

Тромбоциты и регенерация

Юшков Б.Г.

*Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)
Россия, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106*

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ данных, доказывающих участие тромбоцитов в механизмах регуляции репаративной регенерации тканей. Показано их влияние на повреждение, апоптоз, пролиферацию клеток, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенез и нейрогенез. Дана оценка их взаимодействию с макрофагами в процессе восстановления структуры поврежденных тканей. Охарактеризованы некоторые тромбоцитарные регенеративные факторы.

Ключевые слова: тромбоциты, регенерация, ангиогенез, нейрогенез, макрофаги.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590108-7). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИИФ УрО РАН.

Для цитирования: Юшков Б.Г. Тромбоциты и регенерация. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 216–227. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-216-227>.

Platelets and regeneration

Yushkov B.G.

*Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS)
106, Pervomayskaya Str., Yekaterinburg, 620049, Russian Federation*

ABSTRACT

The review presents the analysis of data proving the role of platelets in the mechanisms of regulation of reparative tissue regeneration. The influence of platelets on damage, apoptosis, and proliferation of cells, as well as on extracellular matrix remodeling, angiogenesis, and neurogenesis is shown. Their interaction with macrophages in restoring the structure of damaged tissues is assessed. Several regenerative properties of platelets are characterized.

Key words: platelets, regeneration, angiogenesis, neurogenesis, macrophages.

Conflict of interest. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article

Source of financing. The research was carried out as part of the state assignment of IIP UB RAS (No. АААА-А18-118020590108-7). The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use of IIP UB RAS.

For citation: Yushkov B.G. Platelets and regeneration. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 216–227. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-216-227>.

Долгое время считалось, что тромбоциты участвуют только в процессах гемостаза. Однако исследования последних двух десятилетий показали полифункциональность этих форменных элементов крови, что делает их важным звеном в процессах адаптации организма к действию на него различных экстремальных факторов: гипоксии, ионизирующей радиации, инфекции, стресса и др. [1].

Особое место они занимают в репаративных процессах. Первыми на повреждение реагируют тромбоциты, нейтрофилы и макрофаги. Однако экспериментальные исследования показали, что истощение пула нейтрофилов не влияет на процесс регенерации [2]. Тромбоциты же накапливаются на концах поврежденных кровеносных сосудов, превращают фибриноген в фибрин и формируют тромб, состоящий из сшитого фибрина, фибронектина, витронектина, тромбоспондина, эритроцитов и тромбоцитов [3, 4]. В этом сгустке тромбоциты отвечают за активацию и высвобождение из своих α -гранул важных биомолекул, включая специфические для тромбоцитов белки, факторы роста, факторы свертывания, молекулы адгезии, цитокины, ангиогенные факторы, протеогликаны и цитокины (хемокины) [5]. Секреция цитокинов, хемокинов и факторов роста, в свою очередь, индуцирует пролиферацию и активацию клеток, участвующих в заживлении ран, таких как фибробласты, нейтрофилы, моноциты, гладкомышечные клетки и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [6].

Антитромбоцитарные препараты ингибируют регенерацию, тормозя выделение из тромбоцитов факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). Так, у крыс с язвенной болезнью желудка ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов – тиклопидин – не только заметно подавляет агрегацию тромбоцитов, но и нарушает заживление язвы желудка и ангиогенез. Более того, с помощью переливания тромбоцитов этот эффект можно обратить вспять [7]. В этом случае тромбоциты присутствуют в кровотоке, но не выделяют свои гранулы.

Можно предположить, что регенеративное действие тромбоцитов обусловлено одним из трех компонентов: факторами роста, хемокинами или белками, локализованными на мембране гранул и встраивающимися в мембрану тромбоцитов после активации.

При травме место повреждения заполняется трехмерным полимеризованным сгустком фибрина, содер-

жащим плазму, богатую ранозаживляющими факторами, тромбоцитами, мезенхимальными стволовыми клетками и фибробластами. В течение нескольких дней клетки внутри раны формируют сложный коктейль из ранозаживляющих, нейротрофических и других факторов. Эти наблюдения послужили основой для использования с целью стимуляции регенерации богатой тромбоцитами плазмы (БотП; синонимы: обогащенная тромбоцитами плазма, тромбоцитарный концентрат, тромбоцитарный гель).

Плазма крови с повышенным содержанием тромбоцитов представляет собой своеобразную смесь физиологически активных веществ, объединяемых под общим названием «тромбоцитарные факторы заживления ран» (platelet-derived wound-healing factor, PDWHF) [8–10]. Среди них несколько изотипов тромбоцитарных факторов роста: тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF), аденозиндифосфат (АДФ), аденозинтрифосфат (АТФ), кальций, серотонин, фибронектин, β -тромбоглобулин, фактор фон Виллебранда (vWF), фибриноген, факторы свертывания крови V и XIII, трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor beta, TGF β), VEGF, эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF и FGF β), фактор роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2), тромбоцитарный фактор 4 (ТФ-4), цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor, CNTF), инсулиноподобный фактор роста-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) и тромбоцитарный фактор ангиогенеза (platelet-derived angiogenesis factor, PDAF) [9, 11]. Одни из этих факторов участвуют в привлечении (рекрутировании) в место повреждения клеток-предшественников, участвующих в заживлении ткани, мишенью для других выступают клетки поврежденной ткани.

Хотя обогащенная тромбоцитами плазма все чаще используется для закрытия раны и активизации ее заживления [12], конкретные механизмы тромбоцитарной регуляции репаративных процессов стали привлекать внимание исследователей лишь в последнее время. Накапливающиеся клинические и экспериментальные данные позволяют с новых позиций посмотреть на физиологию кровяных пластинок.

Тромбоциты – это безъядерные элементы крови, в цитоплазме которых может содержаться до 100 мембранных гранул. Гранулы действуют как бассейны для хранения активных веществ. Описано несколько

типов гранул тромбоцитов, из которых наибольший интерес представляют α -гранулы, плотные гранулы и лизосомы [13, 14].

α -гранулы – наиболее многочисленные (40–80%) и самые крупные (200–400 нм). Они хранят более 300 различных белков: белки свертывания крови (фактор V, фактор IX, фактор XIII, антитромбин, плазминоген, ингибитор активатора плазминогена 1), адгезии (фибриноген, vWF, тромбоспондин), хемокины, VEGF, PDGF, FGF-2, EGF, фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), TGF β . Выброс этих биологически активных веществ носит не случайный характер, а осуществляется под влиянием внешнего стимула. Содержимое гранул высвобождается после адгезии к коллагену, другим компонентам матрикса или в ответ на растворимые агонисты, такие как АДФ или тромбин [5]. α -гранулы считаются ключевыми органеллами в отношении функции тромбоцитов.

Плотные гранулы, меньшие по размеру и количеству, хранят высокие концентрации кальция, магния, нуклеотиды (АТФ, АДФ, циклический аденозин монофосфат, уридинтрифосфат) и пиродифосфаты, серотонин и гистамин. Секретция плотных гранул тромбоцитов играет основную роль в усилении реакции тромбоцитов и тромбозе.

Лизосомные гранулы, как и в других клетках, содержат такие ферменты, как катепсин, эластаза, коллагеназа, карбоксипептидаза, глюкозидаза, глюкуроксидаза и кислая фосфатаза, которые связаны с деградацией белков, углеводов и липидов [15–17].

