УДК 591.169.2 © В. Г. Шестакова, 2018 https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-3-117-124

# **Стимулированный ангиогенез и его роль** в репаративной регенерации кожи

## В. Г. Шестакова

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

В обзоре обобщены, проанализированы и систематизированы данные литературы о влиянии развития микроциркуляторного русла в зоне повреждения кожных покровов на характер репарации при спонтанном заживлении ран, а также в условиях воздействия различных химических, физических и биологических факторов. Показано, что микроокружение, ведущее значение в котором принадлежит микрососудам, контролирует динамику восстановительного процесса и имеет прямое отношение к формообразованию регенерата.

Ключевые слова: ангиогенез, микроциркуляторное русло, капилляры, регенерация, заживление ран кожи.

© V. G. Shestakova, 2018

Tver State Medical University, Tver, Russia

Stimulated Angiogenesis and its Role in Reparative Skin Regeneration

The review summarizes, analyzes and systematizes the literature on the effect of the development of the microcirculatory bed in the area of skin damage on the nature of repair with spontaneous wound healing, and also under the influence of various physical, chemical and biological factors. It is shown that the microenvironment, the leading role in which belongs to microvessels, controls the dynamics of the recovery process and has a direct relationship to the formation of regenerate.

Key words: angiogenesis, microcirculatory bed, capillaries, regeneration, healing of skin wounds.

Рост и образование новых сосудов находятся под контролем системы нейроэндокринной регуляции. Эти процессы активируются некоторыми событиями, например, такими как репарация ран кожи. Новообразование и созревание сосудов представляют собой сложные, генетически детерминированные процессы, требующие взаимосвязанной активации серии рецепторов и лигандов, регулирующих тонкий баланс между множественными стимулирующими и ингибирующими сигналами.

Экспериментально регистрируемый ангиогенез начинается с выхода эндотелиальных клеток из состояния покоя, причем скорость удвоения популяции этих клеток может возрастать почти в 100 раз. Они начинают делиться и образовывать эндотелиальную почку, которая прорывает базальную мембрану и внедряется в подлежащую соединительную ткань. Механизм стимуляции эндотелиальных клеток обеспечивается активацией факторов роста, которые синтезируются самими эндотелиальными клетками, а также компонентами экстрацеллюлярного матрикса. Прекращение действия выше названных факторов возвращает эндотелиальные клетки к состоянию покоя.

Ангиогенез продолжается и в фазе фиброплазии, он оказывается крайне важен для формообразования регенерата, т.к. именно рост новых микрососудов сопровождает продвижение клеток фибробластического ряда в

область раны и обеспечивает их метаболические потребности. В том случае, если ангиогенез неудовлетворителен, миграция фибробластов прекращается и раневое заживление затормаживается [4].

Согласно данным Н. В. Еремина и М. В. Мниховича (2014), материал, заполняющий экстроцеллюлярное пространство между клетками – это матрикс, который клеточные элементы используют для миграции и фиксации. Фагоцитоз фибрина и фрагментов разрушенных клеток осуществляется клетками с отчетливым макрофагальным фенотипом. Помимо клеток, участвующих в реализации воспаления, в этот период репарации можно наблюдать отдельные мигрирующие фибробласты. Все встречающиеся в зоне формирования рубца сосудистые профили, представляют собой как ранее существующие сосуды, в основном венулярного типа, так и капилляры с эндотелием, демонстрирующим активные свойства. Довольно часто в стенках дилятированных сосудов венулярного типа с активными эндотелиальными клетками крупных размеров обнаруживается диапедез эритроцитов через «дефекты». Клетки эндотелия практически всех сосудов микроциркуляторного русла существенно изменяют свой фенотип и проявляют признаки синтетической активности, что заключается в заметном увеличении их объема, преобладании ядерной фракции эухроматина, интенсивном развитии гранулярного эндоплазматического ретикулума и обилии свободных полисомных комплексов по сравнению с клетками в состоянии покоя. Особенно ярко эти трансформации демонстрируются в венулярных микрососудах. Фестончатая поверхность ядер и цитоплазмы может свидетельствовать об увеличении клеточной подвижности. Базальные поверхности клеток эндотелия капилляров и венул становятся извитыми, и внешний сосудистый контур в целом приобретает более неровные очертания. К 8-10-м суткам ситуация изменяется. В области будущего рубца стартует трансформация грануляционной ткани в молодую соединительную; в зоне прилежащей к повреждению - отчетливая картина активной регенерации соединительной ткани. Самыми демонстративными процессами на этом сроке репарации являются новообразование капиллярной сети и интенсивный коллагено- и фибриллогенез. Большая часть клеток фибробластического ряда сохраняет признаки миграционной и синтетической активности. Обращает на себя внимание также широкий ряд клеток моноцитарного происхождения. В популяции этих клеток проявляется отчетливая дифференциация на два фенотипа. Некоторые клетки приобретают вид типичных макрофагов с хорошо развитым гранулярным эндоплазматическим ретикулумом, признаками ядерной активности и неправильными очертаниями. Зачастую макрофаги, тучные клетки и фибробласты образуют отчетливые группы - кластеры. Грануляционная ткань является динамичной и высокоорганизованной системой, имеющей несколько источников происхождения органных структур (таких как кровеносные сосуды) и клеточных дифферонов. Этот факт способствует ее выделению в особую временно существующую органно-тканевую структуру, которая осуществляет регенерацию по заместительному типу. Регуляция процесса развития и трансформации грануляционной ткани обеспечивается за счет местных клеточных, тканевых и общеорганизменных факторов [8].

