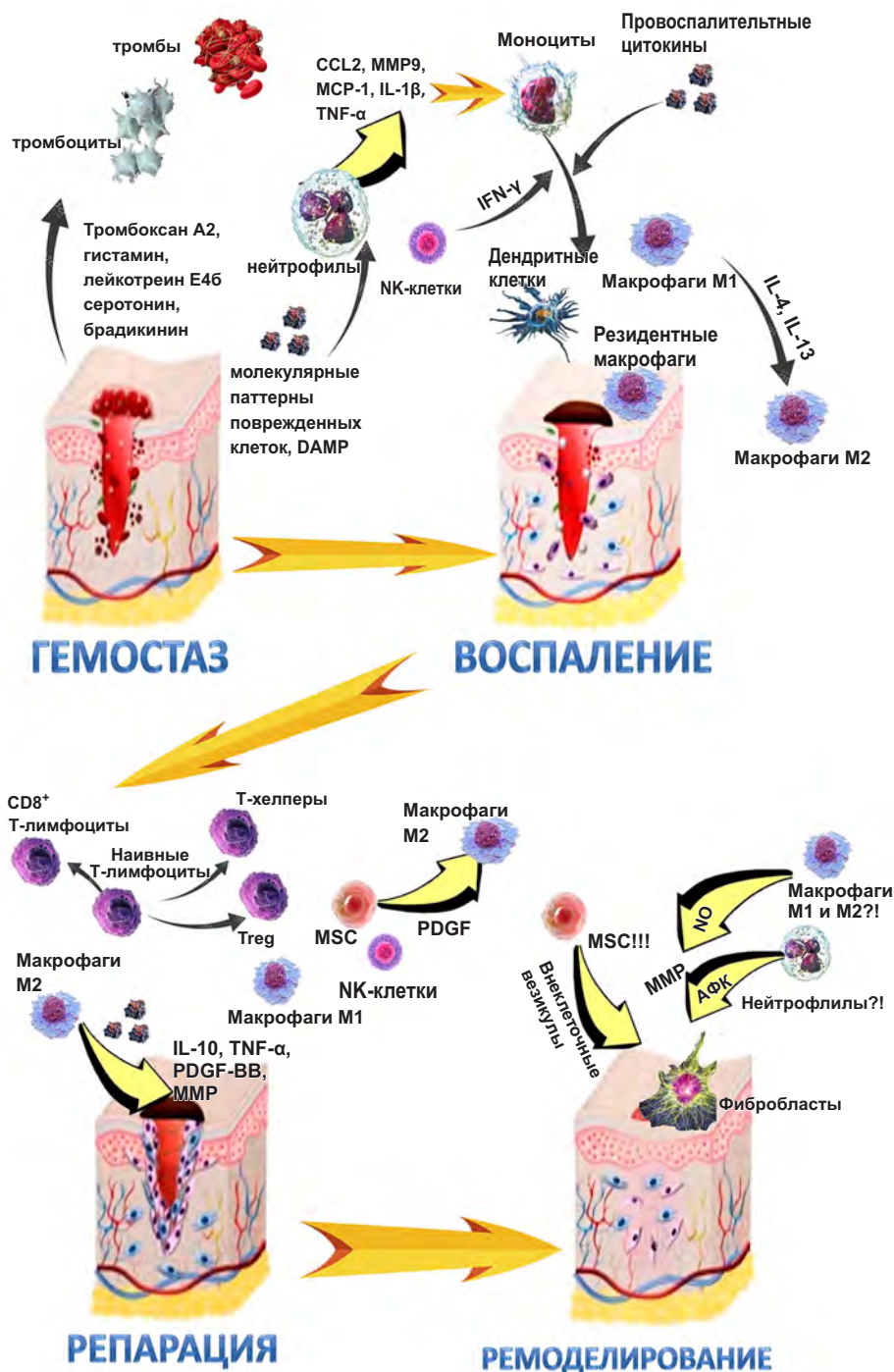


РИС. 1.

Иммунное микроокружение и передача межклеточных сигналов при регенерации мягких тканей. Этапы заживления, включая гемостаз, воспаление, репарацию и ремоделирование. CCL2 – хемокин лиганда 2 (C-C motif ligand 2); MMP – матриксная металлопротеиназа (matrix metalloproteinase); MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1); IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α); IFN-γ – гамма-интерферон; NK – натуральные киллеры (natural killer); DAMP – молекулярный паттерн повреждённых клеток (damage-associated molecular pattern); Treg – регуляторные T-клетки; MSC – мезенхимальные стволовые клетки (mesenchymal stem cells); PDGF – тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor); NO – оксид азота (nitrogen oxide); АФК – активные формы кислорода

FIG. 1.

Immune microenvironment and transmission of intercellular signals during soft tissue regeneration. Stages of healing including hemostasis, inflammation, repair and remodeling. CCL2 – C-C motif ligand 2; MMP – matrix metalloproteinase; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; IL – interleukin; TNF-α – tumor necrosis factor α; IFN-γ – interferon γ; NK – natural killers; DAMP – damage-associated molecular pattern; Treg – regulatory T cells; MSC – mesenchymal stem cells; PDGF – platelet-derived growth factor; NO – nitrogen oxide; AФК – active oxygen species

мирование устойчивого воспаления [14]. Другим примером нежелательных эффектов нейтрофилов является чрезмерное формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET, neutrophil extracellular traps), которое рассматривается в качестве ингибитора заживления ран у пациентов с сахарным диабетом [15]. NET является эффекторной функцией нейтрофилов с выходом бактерицидных компонентов гранул в цитоплазму, модификацией гистонов, что приводит к деконденсации хроматина, разрушению ядерной оболочки и цитоплазматической мембраны при участии белка газдермина D. В дальнейшем происходит выброс хроматина за пределы клетки, и формируется структура из модифицированного хроматина ядра, окружённого бактерицидными белками гранул и цитоплазмы. Неконтролируемое образование NET является провоцирующим фактором развития многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний [15].