Помимо синтеза белка тромбоциты выступают также в качестве источника активных метаболитов, таких как эйкозаноиды, синтезируемые из арахидоновой кислоты, которые высвобождаются из мембранных фосфолипидов. ТХА₂ обладает выраженной вазоконстрикторной способностью и ассоциируется также с пролиферативным ответом поврежденных сосудов [18]. Сфингозин-1-фосфат, обладающий митогенной активностью, секретируется активированными тромбоцитами в момент образования сгустка и стимулирует накопление фибронектинового матрикса и экспрессию тканевого фактора (ТФ) в эндотелиальных клетках [19]. Фактор, активирующий тромбоциты, – липид, образованный из тромбоцитов, подавляет миграцию лейкоцитов и инициирует эндотелиальные клетки [20].

Мембрана тромбоцитов содержит множество функциональных молекул клеточной адгезии: Р-селектин, GPIIb/IIIa, GPIb, интегрины, которые не только участвуют в образовании тромба, но и позволяют им взаимодействовать с эндотелиальными клетками, лейкоцитами, включая макрофаги, и клет-

ками-предшественниками [21, 22]. Р-селектин присутствует на активированной мембране тромбоцитов после высвобождения α -гранул. Это гарантирует, что только активированные тромбоциты взаимодействуют с иммунными и эндотелиальными клетками. Основным лейкоцитарным лигандом для Р-селектина является PSGL-1. Параллельное высвобождение цитокинов и хемокинов влияет на взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами. Это приводит к усилению регуляции факторов транскрипции лейкоцитов и продуцированию большего количества цитокинов и хемокинов [5].

После повреждения вещества, которые обычно находятся внутри клеток, поступают во внеклеточную среду. Эти эндогенные молекулы, включающие белки и нуклеиновые кислоты, называются демпферами и являются ключевым сигналом для инициации иммунных реакций и регенерации. Демпферы способны активировать различные типы рецепторов, включая Toll-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы, RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1) подобные рецепторы, рецепторы лектинов типа С, рецепторы для конечных продуктов гликирования, связанные с G-белком рецепторы и ионные каналы [23], расположенные на эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках, фибробластах, нейтрофилах, макрофагах, тромбоцитах, дендритных клетках и др.

Реакция тромбоцитов начинается с взаимодействия рецепторов P2Y₁ и P2Y₁₂, расположенных на мембране тромбоцитов, с молекулами АДФ, выходящими из поврежденных клеток, а белки G₂ и G_i, соответственно, являются вторичными мессенджерами в передаче этого сигнала. Эти рецепторы известны своей центральной ролью в активации и агрегации тромбоцитов [5, 23].

Активация тромбоцитов вызывает выделение веществ из плотных гранул через экзоцитоз с участием Rab-белков. Среди высвобождаемых компонентов – АДФ, активирующий соседние тромбоциты вышеуказанным способом, АТФ, неорганический полифосфат, пиродифосфат, серотонин и кальций.

Активированные тромбоциты также высвобождают свои α -гранулы, содержащие биологически активные вещества, такие как хемокиновый лиганд 5 (CCL5 или RANTES), тромбин, TGF β , PDGF и VEGF, ИТФ-4, ТФ, инсулиноподобный фактор роста, FGF, хемокин подсемейства CXС или стромальный фактор роста (CXCL12 или stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), лиганд CD40 и EGF [3, 5, 24, 25]. Секретируемые тромбоцитами факторы индуцируют и повышают активность фибробластов, оказывают хемотаксическое действие сначала на нейтрофилы, а затем на макрофаги, что, в конечном счете, приводит

к удалению погибших клеток и клеточного мусора [26]. Более того, тромбоциты синтезируют и секретируют факторы, индуцирующие и регулирующие пролиферацию и миграцию других типов клеток, таких как гладкомышечные клетки (SMCs) [27] и мезенхимальные стволовые клетки (MSCs) [28].

Пролиферация клеток и процесс ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса особенно важны на ранних стадиях регенерации. Модулятором этого ответа является сигнальный путь TGF β во всех белках Smads. Ингибирование этого пути с помощью антагониста TGF β SB-431542 приводит к снижению клеточной пролиферации и препятствует регенерации [29]. Так, у мышей с дефицитом TGF- β 3 наблюдается ингибирование тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 и матриксной металлопротеиназы 13 или коллагеназы-3 [30]. Этот фермент проявляет очень высокую деградирующую активность в отношении коллагенов I, II, III, IV и XIV типов в ходе эндохондрального и внутримембранного остеогенеза. В фибробластах человека показано, что добавление TGF- β 1 приводит к увеличению уровней мРНК и матриксной металлопротеиназы 2 и снижению уровня мРНК коллагеназы [31]. TGF- β 1 также регулирует синтез TIMPs, которые ингибируют матриксные металлопротеиназы через митоген-активированный путь [32].

Активированные тромбоциты запускают процессы рекрутирования, адгезии и пролиферации стволовых клеток взрослого организма, в том числе CD34-положительных клеток-предшественников [33], MSCs [28], SMSs [27, 34] и предшественников эндотелиоцитов [35]. В качестве своеобразных «маячков миграции» клеток-предшественников в месте повреждения выступают стромальный фактор роста (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) [36] и инсулиноподобный фактор роста IGF-1 [37], выделяющиеся в том числе и тромбоцитами.

Активированные тромбоциты образуют экстраклеточные везикулы путем выделения плазматической мембраны – тромбоцитарные экстраклеточные везикулы (ТЭВ), через которые осуществляются межклеточные коммуникации с лейкоцитами. Хотя ТЭВ могут вырабатываться и у здоровых лиц, но повышенный их уровень выявляется при повреждениях. Была показана способность ТЭВ связываться с гранулоцитами, лимфоцитами и моноцитами с образованием лейкоцитарно-везикулярных комплексов [38–40].

Тромбоциты участвуют в регуляции апоптоза и взаимодействии регенерирующих клеток [41]. Они секретируют как проапоптотические, так и антиапоптотические клетки. Проапоптотические: Fas-L [42], CD40L [43], лиганд, вызывающий апоптоз [44],

TNF-подобный слабый индуктор апоптоза [45], фактор некроза опухоли надсемейства элемента 14 [46]. Антиапоптотические: HGF [47], SDF-1 [22], серотонин [27, 48], аденозиндифосфат [27] и сфингозин-1-фосфат [49]. Кроме того, микрочастицы, полученные из тромбоцитов, могут регулировать апоптоз в эндотелиальных клетках и SMCs, а также передают сигналы выживания моноцитам, эндотелиальным и нейрональным стволовым клеткам. В селезенке и легких в качестве медиатора тромбоцит-индуцированного апоптоза выступает гранзим В. Амфотерин, который экспортируется в клеточной поверхности тромбоцитов при их активации, также регулирует апоптоз, равно как и аутофагию (аутофагоцитоз) опухолевых клеток, зависящую от окислительно-восстановительных процессов (редокс статуса). Таким образом, тромбоциты регулируют сложный комплекс механизмов восстановления тканей [50].

Наряду с ремоделированием матрикса, пролиферацией и дифференцировкой специфических клеток в воспроизведении структуры поврежденной ткани существенную роль играет восстановление микроциркуляции и иннервации. Накапливается все больше данных о том, что тромбоциты являются необходимым условием для ангиогенеза при заживлении ран/регенерации тканей [51, 52]. В местах агрегации тромбоцитов начинается регенерация поврежденной интимы сосудов [53].