По мнению ряда авторов, особый интерес вызывает исследование факторов регуляции ангиогенеза, в том числе и VEGF [1]. Первичная стимуляция неоваскуляризации грануляционной ткани осуществляется с помощью сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), известного как основной фактор роста фибробластов (bFGF). Когда в процессе эксперимента VEGF удаляли из зоны повреждения, грануляционная ткань практически полностью отсутствовала. Кроме того, ангиогенез в ране останавливается и нормальная репарация невозможна в том случае, если эндотелиальные поверхностные интегрины (ау и β3) в клетке блокированы специфическими ингибиторами-пептидами, или антителами антиинтегринами. В ходе заживления раны, гра-

нуляционная ткань трансформируется из высоковаскуляризированной ткани богатой клеточными элементами в молодую соединительную ткань относительно аваскулярную с малоклеточным компонентом матрикса коллагена. Существует предположение, что апоптоз является тем механизмом, с помощью которого клетки грануляционной ткани элиминируют из зоны репарации. Исследования показали, что после эпителизации раны все большее и большее количество клеток обнаруживается на разных стадиях апоптоза. Нарушение закономерного течения этого процесса может приводить к образованию хронической, незаживающей раны с большим количеством клеточных элементов или формированию грубой рубцовой ткани. Такая гистологическая картина характерна для обширных ожоговых ран, которые остаются не эпителизированными более 3 недель, и тогда формируется рубцовая контрактура или келлоидный рубец. Миофибробласты, которые претерпевают прогрессивную ДНК фрагментацию, также исчезают после эпителизации раны. Трансформация фибробласта в миофибробласт представляет собой конечный этап дифференцировки, из которого эти клетки далее не могут дифференцироваться. Точные механизмы инициации апоптоза пока еще не установлены. Отмечен тот факт, что при использовании кожного трансплантата для покрытия гранулирующих ран происходит более интенсивная резорбция клеточных элементов. Рассматривая возможные механизмы, обуславливающие это, в первую очередь необходимо отметить взаимодействие факторов роста, например, TNF, TGF-β, TGF-α и PDGF, которые высвобождаются из тромбоцитов, лейкоцитов и моноцитов [3].

По данным I. Pastushenko с соавт. (2015) новообразование сосудов крайне важно для полноценной регенерации. Следовательно, имеет смысл использования разных подходов к активации ангиогенеза, т.е. усиленного роста сосудов в регенерирующей ткани [31].

VEGF наиболее значим с точки зрения естественной регуляции, и было бы логично использовать его [19]. Сверхскрученная плазмида это способ доставки его не просто в ткань (это можно сделать простым введение фактора), а в клетки, которые и будут продуцировать его в достаточно больших количествах. Необходимо предположить какие клетки могут быть наиболее возможными кандидатами для осуществления этого проекта. Скорее всего, это пролиферирующие малодифференцированные клетки, им удобнее встроить плазмиду в геном. Перициты, а точнее их ближайшее потомство, в наибольшей степени отвечают этим требованиям.

Для стимуляции регенерации кожи применяют различные препараты, в том числе природного происхождения. Е. В. Кадилов

с соавт. (1977) установили, что регенерацию кожной раны у крыс можно стимулировать введением тканевого экстракта гетерогенной кожи [9, 20]. При этом происходит ускорение эпителизации ран и активация дермальных элементов. Рубец получается менее выраженным

По данным Е. Е. Ачкасова с соавт. (2013) эффективно для стимулирования ангиогенеза применение лизированной, обогащенной тромбоцитами, аутоплазмы (ОТА), содержащей семь основных факторов роста: PDGF тромбоцитарного фактора роста, TGF трансформирующего фактора роста (α и β), VEGF – фактора роста эндотелия сосудов, EGF фактора роста эпителия Е. И. Амчиславский с соавт. (2003)А. А. Байгильдина (2014) указывают на то, что без неоангиогенеза процесс заживления ран (формирование и регрессия грануляций) невозможен. В их работах обсуждаются следующие этапы ангиогенеза: 1) деградация базальной мембраны, фибрина и экстрацеллюлярного матрикса; 2) миграция эндотелиальных клеток; 3) пролиферация эндотелиальных клеток; 4) новообразование капиллярных трубок и формирование базальной мембраны [2, 4].