Физиологическая роль нейтрофилов в заживлении ран заключается не только в клиренсе патогенов, но и в удалении остатков повреждённых клеток, в том числе эритроцитов. При репарации мягких тканей нейтрофилы не оказывают прямого влияния на синтез коллагена или образование грануляционной ткани, но продукция ими цитокинов, в том числе TNF- α , может способствовать реэпителизации и закрытию раны [16]. В целом утверждение об отсутствии влияния нейтрофилов на заживление ран посредством регулирующего воздействия на синтез компонентов соединительной ткани довольно спорно. Так, например, на экспериментальной модели асептических ран показано, что нейтрофилы принимают участие в воспалении, которое завершается безрубцовой регенерацией [17]. Причём снижение количества нейтрофилов при таком типе повреждения мягких тканей без участия бактерий коррелирует с высоким уровнем противовоспалительного цитокина интерлейкина (IL) 10, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) и ускоренной эпителизацией ран [18, 19]. Секретируемые нейтрофилами VEGF стимулирует ангиогенез и способствует репарации тканей [20]. Существует несколько механизмов контроля влияния нейтрофилов на индукцию репарации, в частности через удаление генерируемых гиперактивированными нейтрофилами свободных радикалов с помощью супероксиддисмутазы-3 (СОД-3) мезенхимальных стволовых клеток (MSC, mesenchymal stem cells) [21]. Кроме того, сами MSC могут замедлять миграцию нейтрофилов посредством экспрессии гена белка TNF-6 и продукции IL-10. Показано, что эпидермальный фактор роста в составе слюны снижает рекрутирование и активность нейтрофилов, что объясняет положительный эффект зализывания ран у животных [22]. Положительным эффектом нейтрофилов на заживление ран является также их влияние на гиперпролиферацию клеток и предотвращение малигнизации [23]. Выраженная воспалительная реакция мягких тканей с наличием нейтрофилов, нейтрализующих бактерии, может иметь решающее значение для контроля комменсальной микробиоты и последующей пролиферации эпите-

лиоцитов [17]. Значение также имеет участие мощного окислительного потенциала нейтрофилов (продукция активных форм кислорода (АФК)): помимо бактерицидного воздействия, они дополнительно снабжают кислородом пролиферирующие клетки [24]. Нейтрофилы поддерживают опосредованное синтезом моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) и хемокинового лиганда 3 (CCL3, C-C motif ligand 3) дополнительное привлечение в очаг повреждения макрофагов и Т-лимфоцитов [25]. При инфицировании раны нейтрофилы путём высвобождения карбоангидразы, элиминации DAMP и MAMP изменяют микроокружение, что также способствует процессам заживления [6]. После удаления бактерий и некротизированной ткани нейтрофилы подвергаются апоптозу или некрозу и поглощаются макрофагами посредством эффероцитоза [26, 27]. Часть нейтрофилов покидает место повреждения и возвращается в кровеносную систему путём обратной миграции. В случае, если нейтрофилы не элиминируются из места повреждения, развивается вторичный некроз с высвобождением провоспалительных и цитотоксических молекул. Поэтому численность и активность этих клеток требует жёсткой регуляции, что представляет собой определённую проблему, особенно в условиях хронического течения тяжёлой травмы.

В последнее время активно обсуждается ещё один механизм участия нейтрофилов в разрешении воспаления при повреждении тканей [2, 28]. Реакция в виде миграции к месту воспаления у этих клеток часто переклывается с исследовательского патрулирования на скоординированное образование плотных скоплений, так называемое «роение», которое ещё больше нарушает архитектуру окружающей ткани [28]. Ответ в форме агрегации клеток (их самоорганизации) происходит за счёт передачи сигналов паракринными хемоаттрактантами самих нейтрофилов и в первую очередь медиатора воспаления – лейкотриена B₄ [LTB₄]. Механизм координации роёв нейтрофилов частично запускается устойчивым потоком кальция из некротизированной ткани, что требует восприятия сигнала повреждения с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Этот сигнал «кальциевой тревоги» быстро распространяется в зарождающемся скоплении нейтрофилов контактно-зависимым способом через полуканалы коннексина-43 (Cx43, connexin 43), которые являются медиаторами активного высвобождения молекул АТФ. В результате этого усиливается биосинтез хемоаттрактантов в растущем кластере, что способствует скоординированному движению и роению клеток. Регуляторные механизмы ограничения роста роёв осуществляются с участием АФК и, возможно, путём модуляции активности ионных каналов [29]. Может также существовать сходство с нейтрофильными внеклеточными ловушками, образование которых усиливается при участии АТФ и варьирует в зависимости от плотности популяции клеток [30]. Также в отношении фазы разрешения не ясно, могут ли моноциты или макрофаги разрешать каскад рекрутирования в рои нейтрофилов.

Макрофаги

Инфильтрация очага повреждения нейтрофилами и моноцитами осуществляется в ответ на появление хемоаттрактантов, а именно белковых фрагментов внеклеточного матрикса (MCP-1) и воспалительных хемокинов (CXCL8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL10). Моноциты дифференцируются в активные макрофаги, которые в свою очередь синтезируют цитокины и хемокины, что вызывает последующую мобилизацию и рекрутирование лимфоцитов в раневое ложе с развитием дальнейшей межклеточной коммуникации (см. рис. 1) [1]. В то же время резидентные макрофаги вблизи капилляров в очаге повреждения распознают сигналы внеклеточного матрикса и начинают экспрессировать на своей поверхности пурин-продуцирующие рецепторы, которые способствуют привлечению других клеток [31]. На основании различной роли в процессе заживления макрофаги можно условно разделить на два типа: воспалительные (тип M1), утилизирующие и ремоделирующие ткани (тип M2) [32, 33]. Клетки типа M1 продуцируют провоспалительные цитокины, обладают высокой фагоцитарной активностью, могут поглощать апоптотически изменённые нейтрофилы и удалять патогены и погибшие клетки, тогда как клетки типа M2 обладают противовоспалительным действием и регулируют ангиогенез, регенерацию фибробластов, дифференцировку миофибробластов и выработку коллагена [33]. Поляризация макрофагов в фенотип M1 осуществляется под влиянием интерферона γ (IFN- γ), интерлейкинов (IL-2, IL-3, IL-12), TNF- α , а также под воздействием липополисахаридов и агонистов Toll-подобных рецепторов (TLR, Toll-like receptors) [33, 34]. Эти клетки секретируют провоспалительные интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23), TNF- α , хемокины (C-X-C motif), лиганды к ним (CXCL-9 и CXCL10) и участвуют в воспалительных реакциях. Такие цитокины, как IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) индуцируют поляризацию макрофагов M2, которые секретируют противовоспалительные молекулы, способствуя регенерации тканей [35].