Инъекция в ишемизированную заднюю конечность крысы собственных тромбоцитов и лейкоцитов инициирует в ней ангиогенез [54]. Отмечается значительное снижение неоваскуляризации при уменьшении числа тромбоцитов *in vivo* [55, 56].

Тромбоциты секретируют разные промоторы ангиогенеза, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста, основной фактор роста фибробластов (bFGF), эпидермальный фактор роста и производные тромбоцитов – факторы роста или ангиопоэтин-1 [57].

VEGF – очень мощный ангиогенный фактор [58, 59]. Изменения пролиферативной активности эндотелия и апоптоз эндотелиоцитов обусловлены выделением тромбоцитами VEGF и эндостатина [7]. Разновидности VEGF-C и VEGF содержатся в α -гранулах кровяных пластинок и освобождаются при активации тромбоцитов [60]. Тромбоциты не только синтезируют VEGF, но и выступают в качестве переносчика этого фактора из других источников его образования [60].

В тромбоцитах и мегакариocyтах обнаружен ангиопоэтин-1, который обеспечивает стабилизацию пролиферирующих эндотелиальных клеток и сосудов в васкуляризованных тканях (в тканях с выраженной сосудистой сетью), но отсутствует в дан-

ных клетках бессосудистых зон [61]. Ангиопоэтин-1 высвобождается из тромбоцитов после их активации, например тромбином [61].

Перераспределение эндогенных факторов роста из цитоплазмы у интактных тромбоцитов на периферию в филоподию и ламиноподию в активированных тромбоцитах может быть связано, по крайней мере частично, с регуляцией ангиогенеза [62, 63]. Помимо стимуляторов ангиогенеза тромбоциты выделяют ряд его ингибиторов, таких как ангиостатин, эндостатин, тромбоцитарный фактор (ТФ) 4 или тромбоспондин 1. В качестве примера образуемого тромбоцитами ингибитора ангиогенеза приводят ангиостатин, освобождающийся в процессе агрегации кровяных пластинок [64].

Эндостатин специфически ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток и мощно подавляет ангиогенез и рост опухоли [65]. ТФ-4 был первым гемостатическим белком, для которого показан ингибирующий ангиогенез эффект *in vivo* [66]. По крайней мере, частично антиангиогенная активность ТФ-4 обусловлена интерференцией с FGF-2, вызывающим торможение его димеризации в результате взаимодействия с FGF-рецептором и интернализации.

Тромбоспондин тромбоцитов также является ингибитором ангиогенеза; он дестабилизирует локальные контакты эндотелиальных клеток и тормозит пролиферацию последних [67]. Кроме того, тромбоспондины, мегакариоциты и тромбоциты выступают в качестве основных антиангиогенных переключателей и определяют степень реваскуляризации в естественных условиях [68].

Интересно, что при этом для тромбоцит-индуцируемого ангиогенеза требуется физическое присутствие тромбоцитов, потому что их секрет (супернатант) в одиночку заметного эффекта на формирование трубки *in vitro* не оказывает [69]. Таким образом, клеточно-клеточное взаимодействие между тромбоцитами и эндотелиальными клетками, по всей видимости, играет важную роль в неоваскуляризации. В другом исследовании добавление тромбоцитов в раствор метрогила для инфузий перед инъекцией животным индуцирует у них дозозависимый ангиогенез [70].

Для инициации процесса ангиогенеза требуется дестабилизация – ослабление межклеточных контактов между эндотелиальными клетками, разрушение базальной мембраны. Также необходим локальный протеолиз матриксных протеинов для того, чтобы эндотелиальные клетки или их предшественники из циркулирующей крови могли мигрировать и формировать новые сосуды [71, 72].

В качестве ключевого регулятора ремоделиро-

вания в стенке сосудов после механического повреждения чаще всего рассматривается урокиназа [73]. Активированные тромбоциты высвобождают нейротрансмиттеры, серотонин, дофамин, гистамин и глутамат, а также могут изменять активность нейрональных клеток [74]. Присутствие тромбоцитов в зоне повреждения нервной системы ускоряет восстановление функции, усиливает не только ангиогенез, но и регенерацию нейронов [75].

На мелких экспериментальных животных показано, что присоединение центрального и периферического отделов перерезанного нерва коллагеновой трубочкой, заполненной БотП, индуцирует регенерацию аксона. Таким образом, удается восполнить дефект седалищного нерва крысы длиной до 1 см [76–79]. При этом формируется более толстая миелиновая оболочка, возрастает скорость регенерации, и восстановление идет на большее расстояние [10]. Для того чтобы фибрин БотП способствовал большему количеству нейронов регенерировать на большее расстояние, он должен связываться и взаимодействовать с нейротрофическими клетками. В этом взаимодействии важное место отводится таким факторам, как как фактор роста нервов, нейротрофический фактор головного мозга, глиальный нейротрофический фактор, нейтрофин 3, PDGF [80–85]. Эти факторы, в свою очередь, связанные с тромбоцитами и мезенхимальными клетками, трансформируют фибрин матрикса к тому, что он активно способствует регенерации аксонов [86].

Отмеченный феномен был показан при перерезке лицевого нерва у морской свинки [87], лицевого нерва [76], седалищного нерва [77, 88–90], кавернозного нерва крысы [87, 91].

Общепризнано, что макрофаги являются важным звеном в процессе регенерации, играя роль координатора действий, направленных на восстановление исходной структуры ткани или рубцевание. В зоне повреждения макрофаги выступают в качестве источника провоспалительных цитокинов – интерлейкина (IL) 1, IL-6 и фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF). Они отвечают за контроль адгезии и миграции воспалительных клеток, а также пролиферации фибробластов и кератиноцитов [3].

Истощение макрофагов у аксолотля с помощью инъекции инкапсулированных клондронатом липосом приводит к нарушению регенерации ампутированной конечности [92]. Клондронат не способен проникать через клеточную мембрану. Однако, находясь в липосомах, он фагоцитируется макрофагами. Этот препарат метаболизируется макрофагами *in vitro* до аденозин-5-[В,γ-дихлорметилен]трифосфата (AppCC12p). AppCC12p (аналог АТФ), ингибируя ми-

тохондриальную электрогенную транслоказу АДФ/АТФ, вызывает деполяризацию митохондриальной мембраны и последующие события, такие как высвобождение цитохрома с и активация каспазы, что приводит к специфическому апоптозу макрофагов [93]. Поэтому можно смело говорить о взаимосвязи между недостаточностью регенерации конечностей и истощением макрофагов в данном эксперименте.

Селективное истощение макрофагов с помощью клондроната при моделировании инфаркта миокарда приводит к серьезному нарушению архитектуры миокарда, увеличению отложения коллагена и увеличению смертности у мышей [94, 95].

Использование трансгенной мыши (линия мышей *lysM-Cre/DTR*), содержащей чувствительные к дифтерийному токсину (DTox) макрофаги, показало замедленное заживление ран с сильным нарушением морфологии [96]. Это связано со снижением экспрессии TGF- β 1, дисрегулируемым паттерном VEGF и почти полной потерей сокращения раны при отсутствии дифференцировки миофибробластов. Истощение макрофагов было обнаружено снижением экспрессии мРНК *Emr-1* (EGF-like module-containing mucin-like hormone receptor-like 1) и лизоцима макрофагов, которая представляет собой макрофаг-специфический маркер F4/80.

Все вышеперечисленные исследования говорят о том, что макрофаги играют значительную роль в процессе регенерации. Без этих клеток регенерация заканчивается неудачно, образуется гипертрофический рубец или незаживающая рана.