Среди факторов роста важное значение имеют трансформирующие факторы роста (ТGF), которые представлены группой многофункциональных молекул, как минимум тремя изоформами, продуцируемыми клетками различного типа в ответ на повреждение и принимающими участие в регуляции пролиферации тканевых клеточных элементов. Активация продукции TGF-J3 приводит к усилению репаративного потенциала кожи, стимулирует эпителизацию раны, экспрессию внеклеточных матричных протеинов и интегринов. Эти события приводят к ускорению формирования грануляционной ткани [13].

По данным Л. А. Хаишевой с соавт. (2014), активация клеточных элементов происходит при связывании индукторов ангиогенеза со специфическими рецепторами на поверхности эндотелиоцитов. Среди факторов, которые стимулируют ангиогенез, более всего изучены сосудистые эндотелиальные факторы роста: эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор сосудистой проницаемости [17].

По мнению О. Н. Селяниной (2006), ускорению формирования грануляционной ткани способствует активин, который относится к семейству трансформирующих факторов роста и является регулятором регенерации кожи [15].

По данным И. В. Майбородина с соавт. (2013) в эксперименте на животных доказано формирование сосудов в грануляциях при подкожной имплантации полигидроксиалканоата с мезенхимальными стволовыми клетками [14].

R. Сао с соавт. (2012) изучали влияние стимулирующих факторов на процесс регенерации раны, и иммуногистохимическим методом было доказано наличие стимуляции факторами роста (VEGF и FGF2) [25].

По данным В. П. Чехонина с соавт. (2012) регуляция ангиогенеза это динамический процесс, представляющий собой последовательность позитивных и негативных сигналов, включающих множество различных факторов микроокружения тканей. Некоторые из них, такие как VEGF, специфичны для эндотелиальных клеток, а другие (основной фактор роста фибробластов - bFGF и металлопротеиназы матрикса) – имеют более широкий диапазон действия. Стимуляция ангиогенеза зависит не только от уровня экспрессии проангиогенных модуляторов, но и от степени экспрессии его ингибиторов. При связывании VEGF с рецептором он активируется, запускается каскал вторичных мессенлжеров, которые, в свою очередь, активируют факторы транскрипции. В результате происходит запуск генетической программы ангиогенеза, который предусматривает синтез и секрецию дополнительных ангиогенных факторов согласно принципу положительной обратной связи [18].

Исследования Д. В. Казенова (2006) показали, что использование рекомбинантных плазмидных ДНК со вставкой гена ангиогенина эффективно при генотерапии заболеваний, связанных с нарушением функций сосудистого русла (диабетические трофические язвы, ожоговые раны, послеоперационные раны, инфаркты, ишемия конечностей, церебральные тромбозы и другие состояния, связанные с нарушением кровообращения). Таким образом, эти данные могут быть использованы в травматологии, хирургии и косметологии. Оригинальные инженерные конструкции, содержащие ген ангиогенина, при введении в организм стимулируют рост кровеносных сосудов, в том числе в тканях с недостаточным кровоснабжением. Д. В. Казенов (2006) отмечает, что ангиогенин это среднемолекулярный пептид, который состоит из 123 аминокислотных остатков, по структуре он похож на человеческий фермент рибонуклеазу. Однако это сходство лишь внешнее, функционального «родства» нет [10]. Ангиогенин стимулирует образование кровеносных сосудов даже при очень малых концентрациях: одна часть на квадриллион [6, 11, 30, 33].

О. Н. Щегловитов с соавт. (2003) указывает на то, что ангиогенин, способен индуцировать в лейкоцитах крови человека продукцию цитокинов ИЛ-1-β, ИЛ-6 и ФНО-α. Было отмечено, что уровень продукции каждого из цитокина зависит от концентрации препарата, в то время как динамика продукции зависит от времени начала индукции. При соче-

танном использовании ангиогенина и фитогемагтлютинина был отмечен аддитивный эффект продукции цитокинов, время проявления которого оказалось различным для каждого цитокина [21].

Еще одним аспектом проблемы ангиогенеза является роль перицитов. По данным Gerhardt (2003), стенки мелких сосудов и капилляров включают слой клеток - перицитов, мезенхимального происхождения. Они представляют собой гетерогенную популяцию клеток, обладающих выраженной способностью к дифференцировке в другие мезенхимальные клетки, такие как остеобласты, гладкомышечные клетки и клетки фибробластического ряда. Источниками перицитов в регенерирующей ране являются растущие сосуды. Полипотентность перицитов вполне доказана, и ангиогенез является единственным источником полипотентных или мультипотентных клеток [5]. Однако родь перицитов в регуляции и обеспечении самого ангиогенеза пока еще изучена не лостаточно.