На ранних стадиях повреждения в микроокружении раны основным активированным фенотипом являются макрофаги M1, экспрессирующие высокие уровни рецепторов для комплексного лимфоцитарного антигена б (Ly6c) и СС-хемокина 2 (CCR2). Они действуют преимущественно как фагоциты, поскольку удаляют фрагменты клеток и патогены, а также очищают раны от детрита. При фагоцитозе большого количества апоптотических нейтрофилов эти клетки могут индуцировать переход компонентов микроокружения от воспалительного к пролиферативному [36–38]. В проспективном рандомизированном исследовании по лечению глубоких ожогов второй степени рекомбинантным ГМ-КСФ показано, что увеличение количества тканевых макрофагов ассоциируется с усилением местного иммунного ответа и ускорением процесса заживления [39]. Хотя макрофаги M1 обладают выраженной антибактериальной активностью, их персистенция в месте раны может приводить к секреции матриксной металлопротеиназы 9

(MMP9, matrix metalloproteinase 9) и повреждению тканей [40]. Поэтому своевременная поляризация макрофагов фенотипа M1 в M2 очень важна для ускорения процесса заживления ран; она осуществляется с участием цитокинов Т-хелперов 2-го типа (Th2, T helper 2), апоптотических клеток и при синергическом воздействии нуклеотидов и компонентов внеклеточного матрикса [41].

Интересны новые данные о механизме формирования сообщества макрофагов M1 в раневом ложе. Роение этих клеток, продуцирующих оксид азота (NO), может способствовать предотвращению накопления нейтрофилов за счёт блокирования клеточного дыхания и снижения соотношения АТФ:АДФ (аденозиндифосфат) [42]. Координация нейтрофилов, приводящая к их «роению» в ранах (о которой упоминалось выше), является защитной, поскольку позволяет формировать «пробки» или физически изолировать стерильную ткань от потенциальной инвазии микроорганизмов [43]. Сообщество тканевых макрофагов при «роении» может активно «маскировать» небольшие поражения тканей и предотвращать утечку сигналов опасности, таких, в частности, как АТФ, для сдерживания дальнейшего повреждения тканей скоплениями нейтрофилов [44]. Реакции нейтрофилов и макрофагов типа «сообщества» (кворума) отражают групповое поведение клеток и синхронизированный ответ иммунной системы млекопитающих на повреждение ткани.

В свою очередь, макрофаги M2 на стадии репарации продуцируют цитокины, способствующие апоптозу нейтрофилов и переключению с провоспалительного (M1) на противовоспалительный (M2) фенотип, осуществляя при этом фагоцитоз дебриса погибших клеток. Показан также механизм переключения с одного фенотипа на другой с участием рецептора-мусорщика класса B1 и/или под управлением экзосом, причём последний способствует заживлению кожных ран посредством усиления ангиогенеза, реэпителизации и формирования коллагена [45, 46]. В дополнение к фагоцитарным функциям макрофаги фенотипа M2 принимают участие в процессе регенерации, активно синтезируют TGF- β и PDGF, которые оказывают влияние на формирование грануляционной ткани [37]. Макрофаги фенотипа M2 ответственны за формирование нового внеклеточного матрикса с активацией фибробластов и образованием кровеносных сосудов. Активированные фибробласты секретируют IL-1 и инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), которые принимают участие в инициации пролиферативной фазы. Таким образом, макрофаги играют решающую роль в регенерации тканей посредством фенотипической поляризации и участвуют почти во всех её стадиях.

Тучные клетки (ТК)

Тучные клетки происходят из костного мозга и располагаются вокруг кровеносных сосудов дермы, периферических нервов, сальных и потовых желёз [47]. Они являются ключевыми эффекторами аллергических реакций и определяют устойчивость организма к бактериальной инвазии. При повреждении ткани активи-

рованные ТК высвобождают в воспалительную среду предварительно или *de novo* синтезированные медиаторы, такие как гистамин, серотонин, из секреторных гранул – химотрипсин, эластазу и трипсин [47]. Гистамин способствует заживлению кожных ран, повышая экспрессию основного фактора роста фибробластов (bFGF, basic fibroblast growth factor) для привлечения макрофагов и стимулирования ангиогенеза в период воспаления [48]. Комбинация трипсина с протеазоактивными рецепторами (PAR2, protease-activated receptor 2) клеток эндотелия сосудов вызывает телеангиэктазии и опосредует инфильтрацию нейтрофилами места повреждения [49]. Такие медиаторы воспаления, как TNF- α , MMP-2 и IL-8, синтезированные ТК, оказывают влияние на рекрутирование нейтрофилов и активацию макрофагов [50]. Однако наличие слишком большого количества ТК может препятствовать заживлению ран. Так, при сахарном диабете 2-го типа высокая экспрессия ТК-рецептора к IL-3 обуславливает хроническое воспаление кожи, а длительная активация этих клеток способствует фиброзу [51]. ТК также оказывают влияние на стадию пролиферации, особенно на формирование обильной грануляционной ткани (например, келоидов и гипертрофических рубцов), ангиогенез, стимулируют реэпителизацию ран и переход от острого воспаления к хроническому [47]. Примечательно, что различные микросредовые стимулы очага повреждения могут приводить к функциональным различиям ТК, что позволяет выделять фенотипы активно продуцирующие противовоспалительные медиаторы, секретирующие медиаторы без дегрануляции и дегранулирующие мастоциты [52].