Популяцию макрофагов можно разделить на два функциональных фенотипа. Они названы классически активированными (M1) и альтернативно активированными (M2) макрофагами [3]. M1 активируются в ответ на повреждение липополисахаридов, TNF α и интерферона (INF) γ [97]. Эти лиганды действуют на макрофаги через LPS/INF- γ или TLR-2, -3, -4 и -9, вызывают высвобождение IL-1B, IL-6, TNF α , опосредованное сигнальными факторами NF- κ B, STAT1, IRF5, AP-1 [98]. Эти цитокины усиливают воспалительные и антимикробные реакции [3, 99, 100].

IL-4 и IL-13 (M2a), запускающие рецепторы Fc γ в присутствии стимула Toll-рецептора (M2b) или IL-10 (M2c), могут стимулировать макрофаги дифференцироваться в M2-макрофаги [97, 98]. Эти три фенотипа макрофагов не активируются, например M1, и проявляют свойства, отличные от них.

В месте повреждения макрофаги M1 и M2a присутствуют вместе. Макрофаги, мигрирующие в рану на 1-е сут после травмы, в основном (85%) демонстрируют фенотип M1 [101], но уже на 5-е сут фенотип M2 является доминирующей популяцией ма-

крофагов в ране [98]. По сравнению с аксолотлем у млекопитающего наблюдается увеличение провоспалительных цитокинов над противовоспалительными после травмы [92], что может быть ключевой причиной снижения регенеративных свойств тканей млекопитающих.

Активация как Toll-подобных, так и Fc γ -рецепторов в макрофагах приводит их к фенотипу M2b. Фенотип M2b по сравнению с M2a продуцирует гораздо более высокие уровни IL-10 и продуцирует провоспалительные цитокины TNF α , IL-1 β и IL-6 [97]. Во время более поздней пролиферативной фазы M2b-опосредованное высвобождение IL-10, вероятно, стимулирует активацию макрофагов M2c [98]. IL-10 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-6, IL-12, и презентацию антигена макрофагами через пониженную регуляцию MHC II [97]. Активация сигнального пути STAT3 приводит к высвобождению TGF β .

Поскольку тромбоциты и макрофаги занимают центральное место в регенерации, то особое значение приобретают механизмы взаимодействия этих клеток в динамике процесса восстановления поврежденной ткани. Тромбоциты и макрофаги при регенерации взаимодействуют друг с другом как непосредственно, так и опосредовано через другие клетки (например, эндотелиальные), оказывая реципрокный эффект. Тромбоциты и тромбоцитарные факторы (медиаторы) активируют и модулируют апоптоз моноцитов, а фагоцитоз тромбоцитов является ключевым в про- и противовоспалительных процессах [102].

При непосредственном взаимодействии активированных тромбоцитов с моноцитами крови образуются комплексы моноцитов с тромбоцитами. Агрегаты тромбоцитов с моноцитами формируются легче (т.е. при более низких концентрациях агонистов тромбоцитов), быстрее и более стабильны, нежели тромбоциты-нейтрофилы, тромбоциты-лимфоциты [103]. Сиалидазная обработка тромбоцитов приводит к повышению их связывания гомологичными перитонеальными макрофагами, но не влияет на скорость фагоцитоза. Взаимодействие тромбоцитов и макрофагов опосредуется галактозоспецифическим рецептором на поверхности макрофагов [104].

Инфекционно-индуцированный тромбоцитоз – клинически значимое осложнение туберкулеза, сопровождающееся нарушением иммунитета. Ингибирование тромбоцитов аспирином или лечение ингибиторами тромбоцитоспецифического рецептора – гликопротеина IIb/IIIa приводит к снижению тромбоцитарно-макрофагальных взаимодействий и восстановлению макрофагально-опосредованного иммунитета к микробактериальной инфекции [105].

При взаимодействии с активированными тромбоцитами через PSGL-1/P-селектин, а также при связывании продуктов активированных тромбоцитов [RANTES, IL-1 β и PAF) в моноцитах индуцируются NF- κ B-зависимые воспалительные гены [106]. Связывание PSGL-1 приводит к активации MAP-киназного пути и mTOR-пути [106]. Сигнал, запускаемый в моноцитах при контактном взаимодействии с тромбоцитами и связывании эндогенного IL-1, индуцирует экспрессию циклооксигеназы 2 и образование зависимого от нее простагландина E2 [106]. Последний, в свою очередь, снижает активность тромбоцитов [107, 108].

При контакте с тромбоцитами моноциты приобретают воспалительный фенотип и повышают аффинность адгезии к эндотелию [109, 110]. Тромбоциты же захватываются моноцитами и макрофагами, что вызывает увеличение выхода цитокинов из моноцитов [111]. Таким образом, активированные тромбоциты влияют на выживаемость и дифференцировку моноцитов, после чего комплексы моноцитов с активированными тромбоцитами распадаются [112].

Тромбоцитарно-макрофагальная коммуникация осуществляется и через ТЭВ, которые после связывания с моноцитом и образования моноцитарно-тромбоцитарного комплекса поглощаются последним в течение 30–60 мин [109]. Таким образом ТЭВ способны доставлять, в частности хемокин RANTES (CCL5), моноцитам и эндотелиальным клеткам, способствуя привлечению моноцитов в субэндотелий [113].

CCL5 является одним из наиболее важных хемотактантов моноцитов, высвобождаемых тромбоцитами после травмы. CCL5 взаимодействует с поверхностью эндотелия в присутствии цитокина IL-1 β и действует как связанный с клетками сигнал для адгезии моноцитов и их миграции через сосудистый эндотелий. IL-1 β также высвобождается из тромбоцитов [5].

RANTES также секретируется эндотелиальными клетками под влиянием INF γ и фактора некроза опухоли TNF α [114]. TGF β не только стимулирует активацию макрофагов M2c, но и сам подтип M2c является важным источником TGF β , который способствует многим аспектам заживления ран: воспалению, хемотаксису, уменьшению раны, ангиогенезу и отложению ECM [3].

Воздействие активированных тромбоцитов с моноцитами вызывает усиление экспрессии ими тканевого фактора, связывание с фактором коагуляции X^a и фибриногеном. Образующийся тромбин вызывает не только агрегацию и активацию тромбоцитов, но и активацию моноцитов, направляя их к усилению адгезии и продукции хемокинов CCL2, RANTES

[115, 116]. Связывание тромбоцитарного цитокина CXCL13 с рецептором CXCR5 на моноцитах приводит к ингибированию продукции TNF α и IL-6 [117].

Тромбоциты выбрасывают микрочастицы не только при активации, но и при старении в результате апоптозоподобного процесса (апоптоз-индуцированные микрочастицы тромбоцитов). При продолжительной инкубации с моноцитами они способствуют дифференцировке клеток, но подавляют их пролиферацию. Анализ мембранных рецепторов моноцитов демонстрирует повышенные уровни экспрессии CD11b (интегрин α Mb2), CD14 и CD31 (молекула адгезии тромбоцитарных эндотелиальных клеток 1), а также хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR4, но не CCR2, а значит апоптоз-индуцированные микрочастицы тромбоцитов поляризуют клетки в направлении резидентных M2. Клетки, обработанные апоптоз-индуцированными микрочастицами тромбоцитов, активно потребляют окисленный липопротеин низкой плотности и высвобождают матриксные металлопротеиназы и перекись водорода. Еще одним подтверждением дифференцировки в направлении резидентных профессиональных фагоцитов служит то, что частицы стимулируют экспрессию рецепторов липопротеидов низкой плотности, CD36 и CD68, а также выработку моноцитами провоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов [118].