И. В. Еремин с соавт. (2016) выявили, что при развитии капилляров в регенерирующей ране типична структура почки роста. Щелевидный просвет растущей зоны капилляра ограничен активными крупными эндотелиоцитами синтетического фенотипа. Верхушку почки роста формируют две эндотелиальные клетки с извитой границей лидирующего края. Рядом с ними расположены тела крупных перицитов, чьи отростки простираются в окружающую ткань и опережают лидирующую зону эндотелия. Верхушка почки роста «прикрыта» отростками перицитов в зоне, ориентированной в направлении роста. Перициты могут сохранять локальные адгезионные связи с эндотелиоцитами с помощью тонких отростков, прободающих базальную мембрану. Отростки перицитов на конце почки роста окружены участками базальной пластинки умеренной электронной плотности. Эти события демонстративно проявляются в зоне формирующегося рубца [7].

Ангиогенез не ограничивается только формированием отдельных капилляров, а включает их в систему общей циркуляции и устанавливает связи между сосудами. Формирование этих связей объединяет ряд клеточных событий с участием компонентов стенки капилляра. Во взрослом организме мезенхимальные стволовые клетки могут существовать и как перициты или, в более широком представлении, как периэндотелиальные клетки [5].

Очевидно, что регенерация эпидермиса это не отсроченный процесс, протекающий синхронно и взаимосвязано. G. J. Leiros et al. (2014) изучали структуру тканевой инженерии кожи, стойкость стволовых клеток, регенерацию волос и реакцию приживления трансплантата на голых мышах. In vitro присутст-

вие DPC (dermal papilla cells) индуцировало более регулярный и многослойный стратифицированный эпидермис с более базальными р63-положительными клетками и четкими инвагинациями. Консолидация клеток, содержащая DPC, копирует структуру и развивается в хорошо упорядоченный эпителий. В опыте было показано, что улучшение ремоделирования происходило вследствие быстрого созревания неоваскулярной сети, снижения интенсивности воспаления, что приводило к уменьшению рубцевания и сокращению сроков заживления [28].

I. Pastushenko с соавторами (2015) считают, что на протяжении многих лет были предложены разные модели для объяснения эпидермальной регенерации. Они варьируют от существования одной общей популяции мультипотентных стволовых клеток, до какихлибо кажушихся стволовыми клетками вообше. Однако последние данные дают более полное представление, которое охватывает различные функциональные отделения клеток эпидермиса. Здесь множественные дискретные популяции стволовых клеток с ограниченным потенциалом линии в гомеостатических условиях служат для поддержания определенных пулов в эпидермисе, что обеспечивает беспрецедентный контроль за клеточной миграцией в отдельных участках кожи [31].

Эпидермис является нашей первой защитой от окружающей среды и, как таковой, должен быть чрезвычайно универсальным в своей способности реагировать на изменения. Окончательный ответ на вопрос, какие механизмы поддерживают нормальную компартментализацию по-прежнему остается актуальным. Лучшее понимание того, как микроокружение контролирует динамику стволовых клеток и тканевую компартментализацию будет иметь важное значение для идентификации конкретных факторов, которые определяют идентификацию и поведение клеток. Внутри кожи взаимодействия между дермой и эпидермисом являются интегральными для гомеостаза и правильной экспрессии маркеров стволовых клеток на базальной мембране [23, 29]. Однако сложность этого взаимодействия только начинает проясняться.

Клинические методы исследования микроциркуляции представляют интерес для морфологов и клиницистов на протяжении нескольких последних десятилетий. К таким методам относятся оптические технологии, позволяющие получить информацию о компонентах кожи незаметных для визуального осмотра (оптические характеристики ткани, кровоток и сосудистая структура, ремоделирование коллагена, содержание гемоглобина, характер воспаления, температура и содержание воды), тепловидение, оптическая когерентная томография, ортогональная поляри-

зация спектральные изображения, флуоресцентные изображения, визуализация при помощи допплера, микроскопия, визуализация области пространственных частот, фотоакустическое обнаружение и получение спектральных изображений и др. Известны работы M. Jünger, et al. (1997), G. Hosoda, et al. (1986), C. A. Staton, et al. (2010), Iu. V. Iurova, I. V. Shlyk (2013), О. Н. Ступниковой с соавт. (2007), H. Wang, et al. (2014), O. Goertz, et al. (2014), D. W. Paul, et al. (2015), которые в своих исследованиях уделяют внимание вопросам изучения микроциркуляции тканей при помощи лазерной допплеровской флоуметрии. Удобство метода обусловлено его неинвазивностью, возможностью учета влияния на микроциркуляцию различных факторов, получения информации о кровотоке в реальном времени, возможности проведения мониторинга для анализа процессов в микрососудах [16, 22, 24, 26, 27, 32, 34, 35].