На поздних стадиях заживления факторы роста и цитокины, синтезированные ТК, влияют на фенотип фибробластов, индуцируя появление миофибробластов, которые обеспечивают переход от фиброплазии к сокращению и окончательному заживлению раны [53]. При remodelировании тканей эти клетки могут активировать синтез фибробластами коллагена, что может быть частично связано с триптазой, которая, как было показано на дермальных фибробластах человека, стимулирует синтез коллагена I типа [50]. С другой стороны, ТК продуцируют и высвобождают мощные протеолитические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы, иницируя деградацию внеклеточного матрикса. Также установлено, что при ингибировании синтеза гистамина ТК в грануляционной ткани снижается содержание гидроксипролина и задерживается эпителизация ран [50, 52].

Дендритные клетки (ДК)

При повреждении мягких тканей, в частности кожи, в очаг повреждения рекрутируются различные фенотипы ДК, включая эпидермальные клетки Лангерганса (ЛК), дермальные и плазмацитоидные ДК. Дендритные клетки прикрепляются к соседним кератиноцитам с помощью молекул адгезии, или Е-кадгерин; они способны к самообновлению, а воздействие воспалительных стимулов усиливает их миграцию и пролифе-

рацию (см. рис. 1) [54]. Образование ДК длинных и сложных дендритных структур между кератиноцитами способствует их быстрой реакции на повреждение ткани [55]. Несмотря на то, что участие ДК в процессах заживления и регенерации мягких тканей остаётся предметом изучения, показана их важная роль в процессе распознавания чужеродных веществ, модуляции гомеостаза макрофагов и иммунорегуляции процессов регенерации. При диабетических язвах стопы заживление улучшается при нарастании количества ДК, что указывает на их позитивное воздействие на микроокружение в очаге воспаления [56]. Значительно ускоряется процесс заживления пролежней у пациентов с высоким содержанием ДК в краевом эпидермисе раны при сочетании с применением препаратов, содержащих цинк [57]. Такие подтипы ДК, как CD141⁺, стимулируют CD8⁺ Т-клеточный иммунитет путём секреции IL-12 и способствуют дифференцировке Т-хелперов 1-го типа [54, 55, 58]. CD1C-позитивный подтип ДК презентрует антигены для CD4⁺ цитотоксических Т-клеток. Кроме того, резидентные ДК в очаге повреждения экспрессируют Toll-подобные рецепторы (TLR-7 и TLR-9) и вызывают ранний воспалительный ответ [4]; отсутствие этих клеток в микроокружении негативно влияет на острые воспалительные реакции и задерживает заживление ран [58]. На модели ожоговой раны у мышей с дефицитом ДК отмечено значительное замедление процесса заживления, связанное с ингибированием ранней клеточной пролиферации, низким уровнем TGF- β 1 и неоангиогенеза в раневых ложах. Таким образом, показана существенная роль ДК в ускорении заживления ран, что, вероятно, связано с секрецией факторов, активирующих пролиферацию клеток. С развитием секвенирования одиночных клеток открываются дополнительные возможности для изучения происхождения ДК, их развития и участия в процессах репаративной регенерации в коже.

НК-клетки

НК-клетки рекрутируются в очаг повреждения и способны секретировать эффекторы иммунного ответа. Ключевыми функциями этих клеток являются идентификация чужеродных, инфицированных вирусом и метаболически изменённых клеток и индукция их апоптоза или лизиса [59]. Активированные цитотоксические НК-клетки вызывают лизис клеток-мишеней, в том числе секретируя индуцирующие гибель цитокины [59]. Взаимодействие НК-клеток и MSC в процессе регенерации в последнее время стало важным направлением исследований. Недифференцированные MSC подавляют пролиферацию, высвобождение цитокинов и цитотоксичность НК-клеток, а при соответствующих условиях могут поддерживать и усиливать их регенеративные функции, в частности влияние на неоангиогенез и пролиферацию [60].

Т-лимфоциты

Субпопуляция регуляторных Т-клеток (Treg) поддерживает иммунную толерантность организма, ин-

гибирует активность потенциально аутореактивных Т-клеток, модулируя иммунный ответ и предотвращая возникновение аутоиммунных заболеваний. Эти клетки также выполняют множество неиммунных функций, включая регуляцию активности стволовых клеток и клеток-предшественников. Treg являются ключевыми клетками в восстановлении и регенерации тканей (см. рис. 1). Обнаружено, что повышенное содержание синтезируемого Treg IL-33 оказывает влияние на регуляцию дифференцировки клеток-предшественников фибробластов и адипоцитов, а снижение содержания этого цитокина является основной причиной неудачной регенерации тканей у стареющих мышей [61]. Наличие Treg-клеток в мягких тканях ассоциируется с повышением интенсивности регенерации, усилением иммунной толерантности и индукцией пролиферации резидентных Т-клеток в тканях через усиление синтеза амфирегулина, что приводит к иммуносупрессивной среде [62]. Не исключается стимуляция регенерации Т $\gamma\delta$ -клетками также через связь со стволовыми клетками [63]. Их участие в заживлении ран показано на основе динамики содержания синтезируемых ими активаторов регенерации. [64]. Другие типы Т-клеток, такие как цитотоксические (CD8⁺) и Т-хелперы (CD4⁺), также являются важными активаторами процесса регенерации мягких тканей. Установлен пик содержания CD4- и CD8-позитивных Т-клеток в раневом ложе кожи на 5–10-й и 7–10-й дни после травмы и показано, что эти клетки могут играть различную регулируемую роль [65]. Т-хелперы сопровождают усиление регенераторных процессов в ранах, тогда как цитотоксические Т-лимфоциты ассоциируются с нарушением заживления [66]. Т-клетки опосредованно регулируют процесс регенерации через выделение широкого спектра цитокинов, влияющих как на макрофаги, так и на фибробласты.

Стволовые клетки

В процессе регенерации мягких тканей также принимают участие MSC, которые влияют на микроокружение раны и регулируют иммунновоспалительные реакции (см. рис. 1). На данный момент в регенеративной медицине терапия стволовыми клетками представляет особый интерес [67]. MSC представляют собой трофобласты, которые находятся практически во всех тканях организма для поддержания пула многих типов клеток, включая гемопоэтические, эпителиальные, опухолевые, нервные, гепатоциты и эндотелиальные клетки. Уникальные особенности MSC заключаются в способности к самообновлению с асимметричным делением и разнонаправленной дифференцировке и определяют модуляцию тканевого метаболизма и регенерации, в том числе посредством взаимодействия с иммунными клетками. Если чрезмерная реактивность клеток врожденного иммунитета при воспалении нарушает регенерацию тканей, то MSC выполняют иммуномодулирующую роль, продуцируя различные регуляторные цитокины – интерлейкины (IL-4, IL-7, IL-10), IFN- γ и простагландин E2 (PGE2) [68].