Таким образом, не вызывает сомнения, что в процессах репаративной регенерации одно из ведущих мест занимают тромбоциты, принимающие участие в ее регуляции на всех этапах процесса восстановления структуры поврежденной ткани. Расшифровка же конкретных механизмов их репаративной функции позволит разработать новые эффективные методы целенаправленного влияния на заживление ран.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Буторина Е.В. Тромбоцитопоз. М.: ОАО «Издательство Медицина», 2007: 272.
2. Simpson D.M., Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair: a study with antineutrophil serum. *The Journal of Clinical Investigation*. 1972; 51 (8): 2009–2023. DOI: 10.1172/JCI107007.
3. Delavary B.M., van der Veer W.M., van Egmond M., Nissen F.B. Beelen R.H.J. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*. 2011; 216 (7): 753–762. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.01.001.
4. Martin P., Leibovich S.J. Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology*. 2005; 15 (11): 599–607. DOI: 10.1016/j.tcb.2005.09.002.

5. Nurden A. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.* 2011; 105 (1): 13–33. DOI: 10.1160/THS10-11-0720.
6. Thushara R.M., Hemshekhar M., Basappa Kemparaju K., Rangappa K.S., Girish K.S. Biologicals, platelet apoptosis and human diseases: An outlook. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2015; 93 (3): 149–158. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.11.002.
7. Ma L., Elliott S.N., Cirino G., Buret A., Ignarro L.J., Wallace J.L. Platelets modulate gastric ulcer healing: Role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *PNAS.* 2001; 98 (11): 6470–6475. DOI: 10.1073/pnas.111150798.
8. Su C.Y., Kuo Y.P., Nieh H.L., Tseng Y.H., Burnouf T. Quantitative assessment of the kinetics of growth factors release from platelet gel. *Transfusion.* 2008; 48 (11): 2414. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01862.x.
9. Peterson J.E., Zurakowski D., Italiano J.E., Michel L.V., Fox L., Klement G.L., Folkman J. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (7): 487. DOI: 10.1002/ajh.21732.
10. Kuffler D.P. Platelet-rich plasma promotes axon regeneration, wound healing and pain reduction: Fact or fiction. *Mol. Neurobiol.* 2015; 52 (2): 990–1014. DOI: 10.1007/s12035-015-9251-x.
11. Kakudo N., Morimoto N., Kushida S., Ogawa T., Kusumoto K. Platelet-rich plasma releasate promotes angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Med. Mol. Morphol.* 2014; 47 (2): 83–89. DOI: 10.1007/s00795-013-0045-9.
12. Lacci K.M., Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J. Biol. Med.* 2010; 83 (1): 1–9.
13. Flaumenhaft R., Sharda A. Platelet secretion. Platelets. Academic Press, 2019: 349–370. DOI: 10.1016/B978-0-12-813456-6.00019-9.
14. Meyer J., Lejmi E., Fontana P., Morel P., Gonelle-Gispert C., Bühler L. A focus on the role of platelets in liver regeneration: Do platelet-endothelial cell interactions initiate the regenerative process? *Journal of Hepatology.* 2015; 63 (5): 1263–1271. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.002.
15. Rainys D., Samulėnas G., Kievišas M., Pilipaitytė L., Rimdeika R. Platelet biology and the rationale of PRP therapy in chronic wounds. *Eur. J. Plast. Surg.* 2017; 40 (2): 87–96. DOI: 10.1007/s00238-017-1279-x.
16. Flaumenhaft R. Platelet secretion. In: Platelets; Michelson A.D. (ed.); 3rd ed. Academic Press. Oxford, 2013: 343–366. DOI: 10.1016/B978-0-12-813456-6.00019-9.
17. Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: rantes' constituents, secretion and functions. *Platelets.* 2001; 12 (5): 261–273. DOI: 10.1080/09537100120068170.
18. Cheng Y., Austin S.C., Rocca B., Beverly H., Koller B.H., Coffman T.M., Grosser T., Lawson J.A., Fitz Gerald G.A. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science.* 2002; 296 (5567): 539–554. DOI: 10.1126/science.1068711.
19. Zhang O., Peyruchaud O., French K.J., Magnusson M.K., Mosher D.F. Sphingosine 1-phosphate stimulates fibronectin matrix assembly through a rho-dependent signal pathway. *Blood.* 1999; 93 (9): 2984–2990.
20. Weyrich A.S., Prescott S.M., Zimmerman G.A. Platelets, endothelial cells, inflammatory chemokines, and restenosis: complex signaling in the vascular play book. *Circulation.* 2002; 106 (12): 1433–1435. DOI: 10.1161/01.cir.0000033634.60453.22.
21. Stellos K., Langer H., Daub K., Schoenberger T., Gauss A., Geisler T., Bigalke B., Mueller I., Schumm M., Schaefer I., Seizer P., Kraemer B.F., Siegel-Axel D., May A.E., Lindemann S., Gawaz M. Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 regulates adhesion and promotes differentiation of human CD34⁺ cells to endothelial progenitor cells. *Home Circulation.* 2008; 117 (2): 206–215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714691.
22. Stellos K., Kopf S., Paul A., Marquardt J., Gawaz M., Huard J., Langer H. Platelets in regeneration. *Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers.* 2010; 36 (02): 175–184. DOI: 10.1055/s-0030-1251502.
23. Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (2): 95–112. DOI: 10.1038/s41577-019-0215-7.
24. Petersen F., Brandt E. Platelet-derived chemokines in vascular biology. *Thromb. Haemost.* 2007; 97 (5): 704–713. DOI: 10.1160/th07-01-0066.
25. Stellos K., Sebastian Kopf S., Paul A., Marquardt J.U., Gawaz M., Huard J., Langer H.F. Platelets in regeneration. *Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers.* 2010; 36 (02): 175–184. DOI: 10.1055/s-0030-1251502.
26. Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M.T. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008; 453 (7193): 314–321. DOI: 10.1038/nature07039.
27. Crowley S.T., Dempsey E.C., Horwitz K.B., Horwitz L.D. Platelet-induced vascular smooth muscle cell proliferation is modulated by the growth amplification factors serotonin and adenosine diphosphate. *Circulation.* 1994; 90 (4): 1908–1918. DOI: 10.1161/01.cir.90.4.1908.
28. Langer H.F., Stellos K., Steingen C. et al. Platelet derived bFGF mediates vascular integrative mechanisms of mesenchymal stem cells *in vitro*. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009; 47 (2): 315–325. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.03.011.
29. Denis J.F., Sader F., Gatien S., Villiard E., Anie Philip A., Roy S.. Activation of Smad2 but not Smad3 is required to mediate TGF- β signaling during axolotl limb regeneration. *Development.* 2016; 143 (19): 3481–3490. DOI: 10.1242/dev.131466.
30. Blavie L., Lazaryev A., Groffen J., Heisterkamp N., DeClerck Y.A., Kaartinen V. TGF- β 3-induced palatogenesis requires matrix metalloproteinases. *Molecular Biology of the Cell.* 2001; 12 (5): 1457–1466. DOI: 10.1091/mbc.12.5.1457.
31. Overall C.M., Wrana J.L., Sodek J. Transcriptional and post-transcriptional regulation of 72-kDa gelatinase - type IV collagenase by transforming growth factor-beta 1 in human fibroblasts comparisons with collagenase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase gene expression. *J. Biol. Chem.* 1991; 266 (21): 14064–14071.
32. Chen Y., Zhang W., Geng N., Tian K., Windsor L.J. MMPs, TIMP-2, and TGF- β 1 in the cancerization of oral lichen planus. *Head Neck.* 2008; 30 (9): 1237–1245. DOI: 10.1002/hed.20869
33. De Boer H.C., Verseyden C., Ulfman L.H., Zwaginga J.J., Bot I., Biessen E.A., Rabelink T.J., van Zonneveld A.J. Fibrin