#### Заключение

Анализируя данные литературы можно прийти к выводу о том, что регенерация относится к одному из важнейших механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма в целом, и, в том числе гомеостаза кожи. Процесс регенерации в тканях может протекать на разных уровнях: молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном. Кожа как орган регенерирует преимущественно в виде новообразования клеток, причем процессы регенерации протекают как в норме, так и при повреждении кожи (репаративная регенерация). Регенерация кожи характеризуется общими чертами, характерными для всех активно регенерирующих тканей, однако имеет и свои особенности, которые обусловлены ее гистологической специфичностью, заключающейся в составляющих эпидермиса и дермы. Выраженность репаративных процессов в значительной степени зависит от степени повреждения. Несмотря на то, что в целом, вопрос о механизмах регенерации кожи достаточно детально рассмотрен в литературе, изучение вопросов репаративной регенерации, в частности и ее стимуляции, в том числе и путем воздействия на ангиогенез, требует углубленного исследования с применением современных морфологических методов.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

- 1. *Абаев Ю. К.* Раны и раневая инфекция: справочник хирурга. М.: Медицина; 2006. 427.
- 2. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый кон-

- троль процесса ангиогенеза. Медицинская иммунология. 2003; 5(5-6): 493–506.
- 3. Ачкасов Е. Е., Безуглов Э. Н., Ульянов А. А., Куршев В. В., Репетюк А. Д., Егорова О. Н. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. Биомедицина. 2013; 4: 46–59.
- 4. Байгильдина А.А. Особенности метаболизма и структурно-функционального состояния эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск; 2014. 34.
- 5. Банин В. В. Перициты это стволовые клетки мезенхимального происхождения? Морфология. 2017; 151(3): 58.
- 6. Головнев В. А., Бейсембаев А. А., Акрамов Э. Х. Особенности заживления экспериментальной раны печени у крыс в условиях применения ангиогенина. Морфология. 2005; 128(4): 98–
- 7. Еремин Н. В., Загребин В. Л., Мнихович М. В. Морфология очага повреждения и показатели врожденного иммунитета при экспериментальной термической травме. Морфология. 2016; 149(3): 78–79.
- 8. Еремин Н. В., Мнихович М. В. Ультраструктурная оценка ангиогенеза и клеточного микроокружения в кожной ране под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения. Вестник новых медицинских технологий. 2012; 2: 316— 319.
- Кадилов Е. В. Применение тканевых экстрактов по В.П. Филатову при посттравматической регенерации некоторых органов млекопитающих. Тканевая терапия по В.П. Филатову: сборник материалов конференции. Одесса; 1977: 73-75.
- Казенов Д. В. Сравнительная характеристика регенераторного процесса обширных хирургических ран при применении ангиогенеза и куриозина (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд.мед.наук. Новосибирск; 2006: 23.
- 11. *Камчибеков Ш. Т.* Возможности применения ангиогенина при пластике паховых грыж: автореф. дис. ... канд.мед.наук. Новосибирск; 2005: 21.
- 12. *Кенжекулов К. К.* Новые подходы к лечению гнойных ран. Современная медицина: актуальные вопросы. 2016; 54-55: 114–121.
- Кузин М. И., Шкроб О. С., Кузин Н. М. Хирургические болезни: учебник. ред. М.И. Кузин. 3е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2002. 784.
- 14. Майбородин И. В., Шевела А. И., Матвеева В. А., Дровосеков М. Н., Баранник М. И., Кузнецова И. В. Ангиогенез в грануляционной ткани после имплантации полигидроксиалканоата с мезенхимальными стволовыми клетками. Новости хирургии. 2013; 21(2): 29–36.
- 15. *Селянина О. Н.* Оценка иммунной системы и иммуномодуляции при регенерации кожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2006: 20.
- Ступникова О. Н., Ландышев Ю. С. Метод лазерной допплеровской флоуметрии и его возможности в оценке изменений микроциркуляции суставов при ревматоидном артрите. Сибирский медицинский журнал. 2007; 69(2): 14– 18.