Передача сигналов

с участием молекулярных посредников

К одному из наиболее важных межклеточных сигналов относится регуляция активности стволовых клеток при регенерации мягких тканей с использованием N-концевой янус-киназы c-Jun (JNK, Janus kinase) [69]. JNK опосредует внутриклеточные ответы стволовых клеток на стимулы внеклеточного микроокружения. Функция JNK необходима для достижения тонкого баланса между гибелью и выживанием стволовых клеток и способствует восстановлению и ремоделированию мягких тканей. Трансплантация предварительно кондиционированных стволовых клеток усиливает регенерацию мягких тканей путём сбалансированного антиоксидантного защитного механизма посредством активации передачи сигналов JNK [70]. Передача сигналов через JNK играет критическую роль в регуляции дифференцировки MCK в кератиноциты и способствует регенерации тканей.

Фосфатидилинозитол-3-киназный, α -серин-треониновый и серин-треониновый протеинкиназный сигнальный путь (PI3K/Akt/mTOR) является мишенью для рапамицина у млекопитающих (mTOR, mammalian target of rapamycin) [71]. Фосфорилирование аминокислот триптофана (Trp308) и серина (Ser473) переводит Akt в активированную форму, которая контролирует множество клеточных регуляторных процессов, включая выживание клеток и клеточный метаболизм. Внеклеточный матрикс обеспечивает защитные механизмы для индукции дифференцировки стволовых клеток путём aberrантной активации mTOR. Стратегии, направленные на непрямую активацию mTOR, могут быть использованы для повышения миграции эпителиальных клеток в повреждённые участки и ускорения регенерации мягких тканей.

В гомеостазе и регенерации мягких тканей внимание исследователей в последние десятилетия привлекает Wnt/ β -катенин – сигнальный путь, который участвует в регуляции гомеостаза тканей путём контроля пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Этот путь передачи внеклеточных сигналов вовлечён в регуляцию функции стволовых клеток и восстановление тканей, а также в прогрессирование хронических воспалительных заболеваний [72]. Внутри ядра β -катенин связывается с энхансерами транскрипции Т-клеточного фактора, тем самым способствуя транскрипции специфических генов и специфической трансдукции Wnt/ β -катенина. Активация β -катенин-зависимого пути усиливает пролиферацию и функцию эпителиальных и мезенхимных стволовых клеток, способствуя регенерации мягких тканей [73]. Селективное усиление передачи сигналов Wnt/ β -катенин может быть эффективной стратегией для индукции регенерации мягких тканей. Кроме того, с терапевтической точки зрения, при регенерации мягких тканей обсуждается роль ядерного белка, ассоциированного с эритроидным-2 фактором (Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2), который является основным медиатором окислительно-восстановительного гомеостаза. Этот фактор экспрессируется в широком спектре клеток, включая стволовые, эндотелиальные и фибробласты. В повреждённых тканях

избыток АФК подавляет пролиферацию стволовых клеток, стимулирует апоптоз и нарушает регенерацию [74]. При активации системы антиоксидантной защиты в кератиноцитах показана важная роль фактора Nrf2 в предотвращении накопления АФК; при его недостатке заживление эпителиальных ран удлиняется. Хотя эти данные указывают на важную роль передачи сигналов Nrf2 во время восстановления и регенерации мягких тканей, необходимы более глубокие исследования для понимания функции Nrf2 в этом процессе.

Внеклеточные везикулы в иммуномодуляции регенерации ткани

Регенерация после травмы требует двух основных условий – формирования провоспалительной микросреды для нейтрализации повреждения и удаления некротизированной ткани и противовоспалительной, с созданием условий для регенерации ткани посредством миграции, пролиферации и дифференцировки различных типов клеток, усиления процессов васкуляризации и снабжения питательными веществами. Доказана корреляция между нарастанием количества малых внеклеточных везикул (мВВ), которые содержат различные биоактивные молекулы, включая цитокины, липиды и нуклеиновые кислоты и оказывают паракринные эффекты, и активностью процессов пролиферации и миграции клеток в повреждённую ткань [75]. Наноразмерные внеклеточные везикулы принимают участие в регуляции межклеточных коммуникаций при формировании микросреды и привлекают внимание исследователей в качестве многообещающей бесклеточной терапевтической стратегии. Терапевтическая активность MSC обеспечивается продукцией внеклеточных везикул, влиянием на пролиферацию и функциональную активность клеток микроокружения, созданием благоприятной иммунной микросреды в очаге повреждения и усилением регенерации тканей [75, 76]. Исследование на модели коллаген-индуцированного артрита показало, что мВВ MSC эффективно ингибируют IL-17A и стимулируют IL-10, снижая частоту и интенсивность костных эрозий, и могут быть многообещающей новой стратегией бесклеточной терапии в лечении ревматоидного артрита. Малые внеклеточные везикулы, полученные из МСК костного мозга человека, значительно снижают экспрессию провоспалительных генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение и регенерация тканей зависят от выраженности защитного ответа организма с участием клеток врождённого иммунитета и их активных компонентов, что имеет решающее значение для успешного восстановления. Пространственно-временная регуляция функционального состояния иммунных клеток с участием внеклеточного матрикса и тканеспецифических клеток, включая стволовые, необходима для успешного исхода регенерации тканей. Глубокое понимание иммуномодулирующих и прорегенеративных активаторов и их мно-