- and activated platelets cooperatively guide stem cells to a vascular injury and promote differentiation towards an endothelial cell phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (7): 1653–1659. DOI: 10.1161/01.ATV.0000222982.55731.f1.
34. Zerneck A., Schober A., Bot I., von Hundelshausen P., Liehn E.A., Möpps B., Mericskay M., Gierschik P., Biessen E.A., Weber C. SDF-1alpha/ CXCR4 axis is instrumental in neointimal hyperplasia and recruitment of smooth muscle progenitor cells. *Circ. Res.* 2005; 96 (7): 784–791. DOI: 10.1161/01.RES.0000162100.52009.38.
 35. Lev E.I., Estrov Z., Aboufatova K., Harris D., Granada J.F., Alviar C., Kleiman N.S., Dong J.F. Potential role of activated platelets in homing of human endothelial progenitor cells to sub-endothelial matrix. *Thromb. Haemost.* 2006; 96 (4): 498–504.
 36. Askari A.T., Unzek S., Popovic Z.B., Goldman C.K., Forudi F., Kiedrowski M., Rovner A., Ellis S.G., Thomas J.D., Di Corleto P.E., Topol E.J., Penn, M.S. Effect of stromal-cell-derived factor-1 on stem cell homing and tissue regeneration in ischemic cardiomyopathy. *Lancet.* 2003; 362 (9385): 697–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14232-8.
 37. Li Y., Yu X.Y., Lin S.G., Li X.H., 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: 10.1016/j.bbrc.2007.03.049.
 38. Loyer X., Vion A.C., Tedgui A., Boulanger C.M. Microvesicles as cell–cell messengers in cardiovascular diseases. *Circulation Research.* 2014; 114 (2): 345–353. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300858.
 39. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles and friends. *J. Cell Biol.* 2013; 200 (4): 373–383. DOI: 10.1083/jcb.201211138.
 40. Forlow S.B., McEver R.P., Nollert M.U. Leukocyte-leukocyte interactions mediated by platelet microparticles under flow. *Blood.* 2000; 95 (4): 1317–1323. DOI: 10.1182/blood.V95.4.1317.004k30_1317_1323.
 41. Gawaz M., Vogel S. Platelets in tissue repair: control of apoptosis and interactions with regenerative cells. *Blood.* 2013; 122 (15): 2550–2554. DOI: 10.1182/krv-2013-05-468694.
 42. Ahmad R., Menezes J., Knafo L., Ahmad A. Activated human platelets express Fas-L and induce apoptosis in Fas-positive tumor cells. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 69 (1): 123–128.
 43. André P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K., Phillips D.R. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002; 106 (8): 896–899. DOI: 10.1161/01.cir.0000028962.04520.01.
 44. Crist S.A., Elzey B.D., Ludwig A.T., Griffith T.S., Staack J.B., Lentz S.R., Ratliff T.L. Expression of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in megakaryocytes and platelets. *Exp. Hematol.* 2004; 32 (11): 1073–1081. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.07.022.
 45. Meyer T., Amaya M., Desai H., Robles-Carrillo L., Hatfield M., Francis J.L., Amirkhosravi A. Human platelets contain and release TWEAK. *Platelets.* 2010; 21 (7): 571–574. DOI: 10.3109/09537104.2010.512403.
 46. Otterdal K., Smith C., Oie E., Pedersen T.M., Yndestad A., Stang E., Endresen K., Solum N.O., Aukrust P., Damås J.K. Platelet-derived LIGHT induces inflammatory responses in endothelial cells and monocytes. *Blood.* 2006; 108 (3): 928–935. DOI: 10.1182/krv-2005-09-010629.
 47. Nakamura T., Teramoto H., Ichihara A. Purification and characterization of a growth factor from rat platelets for mature parenchymal hepatocytes in primary cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986; 83 (17): 6489–6493. DOI: 10.1073/pnas.83.17.6489.
 48. Pakala R., Willerson J.T., Benedict C.R. Mitogenic effect of serotonin on vascular endothelial cells. *Circulation.* 1994; 90 (4): 1919–1926. DOI: 10.1161/01.cir.90.4.1919.
 49. Hisano N., Yatomi Y., Satoh K., Akimoto S., Mitsumata M., Fujino M.A., Ozaki Y. Induction and suppression of endothelial cell apoptosis by sphingolipids: a possible *in vitro* model for cell-cell interactions between platelets and endothelial cells. *Blood.* 1999; 93 (12): 4293–4299.
 50. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Ткаченко А.Е., Дугина Е.А. Структурный гомеостаз. М.: Комментарий, 2019: 200.
 51. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009; 23 (4): 177–189. DOI: 10.1016/j.blre.2009.04.001.
 52. Langer H.F., Gawaz M. Platelets in regenerative medicine. *Basic Res. Cardiol.* 2008; 103 (4): 299–307. DOI: 10.1007/s00395-008-0721-4.
 53. Maloney J.P., Silliman C.C., Ambruso D.R., Wang J., Tuder R.M., Voelkel N.F. In vitro release of vascular endothelial growth factor during platelet aggregation. *Am. J. Physiol.* 1998; 275 (3 Pt 2): 1054–1061. DOI: 10.1152/ajpheart.1998.275.3.H1054.
 54. Kobayashi T., Hamano K., Li T.S., Nishida M., Ikenaga S., Hirata K., Zempo N., Esato K. Angiogenesis induced by the injection of peripheral leukocytes and platelets. *J. Surg. Res.* 2002; 103 (2): 279–286. DOI: 10.1006/jsr.2001.6309.
 55. Kisucka J., Butterfield C.E., Duda D.G., Eichenberger S.C., Saffaripour S., Ware J., Ruggeri Z.M., Jain R.K., Folkman J., Wagner D.D. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (4): 855–860. DOI: 10.1073/pnas.0510412103.
 56. Rhee J.S., Black M., Schubert U., Fischer S., Morgenstern E., Hammes H.P., Preissner K.T. The functional role of blood platelet components in angiogenesis. *Thromb. Haemost.* 2004; 92 (2): 394–402. DOI: 10.1160/TH03-04-0213.
 57. Martínez C.E., Smith P.C., Alvarado V.A.P. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Front. Physiol.* 2015; 6: 290. DOI: 10.3389/fphys.2015.00290.
 58. Banks R.E., Forbes M.A., Kinsey S.E., Stanley A., Ingham E., Walters C., Selby P.J. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: significance for VEGF measurements and cancer biology. *Br. J. Cancer.* 1998; 77 (6): 956–964. DOI: 10.1038/bjc.1998.158.
 59. Wartiovaara U., Salven P., Mikkola H., Lassila R., Kaukonen J., Joukov V., Orpana A., Ristimäki A., Heikinheimo M., Joensuu H., Alitalo K., Palotie A. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation. *Thromb. Haemost.* 1998; 80 (1): 171–175.
 60. Verheul H.M., Hoekman K., Luyckx-de Bakker S., Eekman C.A., Folman C.C., Broxterman H.J., Pinedo H.M. Platelet: trans-