- 17. Хаишева Л. А., Шлык С. В., Хоролец Е. В., Бекетов П. А., Девришбекова З. М., Глова С. Е. Оценка факторов ангиогенеза у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца. Современные проблемы науки и образования. 2014; №6: 1062.
- 18. Чехонин В. П., Шеин С. А., Корчагина А. А., Гурина О. И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 2: 23–34.
- 19. Шестакова В. Г., Баженов Д. В., Банин В. В. Связь васкуляризации регенерата кожи с пролиферативной активностью его клеток. Морфология. 2017; 151(3): 37–40.
- Шутров И. В. Экспериментальное обоснование комплексной стимуляции репаративнорегенеративных процессов при повреждении седалищного нерва: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2017. 23.
- 21. Щегловитова О. Н., Максянина Е. В., Ионова И. И., Рустамьян Ю. Л., Комолова Г. С. Ангиогенин молока коров индуцирует в лейкоцитах крови человека продукцию цитокинов. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2003; 135(2): 182–185.
- 22. *Юрова Ю. В., Шлык И. В.* Современные возможные способы определения готовности гранулирующих ран к свободной аутодермоплатсике у пациентов с термической травмой. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2013: 60—64.
- Brownell I., Guevara E., Bai C. B., Loomis C. A., Joyner A. L. Nerve-derived sonic hedgehog defines a niche for hair follicle stem cells capable of becoming epidermal stem cells. Cell Stem Cell. 2011; 8: 552-565.
- 24. Goertz O., von der Lohe L., Lauer H., Khosrawipour T., Ring A., Daigeler A., Lehnhardt M., Kolbenschlag J. Repetitive extracorporeal shock wave application are superior in inducing angiogenesis after full thickness burn compared to single application. Burns. 2014; 40(7): 1365–1374.
- 25. Hoeben A., Landuyt B., Highley M. S. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev. 2004; 56(4): 549–580.
- 26. *Hosoda G., Holloway G. A., Heimbach D. M.* Laser Doppler flowmetry for the early detection of hypertrophic burn scars. J Burn Care Rehabil. 1986; 7(6): 496–497.
- Jünger M., Zuder D., Steins A., Hahn M., Klyscz T. Treatment of venous ulcers with low frequency pulsed current (Dermapulse): effects on cutaneous microcirculation. J. Hautarzt. 1997; 48(12): 897–903.
- 28. Leirós G.J., Kusinsky A. G., Drago H., Bossi S., Sturla F., Castellanos M. L., Stella I. Y., Balañá M. E. Dermal papilla cells improve the wound healing process and generate hair bud-like structures in grafted skin substitutes using hair follicle stem cells. Stem Cells Transl Med 2014; 3(10): 1209–1219.
- 29. *Liao X. H., Nguyen H.* Epidermal expression of Lgr6 is dependent on nerve endings and Schwann cells. Exp. Dermatol. 2014; 23: 195–198.
- 30. Lyons S. M., Fay M. M., Akiyama Y. RNA biology of angiogenin: Current state and perspectives. RNA Biol. 2017; 14(2): 171–178.
- 31. Pastushenko I., Vermeulen P. B., Van den Eynden G. G., Rutten A., Carapeto F. J., Dirix L. Y., Van Laere S. Mechanisms of tumour vascularization in cutaneous malignant mela-

- noma: clinical implications. B J Dermatol. 2014; 171(2): 220-233.
- 32. Paul D. W., Ghassemi P., Ramella-Roman J. C., Prindeze N. J., Moffatt L. T., Alkhalil A., Shupp J. W. Noninvasive imaging technologies for cutaneous wound assessmen. Wound Repair. Regen. 2015; 23(2): 149–162.
- 33. Pavlov N., Frendo J. L., Guibourdenche J., Degrelle S. A., Evain-Brion D., Badet J. Angiogenin expression during early human placental development; association with blood vessel formation. Biomed. Res. Int. 2014. 781632.
- 34. Staton C. A., Valluru M., Hoh L., Reed M. W., Brown N. J. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 receptor expression in human dermal wound repair and scarring. Br J Dermatol. 2010; 163(5): 920–927.
- 35. Wang H., Shi L., Qin J., Yousefi S., Li Y., Wang R. K. Multimodal optical imaging can reveal changes in microcirculation and tissue oxygenation during skin wound healing. Lasers Surg. Med. 2014; 46(6): 470–478.

### References

- Abaev Yu.K. Rany i ranevaya infektsiya: spravochnik khirurga [Wounds and wound infection: surgeon's guide]. Moscow: Meditsina; 2006. 427 (in Russian).
- Amchislavskii E.I., Sokolov D.I., Starikova E.A., Freidlin I.S. Tsitokinovyi kontrol' protsessa angiogeneza [Cytokine control of angiogenesis]. Meditsinskaya immunologiya. 2003; 5(5-6): 493-506 (in Russian).
- 3. Achkasov E.E., Bezuglov E.N., Ul'yanov A.A., Kurshev V.V., Repetyuk A.D., Egorova O.N. Primenenie autoplazmy, obogashchennoi trombotsitami, v klinicheskoi praktike [Application plateletrich plasma in clinical practice]. Biomedicine. 2013; 4: 46–59 (in Russian).
- 4. Baigil'dina A.A. Osobennosti metabolizma i strukturno-funktsional'nogo sostoyaniya endoteliya pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Features of metabolism and structural and functional state of endothelium in hemorrhagic fever with renal syndrome: Cand.med.sci.diss.abs.]. Novosibirsk; 2014. 34 (in Russian).
- Banin V.V. Peritsity eto stvolovye kletki mezenkhimal'nogo proiskhozhdeniya? [Pericytes – are stem cells of mesenchymal origin?] Morfologiia. 2017; 151(3): 58 (in Russian).
- Golovnev V.A., Beisembaev A.A., Akramov E.Kh. Osobennosti zazhivleniya eksperimental'noi rany pecheni u krys v usloviyakh primeneniya angiogenina [Features of healing of experimental wounds of the liver in rats under the use of angiogenin]. Morfologiia. 2005; 128(4): 98–100 (in Russian).
- r. Eremin N.V., Zagrebin V.L., Mnikhovich M.V. Morfologiya ochaga povrezhdeniya i pokazateli vrozhdennogo immuniteta pri eksperimental'noi termicheskoi travme [The morphology of the lesion focus and the indicators of innate immunity in experimental thermal injury]. Morfologiia. 2016; 149(3): 78–79 (in Russian).
- 8. Eremin N.V., Mnikhovich M.V. Ul'trastrukturnaya otsenka angiogeneza i kletochnogo mikrookruzheniya v kozhnoi rane pod vliyaniem nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya [Morphology of skin