гочисленных функций имеет решающее значение, в частности, для успешного их применения в качестве терапевтических средств при разработке стратегии стимулирования процесса регенерации тканей. Необходимы дополнительные данные для таких разработок, например, если рассматривать в качестве мишени макрофаги фенотипа M2, чрезмерная активация и инфильтрация этими клетками очага поражения не способствуют резистентности тканей к чужеродным патогенам и могут нарушать процесс заживления тканей. Механизмы, лежащие в основе этой двойной функции, недостаточно понятны. Подобным эффектом обладают и другие иммунные клетки, например, субпопуляции ДК, которые оказывают различное влияние на регенерацию тканей в зависимости от их функционального состояния, или популяции Т-лимфоцитов. Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки оказывают неблагоприятное воздействие на регенерацию тканей, тогда как Т-хелперы (CD4⁺) и Treg, напротив, усиливают этот процесс. Применение исследовательских технологий для изучения механизмов координации и функционирования различных субпопуляций иммунных клеток, в частности, секвенирования отдельных клеток, позволит уточнить степень их участия в механизме регуляции микроокружения при регенерации тканей. Так как функционирование иммунной системы постепенно снижается с возрастом, возникает необходимость исследования у пожилых людей связи между снижением способности мягких тканей к регенерации и особенностями их защитного ответа. Такие данные могут иметь значение для улучшения процесса восстановления тканей с привлечением таргетной терапии.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовом обеспечении внутривузовского гранта ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev*. 2019; 99(1): 665-706. doi: 10.1152/physrev.00067.2017
2. Palomino-Segura M, Hidalgo A. Immunity: Neutrophil quorum at the wound. *Curr Biol*. 2020; 30(14): R828-R830. doi: 10.1016/j.cub.2020.05.045
3. Forbes SJ, Rosenthal N. Preparing the ground for tissue regeneration: From mechanism to therapy. *Nat Med*. 2014; 20: 857-869.
4. Wang Z, Qi F, Luo H, Xu G, Wang D. Inflammatory microenvironment of skin wounds. *Front Immunol*. 2022; 13: 789274. doi: 10.3389/fimmu.2022.789274
5. Xiong Y, Mi BB, Lin Z, Hu YQ, Yu L, Zha KK, et al. The role of the immune microenvironment in bone, cartilage, and soft tis-

sue regeneration: From mechanism to therapeutic opportunity. *Mil Med Res*. 2022; 9(1): 65. doi: 10.1186/s40779-022-00426-8

6. Hirsiger S, Simmen HP, Werner CM, Wanner GA, Rittirsch D. Danger signals activating the immune response after trauma. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012: 315941. doi: 10.1155/2012/315941

7. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*. 2007; 25(1): 9-18. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.007

8. Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and wound repair: Positive actions and negative reactions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2(7): 379-388. doi: 10.1089/wound.2012.0383

9. Zheng SY, Wan XX, Kambey PA, Shan JQ, Chen YW, Xiong K. Therapeutic role of growth factors in treating diabetic wound. *World J Diabetes*. 2023; 14(4): 364-395. doi: 10.4239/wjd.v14.i4.364

10. Jun JI, Kim KH, Lau LF. The matricellular protein CCN1 mediates neutrophil efferocytosis in cutaneous wound healing. *Nat Commun*. 2015; 6: 7386. doi: 10.1038/ncomms8386

11. McCracken JM, Allen LA. Regulation of human neutrophil apoptosis and lifespan in health and disease. *J Cell Death*. 2014; 7: 15-23. doi: 10.4137/JCD.S11038

12. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schorgerhofer C, Datler H, et al. Cell type-specific roles of NF- κ B linking inflammation and thrombosis. *Front Immunol*. 2019; 10: 85. doi: 10.3389/fimmu.2019.00085

13. Diller RB, Tabor AJ. The role of the extracellular matrix (ECM) in wound healing: A review. *Biomimetics (Basel)*. 2022; 7(3): 87. doi: 10.3390/biomimetics7030087

14. Enzmann G, Kargaran S, Engelhardt B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: Impact of the brain barriers and brain immune privilege on neutrophil function. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1756286418794184. doi: 10.1177/1756286418794184

15. Wong SL, Demers M, Martinod K, Gallant M, Wang Y, Goldfine AB, et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing. *Nat Med*. 2015; 21(7): 815-819. doi: 10.1038/nm.3887

16. Kanno E, Kawakami K, Ritsu M, Ishii K, Tanno H, Toriyabe S, et al. Wound healing in skin promoted by inoculation with *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: The critical role of tumor necrosis factor- α secreted from infiltrating neutrophils. *Wound Repair Regen*. 2011; 19(5): 608-621. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00721.x

17. Canesso MC, Vieira AT, Castro TB, Schirmer BG, Cisalpino D, Martins FS, et al. Skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal microbiota. *J Immunol*. 2014; 193(10): 5171-5180. doi: 10.4049/jimmunol.1400625

18. Kono H, Onda A, Yanagida T. Molecular determinants of sterile inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2014; 26: 147-156. doi: 10.1016/j.coi.2013.12.004

19. Soliman AM, Barreda DR. Acute inflammation in tissue healing. *Int J Mol Sci*. 2022; 24(1): 641. doi: 10.3390/ijms24010641

20. Kovtun A, Messerer DAC, Scharffetter-Kochanek K, Huber-Lang M, Ignatius A. Neutrophils in tissue trauma of the skin, bone, and lung: Two sides of the same coin *J Immunol Res*. 2018; 2018: 8173983. doi: 10.1155/2018/8173983

21. Ehnert S, Relja B, Schmidt-Bleek K, Fischer V, Ignatius A, Linnemann C, et al. Effects of immune cells on mesenchymal stem cells during fracture healing. *World J Stem Cells*. 2021; 13(11): 1667-1695. doi: 10.4252/wjsc.v13.i11.1667

22. Bayer F, Dremova O, Khuu MP, Pontarollo G, Kiouptsi K, Soshnikova N, et al. The interplay between nutrition, innate

immunity, and the commensal microbiota in adaptive intestinal morphogenesis. *Nutrients*. 2021; 13(7): 2198. doi: 10.3390/nu13072198

23. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Wounds, burns, trauma, and injury. *Wound Med*. 2016; 13: 12-17.