- porter of vascular endothelial growth factor. *Clin. Cancer Res.* 1997; 3(12 Pt 1): 2187–2190.
61. 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.
 62. Italiano J.E., Richardson J.L., Patel-Hett S., Battinelli E., Zaslavsky A., Short S., Ryeom S., Folkman J., Klement G.L. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood.* 2008; 111 (3): 1227–1233. DOI: 10.1182/blood-2007-09-113837.
 63. Klement G.L., Yip T.T., Cassiola F, Kikuchi L., Cervi D., Podust V., Italiano J.E., Wheatley E., Abou-Slaybi A., Bender E., Almog N., Kieran M.W., Folkman J. Platelets actively sequester angiogenesis regulators. *Blood.* 2009; 113 (12): 2835–2842. DOI: 10.1182/blood-2008-06-159541.
 64. Jurasz P., Alonso D., Castro-Blanco S., Murad F., Radoski M.W. Generation and role of angiostatin in human platelets. *Blood.* 2003; 102 (9): 3217–3223. DOI: 10.1182/кровь-2003-02-0378.
 65. 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): 277–285. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81848-6.
 66. 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.
 67. 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): 5026–5030. DOI: 10.1073/pnas.88.11.5026.
 68. 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): 3277–3791. DOI: 10.1172/JCI29314.
 69. Pipili-Synetos E., Papadimitriou E., Maragoudakis M.E. Evidence that platelets promote tube formation by endothelial cells on matrigel. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 125 (6): 1252–1257. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702191.
 70. Brill A., Dashevsky O., Rivo J., Gozal Y., Varon D. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic revascularization. *Cardiovasc Res.* 2005; 67 (1): 30–38. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.04.007.
 71. Lamalice L., Le Boeuf F., Huot J. Endothelial cell migration during angiogenesis. *Circ. Res.* 2007; 100 (6): 782–794. DOI: 10.1161/01.RES.0000259593.07661.1 e.
 72. Van Weel V., van Tongeren R.B., van Hinsbergh V.W., van Bockel J.H., Quax P.H. Vascular growth in ischemic limbs: a review of mechanisms and possible therapeutic stimulation. *Ann. Vasc. Surg.* 2008; 22 (4): 582–597. DOI: 10.1016/j.avsg.2008.02.017.
 73. Ткачук В.А., Плеханова О.С., Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В. Роль мультидоменной структуры урокиназы в регуляции роста и ремоделирования сосудов. *Укр. биохим. журн.* 2013; 85 (6): 18–45.
 74. Духинова М.С., Пономарев Е.Д. Роль тромбоцитов в нейровоспалительных заболеваниях. Обзор. *Вестн. Моск. ун-та.* 2018; 73 (3): 125–131.
 75. 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.
 76. Farrag T.Y., Lehar M., Verhaegen P., Carson K.A., Byrne P.J. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. *Laryngoscope.* 2007; 117 (1): 157. DOI: 10.1097/01.mlg.0000249726.98801.77.
 77. Sariguney Y., Yavuzer R., Elmas C., Yenicesu I., Bolay H., Atabay K. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *J. Reconstr. Microsurg.* 2008; 24 (3): 159. DOI: 10.1055/s-2008-1076752.
 78. Piskin A., Kaplan S., Aktas A., Ayyildiz M., Raimondo S., Alic T. et al. Platelet gel does not improve peripheral nerve regeneration: an electrophysiological, stereological, and electron microscopic study. *Microsurgery.* 2009; 29 (2): 144–153. DOI: 10.1002/micr.20599.
 79. Kaplan S., Piskin A., Ayyildiz M., Aktas A., Koksall B., Ulkay M.B. et al. The effect of melatonin and platelet gel on sciatic nerve repair: an electrophysiological and stereological study. *Microsurgery.* 2011; 31 (4): 306. DOI: 10.1002/micr.20876.
 80. Dagum A.B. Peripheral nerve regeneration, repair, and grafting. *J. Hand. Ther.* 1998; 11 (2): 111–117. DOI: 10.1016/s0894-1130(98)80007-0.
 81. Galla T.J., Vedecnik S.V., Halbgewachs J., Steinmann S., Friedrich C., Stark G.B. Fibrin/Schwann cell matrix in poly-epsilon-caprolactone conduits enhances guided nerve regeneration. *Int. J. Artif. Organs.* 2004; 27 (2): 127–136. DOI: 10.1177/039139880402700208.
 82. Povlsen B. A new fibrin seal in primary repair of peripheral nerves. *J. Hand. Surg. (Br.).* 1994; 19 (1): 43–47. DOI: 10.1016/0266-7681(94)90048-5.
 83. Gao C., Ma S., Ji Y., Wang J.E., Li J. Sciatic nerve regeneration in rats stimulated by fibrin glue containing nerve growth factor: an experimental study. *Injury.* 2008; 39 (12): 1414–1420. DOI: 10.1016/j.injury.2008.05.010.
 84. Johnson P.J., Tatar A., Shiu A., Sakiyama-Elbert S.E. Controlled release of neurotrophin-3 and platelet-derived growth factor from fibrin scaffolds containing neural progenitor cells enhances survival and differentiation into neurons in a subacute model of SCI. *Cell Transplant.* 2010; 19 (1): 89–101. DOI: 10.3727/096368909X477273.
 85. Willerth S.M., Rader A., Sakiyama-Elbert S.E. The effect of controlled growth factor delivery on embryonic stem cell differentiation inside fibrin scaffolds. *Stem. Cell. Res.* 2008; 1 (3): 205–218. DOI: 10.1016/j.scr.2008.05.006.
 86. Wood M.D., Moore A.M., Hunter D.A., Tuffaha S., Borschel G.H., Mackinnon S.E. et al. Affinity-based release of glial-derived neurotrophic factor from fibrin matrices enhances sciatic nerve regeneration. *Acta Biomater.* 2009; 5 (4): 959–968. DOI: 10.1016/j.actbio.2008.11.008.
 87. Cho H.H., Jang S., Lee S.C., Jeong H.S., Park J.S., Han J.Y. et al. Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and

- platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *Laryngoscope*. 2010; 120 (5): 907–913. DOI: 10.1002/lary.20860.
88. Lichtenfels M., Colome L., Sebben A.D., Braga-Silva J. Effect of platelet rich plasma and platelet rich fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery*. 2013; 33 (5): 383–390. DOI: 10.1002/micr.22105.
89. Elgazzar R.F., Mutabagani M.A., Abdelaal S.E., Sadakah A.A. Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats. *Int. J. Oral. Maxillofac Surg*. 2008; 37 (8): 748–755. DOI: 10.1016/j.ijom.2008.05.010.
90. Emel E., Ergun S.S., Kotan D., Gursoy E.B., Parman Y., Zengin A. et al. Effects of insulin-like growth factor I and platelet-rich plasma on sciatic nerve crush injury in a rat model. *J. Neurosurg*. 2011; 114 (2): 522–528. DOI: 10.3171/2010.9.JNS091928.
91. Ding X.G., Li S.W., Zheng X.M., Hu L.Q., Hu W.L., Luo Y. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian. J. Androl*. 2009; 11 (2): 215–221. DOI: 10.1038/aja.2008.37.
92. Godwin J.W., Pinto A.R., Rosenthal N.A. Macrophages are required for adult salamander limb regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110 (23): 9415–9420. DOI: 10.1073/pnas.1300290110.
93. Lehenkari P.P., Kellinsalmi M., Näpänkangas J.P., Ylitalo K.V., Mönkkönen J., Rogers, M.J., Azhayeve A., Väänänen H.K., Hassinen I.E. Further insight into mechanism of action of clonidine: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Molecular Pharmacology*. 2002; 61 (5): 1255–1262. DOI: 10.1124/mol.61.5.1255.
94. Frantz S., Hofmann U., Fraccarollo D., Schäfer A., Krane-puhl S., Hagedorn I., Nieswandt B., Nahrendorf M., Wagner H., Bayer B., Pachel C., Schön M., Kneitz S., Bobinger T., Weidemann F., Ertl G., Bauersachs J. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction. *The FASEB Journal*. 2013; 27 (3): 871–881. DOI: 10.1096/fj.12-214049.
95. Van Amerongen M.J., Harmsen M.C., Rooijen N., Petersen A.H., van Luyn M.J.A. Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice. *The American Journal of Pathology*. 2007; 170 (3): 818–829. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060547.
96. Goren I., Allmann N., Yogev N., Schürmann C., Linke A., Holdene M., Waisman A., Pfeilschifter J., Frank S. A transgenic mouse model of inducible macrophage depletion: effects of diphtheria toxin-driven lysozyme M-specific cell lineage ablation on wound inflammatory, angiogenic, and contractive processes. *The American Journal of Pathology*. 2009; 175 (1): 132–147. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081002.
97. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front. Biosci*. 2008; 13: 453–461. DOI: 10.2741/2692.
98. Gensel J.C., Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury. *Brain Research*. 2015; 1619: 1–11. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.12.045.
99. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013; 496 (7446): 445–455. DOI: 10.1038/nature12034.
100. Nickaen N., Ghaisari J., Heiner M., Moein S., Ghaisari Y. Agent-based modeling and bifurcation analysis reveal mechanisms of macrophage polarization and phenotype pattern distribution. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 12764. DOI: 10.1038/s41598-019-48865-z.
101. Daley J.M., Brancato S.K., Thomay A.A., Reichner J.S., Albina J.E. The phenotype of murine wound macrophages. *J. Leukoc. Biol*. 2010; 87 (1): 59–67. DOI: 10.1189/jlb.0409236.
102. Pawelski H., Lang D., Reuter S. Interactions of monocytes and platelets: implication for life. *Frontiers in Bioscience*. 2014; 6: 75–91. DOI: 10.2741/s416.
103. Mei J., Liu Y., Dai N., Favara M., Greene T., Jeyaseelan S., Poncz M., Lee J.S., Worthen G.S. CXCL5 regulates chemokine scavenging and pulmonary host defense to bacterial infection. *Immunity*. 2010; 33 (1): 106–117. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.07.009.
104. Kluge A., Reuter G., Lee H., Ruch-Heeger B., Schauer R. Interaction of rat peritoneal macrophages with homologous sialidase-treated thrombocytes in vitro: biochemical and morphological studies. Detection of N-(O-acetyl) glycolylneuraminic acid. *European Journal of Cell Biology*. 1992; 59 (1): 12–20.
105. Hortle E., Johnson K.E., Johansen M.D., Nguyen T., Shavit J.A., Britton W.J., Tobin D.M., Stefan H., Oehlers S.H. Thrombocyte inhibition restores protective immunity to mycobacterial infection in Zebrafish. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019; 220 (3): 524–534. DOI: 10.1093/infdis/jiz110.
106. Dixon D.A., Tolley N.D., Bemis-Standoli K., Martinez M.L., Weyrich A.S., Morrow J.D., Prescott S.M., Zimmerman G.A. Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling. *J. Clin. Invest*. 2006; 116 (10): 2727–2738. DOI: 10.1172/JCI27209.
107. Boehlen F., Clemetson K.J. Platelet chemokines and their receptors: what is their relevance to platelet storage and transfusion practice? *Transfus. Med*. 2001; 11 (6): 403–417. DOI: 10.1046/j.1365-3148.2001.00340.x.
108. Petrucci G., de Cristofaro R., Rutella S., Ranelletti F.O., Pocaterra D., Lancellotti S., Habib A., Patrono C., Rocca B. Prostaglandin E2 differentially modulates human platelet function through the prostanoid EP2 and EP3 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011; 336 (2): 391–402. DOI: 10.1124/jpet.110.174821.
109. Passacuale G., Vamadevan P., Pereira L., Hamid C., Corrigan V., Ferro A. Monocyte-platelet interaction induces a pro-inflammatory phenotype in circulating monocytes. *PLoS One*. 2011; 6 (10): 25595. DOI: 10.1371/journal.pone.0025595.
110. Stephen J., Emerson B., Fox K.A., Dransfield I. The uncoupling of monocyte-platelet interactions from the induction of proinflammatory signaling in monocytes. *J. Immunol*. 2013; 191 (11): 5677–5683. DOI: 10.4049/jimmunol.1301250.
111. Scull C.M., Hays W.D., Fischer T.H. Macrophage pro-inflammatory cytokine secretion is enhanced following interaction with autologous platelets. *J. Inflamm. (Lond)*. 2010; 7: 53–58. DOI: 10.1186/1476-9255-7-53.

112. Vieira-de-Abreu A., Campbell R.A., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin. Immunopathol.* 2012; 34 (1): 5–30. DOI: 10.1007/s00281-011-0286-4.
113. Mause S.F., von Hundelshausen P., Zernecke A., Koenen R.R., Weber C. Platelet microparticles: a transcellular delivery system for RANTES promoting monocyte recruitment on endothelium. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005; 25 (7): 1512–1518. DOI: 10.1161/01.ATV.0000170133.43608.37.
114. Marfaing-Koka A., Maravic M., Humbert M., Galanaud P., Emllie D. Contrasting effects of IL-4, IL-10 and corticosteroids on RANTES production by human monocytes. *International Immunology.* 1996; 8 (10): 1587–1594. DOI: 10.1093/intimm/8.10.1587.
115. Corken A., Russell S., Dent J., Post S.R., Ware J. Platelet glycoprotein Ib-IX as a regulator of systemic inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (5): 996–1001. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.303113.
116. Langer H.F., Daub K., Braun G., Schönberger T., May A.E., Schaller M., Stein G.M., Stellos K., Buelmann A., Siegel-Axel D., Wendel H.P., Aebert H., Roecken M., Seizer P., Santoso S., Wesselborg S., Brossart P., Gawaz M. Platelets recruit human dendritic cells via Mac-1/JAM-C interaction and modulate dendritic cell function *in vitro*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27 (6): 1463–1470. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.141515.
117. Hagihara M., Higuchi A., Tamura N., Ueda Y., Hirabayashi K., Ikeda Y., Kato S., Sakamoto S., Hotta T., Handa S., Goto S. Platelets, after exposure to a high shear stress, induce IL-10-producing, mature dendritic cells *in vitro*. *J. Immunol.* 2004; 172 (9): 5297–5303. DOI: 10.4049/jimmunol.172.9.5297.
118. Vasina E., Cauwenberghs S., Feijge M., Heemskerk J., Weber C., Koenen R. Microparticles from apoptotic platelets promote dendritic macrophage differentiation. *Cell Death Dis.* 2011; 2 (9): 211. DOI: 10.1038/cddis.2011.94.

Сведения об авторе

Юшков Борис Германович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, зав. лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии, ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург.

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

Поступила в редакцию 03.07.2020

Подписана в печать 28.12.2020