- wounds under the influence of low intensityhelium-neon laser]. Journal of New Medical Technologies. 2012; 2: 316–319 (in Russian).
- Kadilov E.V. Primenenie tkanevykh ekstraktov po V.P. Filatovu pri posttravmaticheskoi regeneratsii nekotorykh organov mlekopitayushchikh [Application of tissue extracts by V.P. Filatov for posttraumatic regeneration of some mammalian organs]. Tkanevaya terapiya po V.P. Filatovu: sbornik materialov konferentsii [Tissue therapy by V.P. Filatov: proceeding of conference]. Odessa; 1977: 73-75 (in Russian).
- 10. Kazenov D.V. Sravnitel'naya kharakteristika regeneratornogo protsessa obshirnykh khirurgicheskikh ran pri primenenii angiogeneza i kuriozina (eksperimental'noe issledovanie): avtoref. dis. ... kand.med.nauk [Comparative characteristics of regenerative process of extensive surgical wounds in the application of angiogenesis and curiosin (experimental study): Cand.med.sci.diss.abs.]. Novosibirsk; 2006: 23 (in Russian).
- 11. Kamchibekov Sh.T. Vozmozhnosti primeneniya angiogenina pri plastike pakhovykh gryzh: avtoref. dis. ... kand.med.nauk [The possibility of using angiogenin in the plastic of inguinal hernias: Cand.med.sci.diss.abs.]. Novosibirsk; 2005: 21 (in Russian).
- 12. Kenzhekulov K.K. Novye podkhody k lecheniyu gnoinykh ran [New approaches to the treatment of purulent wounds]. Modern medicine: topical issues. 2016; 4-5(49): 114–121 (in Russian).
- Kuzin M.I., Shkrob O.S., Kuzin N.M. Khirurgicheskie bolezni: uchebnik. red. M.I. Kuzin. 3-e izd., pererab. i dop. [Surgical diseases: textbook. edited by M. I. Kuzin. 3rd ed., re-developed and additional]. Moscow: Meditsina; 2002. 784 (in Russian).
- 14. Maiborodin I.V., Shevela A.I., Matveeva V.A., Drovosekov M.N., Barannik M.I., Kuznetsova I.V. Angiogenez v granulyatsionnoi tkani posle implantatsii poligidroksialkanoata s mezenkhimal'nymi stvolovymi kletkami [Angiogenesis in granulation tissue after implantation of polyhydroxyalkanoate with mesenchymal stem cells]. Novosti Khirurgii. 2013; 21(2): 29–36 (in Russian).
- 15. Selyanina O.N. Otsenka immunnoi sistemy i immunomodulyatsii pri regeneratsii kozhi: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Evaluation of the immune system and immunomodulation in skin regeneration: Cand.med.sci.diss.abs.]. Chelyabinsk; 2006: 20 (in Russian).
- 16. Stupnikova O.N., Landyshev Yu.S. Metod lazernoi dopplerovskoi floumetrii i ego vozmozhnosti v otsenke izmenenii mikrotsirkulyatsii sustavov pri revmatoidnom artrite [The possibilities of Laser Doppler flowmetry in estimation of joint microcirculation changes in rheumathoid arthritis]. Siberian medical journal. 2007; 69(2): 14–18 (in Russian).
- 17. Khaisheva L.A., Shlyk S.V., Khorolets E.V., Beketov P.A., Devrishbekova Z.M., Glova S.E. Otsenka faktorov angiogeneza u patsientov s raznymi formami ishemicheskoi bolezni serdtsa [Assessment of angiogenic factors at patients with different forms of coronary heart disease]. Modern problems of science and education. 2014; №6: 1062 (in Russian).
- 18. Chekhonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. Rol' VEGF v razvitii neoplasticheskogo