24. André-Lévigne D, Modarressi A, Pepper MS, Pittet-Cuénod B. Reactive oxygen species and NOX enzymes are emerging as key players in cutaneous wound repair. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(10): 2149. doi: 10.3390/ijms18102149

25. Brazil JC, Quiros M, Nusrat A, Parkos CA. Innate immune cell-epithelial crosstalk during wound repair. *J Clin Invest*. 2019; 129(8): 2983-2993. doi: 10.1172/JCI124618

26. Wu YS, Chen SN. Apoptotic cell: Linkage of inflammation and wound healing. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 1. doi: 10.3389/fphar.2014.00001

27. Anderton H, Alqudah S. Cell death in skin function, inflammation, and disease. *Biochem J*. 2022; 479(15): 1621-1651. doi: 10.1042/BCJ20210606

28. Poplimont H, Georgantzoglou A, Boulch M, Walker HA, Coombs C, Papaleonidopoulou F, et al. Neutrophil swarming in damaged tissue is orchestrated by connexins and cooperative calcium alarm signals. *Curr Biol*. 2020; 30(14): 2761-2776.e7. doi: 10.1016/j.cub.2020.05.030

29. Kiselyov K, Muallem S. ROS and intracellular ion channels. *Cell Calcium*. 2016; 60(2): 108-114. doi: 10.1016/j.ceca.2016.03.004

30. Sofoluwe A, Bacchetta M, Badaoui M, Kwak BR, Chanson M. ATP amplifies NADPH-dependent and -independent neutrophil extracellular trap formation. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 16556. doi: 10.1038/s41598-019-53058-9

31. Minutti CM, Knipper JA, Allen JE, Zaiss DM. Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing. *Semin Cell Dev Bio*. 2017; 61: 3-11. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.08.006

32. Kim SY, Nair MG. Macrophages in wound healing: Activation and plasticity. *Immunol Cell Biol*. 2019; 97(3): 258-267. doi: 10.1111/imcb.12236

33. Italiani P, Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: Phenotypical vs. functional differentiation. *Front Immunol*. 2014; 5: 514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514

34. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, Ley K. Macrophage polarization: Different gene signatures in M1(LPS+) vs. classically and M2(LPS-) vs. alternatively activated macrophages. *Front Immunol*. 2019; 10: 1084. doi: 10.3389/fimmu.2019.01084

35. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas. *J Clin Invest*. 2012; 122(3): 787-795. doi: 10.1172/JCI59643

36. Boniakowski AE, Kimball AS, Jacobs BN, Kunkel SL, Gallagher KA. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing. *J Immunol*. 2017; 199(1): 17-24. doi: 10.4049/jimmunol.1700223

37. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*. 2016; 44(3): 450-462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015

38. Brown BN, Sicari BM, Badylak SF. Rethinking regenerative medicine: A macrophage-centered approach. *Front Immunol*. 2014; 5: 510. doi: 10.3389/fimmu.2014.00510

39. Yan D, Liu S, Zhao X, Bian H, Yao X, Xing J, et al. Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor in deep second-degree burn wound healing. *Med (Baltimore)*. 2017; 96(22): e6881. doi: 10.1097/MD.0000000000006881