- angiogeneza. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2012; 2: 23–34 (in Russian).
- 19. Shestakova V.G., Bazhenov D.V., Banin V.V. Svyaz' vaskulyarizatsii regenerata kozhi s proliferativnoi aktivnost'yu ego kletok [The association between the vascularization of skin regenerate and the proliferative activity of its cells]. Morfologiia. 2017; 151(3): 37–40 (in Russian).
- 20. Shutrov I.V. Eksperimental'noe obosnovanie kompleksnoi stimulyatsii reparativnoregenerativnykh protsessov pri povrezhdenii sedalishchnogo nerva: avtoref. dis. ... kand. med.
  nauk [Experimental substantiation of complex
  stimulation of reparative-regenerative processes in
  sciatic nerve damage: Cand.med.sci.diss.abs.].
  Moscow; 2017. 23 (in Russian).
- 21. Shcheglovitova O.N., Maksyanina E.V., Ionova I.I., Rustam'yan Yu.L., Komolova G.S. Angiogenin moloka korov indutsiruet v leikotsitakh krovi cheloveka produktsiyu tsitokinov [Played by the angiogenin milk of cows induced in leukocytes of human blood cytokine production]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2003; 135(2): 182–185 (in Russian).
- 22. Yurova Yu.V., Shlyk I.V. Sovremennye vozmozhnye sposoby opredeleniya gotovnosti granuliruyushchikh ran k svobodnoi autodermoplatsike u patsientov s termicheskoi travmoi [Influence of microbial wound dissemination and microcirculation on the results of skin engraftment]. Vestnik khirurgii imeni I.I.Grekova. 2013: 60–64 (in Russian).
- 23. Brownell I., Guevara E., Bai C.B., Loomis C.A., Joyner A.L. Nerve-derived sonic hedgehog defines a niche for hair follicle stem cells capable of becoming epidermal stem cells. Cell Stem Cell. 2011; 8: 552–565.
- 24. Goertz O., von der Lohe L., Lauer H., Khosrawipour T., Ring A., Daigeler A., Lehnhardt M., Kolbenschlag J. Repetitive extracorporeal shock wave application are superior in inducing angiogenesis after full thickness burn compared to single application. Burns. 2014; 40(7): 1365–1374.
- 25. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev. 2004; 56(4): 549–580.
- 26. Hosoda G., Holloway G.A., Heimbach D.M. Laser Doppler flowmetry for the early detection of hypertrophic burn scars. J Burn Care Rehabil. 1986; 7(6): 496–497.
- 27. Jünger M., Zuder D., Steins A., Hahn M., Klyscz T. Treatment of venous ulcers with low frequency pulsed current (Dermapulse): effects on cutaneous microcirculation. J. Hautarzt. 1997; 48(12): 897–903.
- 28. Leirós G. J., Kusinsky A. G., Drago H., Bossi S., Sturla F., Castellanos M. L., Stella I. Y., Balañá M. E. Dermal papilla cells improve the wound healing process and generate hair bud-like structures in grafted skin substitutes using hair follicle stem cells. Stem Cells Transl Med 2014; 3(10): 1209–1219.
- 29. Liao X.H., Nguyen H. Epidermal expression of Lgr6 is dependent on nerve endings and Schwann cells. Exp. Dermatol. 2014; 23: 195–198.
- Lyons S.M., Fay M.M., Akiyama Y. RNA biology of angiogenin: Current state and perspectives. RNA Biol. 2017; 14(2): 171–178.
- 31. Pastushenko I., Vermeulen P.B., Van den Eynden G.G., Rutten A., Carapeto F.J., Dirix L.Y., Van

- Laere S. Mechanisms of tumour vascularization in cutaneous malignant melanoma: clinical implications. B J Dermatol. 2014; 171(2): 220–233.
- 32. Paul D.W., Ghassemi P., Ramella-Roman J.C., Prindeze N.J., Moffatt L.T., Alkhalil A., Shupp J.W. Noninvasive imaging technologies for cutaneous wound assessmen. Wound Repair. Regen. 2015; 23(2): 149–162.
- 33. Pavlov N., Frendo J.L., Guibourdenche J., Degrelle S.A., Evain-Brion D., Badet J. Angiogenin expression during early human placental development; association with blood vessel formation. Biomed. Res. Int. 2014. 781632.
- 34. Staton C.A., Valluru M., Hoh L., Reed M.W., Brown N.J. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 receptor expression in human dermal wound

- repair and scarring. Br J Dermatol. 2010; 163(5): 920–927.
- 35. Wang H., Shi L., Qin J., Yousefi S., Li Y., Wang R.K. Multimodal optical imaging can reveal changes in microcirculation and tissue oxygenation during skin wound healing. Lasers Surg. Med. 2014; 46(6): 470–478.

### Сведения об авторе

Шестакова Валерия Геннадьевна – канд. биол. наук, доцент, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4.

Поступила в редакцию 2.08.2018 г.

Для цитирования: Шестакова В.Г. Стимулированный ангиогенез и его роль в репаративной регенерации кожи. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018; 7(3): 117-124. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-3-117-124.

For citation: Shestakova V. G. Stimulated angiogenesis and its role in reparative skin regeneration. Journal of Anatomy and Histopathology. 2018; 7(3): 117–124. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-3-117-124.