40. Smigiel KS, Parks WC. Macrophages, wound healing, and fibrosis: Recent insights. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20(4): 17. doi: 10.1007/s11926-018-0725-5
41. McWhorter FY, Wang T, Nguyen P, Chung T, Liu WF. Modulation of macrophage phenotype by cell shape. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(43): 17253-17258. doi: 10.1073/pnas.1308887110
42. Postat J, Olekhnovitch R, Lemaître F, Bousso P. A metabolism-based quorum sensing mechanism contributes to termination of inflammatory responses. *Immunity*. 2018; 49(4): 654-665.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2018.07.014
43. Kienle K, Lämmermann T. Neutrophil swarming: An essential process of the neutrophil tissue response. *Immunol Rev*. 2016; 273(1): 76-93. doi: 10.1111/imr.12458
44. Uderhardt S, Martins AJ, Tsang JS, Lämmermann T, Germain RN. Resident macrophages cloak tissue microlesions to prevent neutrophil-driven inflammatory damage. *Cell*. 2019; 177(3): 541-555.e17. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.028
45. Zhang J, Qu C, Li T, Cui W, Wang X, Du J. Phagocytosis mediated by scavenger receptor class BI promotes macrophage transition during skeletal muscle regeneration. *J Biol Chem*. 2019; 294(43): 15672-15685. doi: 10.1074/jbc.RA119.008795
46. Kim H, Wang SY, Kwak G, Yang Y, Kwon IC, Kim SH. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing. *Adv Sci (Weinh)*. 2019; 6(20): 1900513. doi: 10.1002/advs.201900513
47. Wulff BC, Wilgus TA. Mast cell activity in the healing wound: More than meets the eye? *Exp Dermatol*. 2013; 22(8): 507-510. doi: 10.1111/exd.12169
48. Numata Y, Terui T, Okuyama R, Hirasawa N, Sugiura Y, Miyoshi I, et al. The accelerating effect of histamine on the cutaneous wound-healing process through the action of basic fibroblast growth factor. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(6): 1403-1409. doi: 10.1038/sj.jid.5700253
49. Komi DEA, Wöhrl S, Bielory L. Mast cell biology at molecular level: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020; 58(3): 342-365. doi: 10.1007/s12016-019-08769-2
50. Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A review of the contribution of mast cells in wound healing: Involved molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020; 58(3): 298-312. doi: 10.1007/s12016-019-08729-w
51. Liao B, Ouyang Q, Song H, Wang Z, Ou J, Huang J, et al. The transcriptional characteristics of mast cells derived from skin tissue in type 2 diabetes patients at the single-cell level. *Acta Histochem*. 2021; 123(7): 151789. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151789
52. Bacci S. Fine regulation during wound healing by mast cells, a physiological role not yet clarified. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1820. doi: 10.3390/ijms23031820
53. Bacci S, Bonelli A, Romagnoli P. Mast cells in injury response. In: Abreu T, Silva G (eds). *Cell movement: New research trends*. New York: Nova Science Publishers; 2009: 81-121.
54. Kim TG, Kim SH, Lee MG. The origin of skin dendritic cell network and its role in psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 19(1): 42. doi: 10.3390/ijms19010042
55. Su Q, Igyártó BZ. Keratinocytes share gene expression fingerprint with epidermal langerhans cells via mRNA transfer. *J Invest Dermatol*. 2019; 139(11): 2313-2323.e8. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.006
56. Stojadinovic O, Yin N, Lehmann J, Pastar I, Kirsner RS, Tomić-Canic M. Increased number of langerhans cells in the epidermis of diabetic foot ulcers correlates with healing outcome. *Immunol Res*. 2013; 57(1-3): 222-228. doi: 10.1007/s12026-013-8474-z
57. Kohn S, Kohn D, Schiller D. Effect of zinc supplementation on epidermal langerhans' cells of elderly patients with decubital ulcers. *J Dermatol*. 2000; 27(4): 258-263. doi: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02161.x
58. Gregorio J, Meller S, Conrad C, Di Nardo A, Homey B, Lauerma A, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J Exp Med*. 2010; 207(13): 2921-2930. doi: 10.1084/jem.20101102
59. Sobiecki M, Krzywinska E, Nagarajan S, Audigé A, Huỳnh K, Zachary J, et al. NK cells in hypoxic skin mediate a trade-off between wound healing and antibacterial defence. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 4700. doi: 10.1038/s41467-021-25065-w
60. Thomas H, Jäger M, Mauel K, Brandau S, Lask S, Flohé SB. Interaction with mesenchymal stem cells provokes natural killer cells for enhanced IL-12/IL-18-induced interferon-gamma secretion. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 143463. doi: 10.1155/2014/143463
61. Kuswanto W, Burzyn D, Panduro M, Wang KK, Jang YC, Wagers AJ, et al. Poor repair of skeletal muscle in aging mice reflects a defect in local, interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells. *Immunity*. 2016; 44(2): 355-367. doi: 10.1016/j.immuni.2016.01.009
62. Moreau JM, Dhariwala MO, Gouirand V, Boda DP, Boothby IC, Lowe MM, et al. Regulatory T cells promote innate inflammation after skin barrier breach via TGF- β activation. *Sci Immunol*. 2021; 6(62): eabg2329. doi: 10.1126/sciimmunol.abg2329
63. Ribot JC, Lopes N, Silva-Santos B. $\gamma\delta$ T cells in tissue physiology and surveillance. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(4): 221-232. doi: 10.1038/s41577-020-00452-4
64. Liu Z, Xu Y, Zhang X, Liang G, Chen L, Xie J, et al. Defects in dermal $V\alpha 4$ $\gamma\delta$ T cells result in delayed wound healing in diabetic mice. *Am J Transl Res*. 2016; 8(6): 2667-2680.
65. Chen L, Mehta ND, Zhao Y, DiPietro LA. Absence of CD4 or CD8 lymphocytes changes infiltration of inflammatory cells and profiles of cytokine expression in skin wounds, but does not impair healing. *Exp Dermatol*. 2014; 23(3): 189-194. doi: 10.1111/exd.12346
66. Davis PA, Corless DJ, Aspinall R, Wastell C. Effect of CD4⁺ and CD8⁺ cell depletion on wound healing. *Br J Surg*. 2001; 88(2): 298-304. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01665.x
67. Dekoninck S, Blanpain C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nat Cell Biol*. 2019; 21(1): 18-24. doi: 10.1038/s41556-018-0237-6
68. Planat-Benard V, Varin A, Casteilla L. MSCs and inflammatory cells crosstalk in regenerative medicine: Concerted actions for optimized resolution driven by energy metabolism. *Front Immunol*. 2021; 12: 626755. doi: 10.3389/fimmu.2021.626755
69. Dhoke NR, Geesala R, Das A. Low oxidative stress-mediated proliferation JNK-FOXO3a-catalase signaling in transplanted adult stem cells promotes wound tissue regeneration. *Antioxid Redox Signal*. 2018; 28(11): 1047-1065. doi: 10.1089/ars.2016.6974
70. Jere SW, Houreld NN, Abrahamse H. Role of the PI3K/Akt (mTOR and GSK3 β) signalling pathway and photobiomodulation in diabetic wound healing. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019; 50: 52-59. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.03.001

71. Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*. 2017; 169(6): 985-999. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.016
72. Zhang B, Han F, Wang Y, Sun Y, Zhang M, Yu X, et al. Cells-micropatterning biomaterials for immune activation and bone regeneration. *Adv Sci (Weinh)*. 2022; 9(18): e2200670. doi: 10.1002/advs.202200670
73. Guan Y, Gao N, Niu H, Dang Y, Guan J. Oxygen-release microspheres capable of releasing oxygen in response to environmental oxygen level to improve stem cell survival and tissue regeneration in ischemic hindlimbs. *J Control Release*. 2021; 331: 376-389. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.01.034
74. Toh WS, Zhang B, Lai RC, Lim SK. Immune regulatory targets of mesenchymal stromal cell exosomes/small extracellular vesicles in tissue regeneration. *Cytotherapy*. 2018; 20(12): 1419-1426. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.09.008
75. Wei F, Li Z, Crawford R, Xiao Y, Zhou Y. Immunoregulatory role of exosomes derived from differentiating mesenchymal stromal cells on inflammation and osteogenesis. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019; 13(11): 1978-1991. doi: 10.1002/term.2947
76. El Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJA. Extracellular vesicles: Biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12(5): 347-357. doi: 10.1038/nrd3978

Сведения об авторах

Плехова Наталья Геннадьевна – доктор биологических наук, доцент, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: pl_nat@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>

Королев Дмитрий Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент отдела гибридных образовательных технологий в хирургии Института симуляционной аттестации, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: doc.korolevdy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3789-6632>

Шуматов Валентин Борисович – доктор медицинских наук, профессор, ректор, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mail@tgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3836-390X>

Information about the authors

Natalia G. Plekhova – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, e-mail: pl_nat@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>

Dmitry V. Korolev – Cand. Sc. (Med.), Research Assistant at the Department of Hybrid Educational Technologies in Surgery, Institute of Simulation Certification, Pacific State Medical University, e-mail: doc.korolevdy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3789-6632>

Valentin B. Shumatov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Rector, Pacific State Medical University, e-mail: mail@tgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3836-390X>