

УДК 611-018.21:[616.5-001.4-003.93

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023112271-280>

Роль клеток стромы в ангиогенезе кожных ран: обзор литературы

Т. М. Черданцева¹, М. С. Некрасова^{1✉}, А. А. Качкуркина¹, Н. В. Ененков¹, М. С. Чуханов²

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

² Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Некрасова Марина Сергеевна, marinanekrasova555@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Изучение регенерации кожных ран не потеряло своей актуальности, особенно у врачей хирургического профиля. Ангиогенез является ключевым фактором, обеспечивающим заживление ран. Известно, что оптимальное кровоснабжение ткани обеспечивает доставку питательных веществ, факторов роста, иммунных клеток, необходимых для полного восстановления кожного дефекта. Недостаточная способность восстанавливать функциональное кровоснабжение в области раны может привести к хроническим незаживающим ранам. Поэтому идентификация и валидация различных факторов, влияющих на ангиогенез в раневом ложе, представляет огромный интерес для разработки потенциальных терапевтических средств. Целью настоящего обзора является освещение современных представлений о механизмах и морфологических проявлениях ангиогенеза кожных ран, а также функционального значения клеток стромы, участвующих в данном процессе. Показан вклад макрофагов, перицитов, тучных клеток, телоцитов в процесс образования сосудов микроциркуляторного русла. Поиск литературных источников проводился в электронных системах eLIBRARY.RU и PubMed по основным ключевым словам темы: гистология, регенерация кожной раны, ангиогенез, клетки стромы, макрофаги, тучные клетки, перициты, телоциты. Анализ публикаций выполнен за последние 12 лет. Критерием включения источника в обзор явилось одномоментное упоминание в статье нескольких ключевых слов.

Заключение. Анализ данных литературы демонстрирует, что изучение вопросов ангиогенеза не теряет своей актуальности. Современные методы морфологии позволили описать сложные межклеточные взаимодействия, обеспечивающие рост сосудистой сети. Несмотря на большое количество исследований в данной области, морфологические данные постоянно пополняются, в связи с расширением возможностей методов гистологического и иммуногистохимического исследования. Активно изучаются и подтверждаются клеточные взаимодействия при ранозаживлении с целью использования этих данных при изучении механизмов действия лекарственных препаратов, разработке новейших методов лечения ран различного генеза. Так, например, это имеет большое значение для поиска новых реконструктивных технологий, при создании графтов кровеносных сосудов, разработке «эндотелиальных протезов» на основе недеградируемых синтетических материалов.

Ключевые слова: кожная рана; ангиогенез; капилляры; тучные клетки; перициты; макрофаги; телоциты

Для цитирования:

Черданцева Т. М., Некрасова М. С., Качкуркина А. А., Ененков Н. В., Чуханов М. С. Роль клеток стромы в ангиогенезе кожных ран: обзор литературы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 2. С. 271–280. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023112271-280>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023112271-280>

Role of Stromal Cells in Angiogenesis of Skin Wounds: Review

Tat'yana M. Cherdantseva¹, Marina S. Nekrasova^{1✉}, Antonina A. Kachkurkina¹,
Nikita V. Enenkov¹, Mikhail S. Chukhanov²

¹ Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

² Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Corresponding author: Marina S. Nekrasova, marinanekrasova555@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: The study of skin wound regeneration has not lost its relevance, especially among surgeons. Angiogenesis is a key factor in wound healing. It is known that the optimal blood supply provides the tissue with nutrients, growth factors, immune cells necessary for the complete repair of skin defect. Insufficient ability to restore functional blood supply to the wound area can lead to chronic non-healing wounds. Therefore, the identification and validation of various factors influencing angiogenesis in the wound bed is of great interest for the development of potential therapeutic agents. The aim of this review is to highlight the current understanding of the mechanisms and morphological manifestations of skin wound angiogenesis, as well as the functional significance of stromal cells involved in this process. The contribution of macrophages, pericytes, mast cells, telocytes to the mechanisms of formation of microcirculatory vessels is shown. The search for literary sources was carried out in the electronic systems eLIBRARY.RU and PubMed by the main keywords of the topic: histology, skin wound regeneration, angiogenesis, stromal cells, macrophages, mast cells, pericytes, telocytes. The publications were analyzed over the last 12 years. The criteria for including a research in the review were the simultaneous mention of several keywords in the article.

CONCLUSION: Analysis of the literature demonstrates the relevance of the study of angiogenesis. Modern morphological methods permitted to describe complex intercellular interactions providing the growth of the vascular network. Despite the large number of studies in this area, morphological data are constantly being supplemented to expand the potentials of histological and immunohistochemical studies. Cellular interactions during wound healing are being actively studied and confirmed to be used in the study of the mechanisms of action of drugs and in the development of new methods for treating wounds of various origin. This is of great importance, for example, in search for new reconstructive technologies, for creation of blood vessel grafts, and for development of endothelial prostheses based on non-degradable synthetic materials.

Keywords: *skin wound; angiogenesis; capillaries; mast cells; pericytes; macrophages; telocytes*

For citation:

Cherdantseva T. M., Nekrasova M. S., Kachkurkina A. A., Enenkov N. V., Chukhanov M. S. Role of Stromal Cells in Angiogenesis of Skin Wounds: Review. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(2):271–280. <https://doi.org/HMJ2023112271-280>.

Актуальность

Ангиогенез является одним из ключевых процессов в регенерации кожных ран. Ранозаживление представляет собой сложный многогранный процесс, в котором участвуют разнообразные клетки, а также компоненты межклеточного вещества [1]. Новообразованные капилляры обеспечивают не только нормальную трофику тканей в месте раны, но и миграцию иммунных клеток. Со временем большинство сосудов регрессируют, и их плотность становится аналогичной плотности нормальной кожи. Недостаточная способность восстанавливать функциональное кровоснабжение в области раны может привести к хроническим незаживающим ранам. Поэтому идентификация и валидация различных факторов, влияющих на ангиогенез в раневом ложе, представляет огромный интерес для разработки потенциальных терапевтических средств [2].

Целью настоящего обзора является освещение современных представлений о механизмах и морфологических проявлениях ангиогенеза кожных ран, а также функционального значения клеток стромы, участвующих в данном процессе.

Заживление ран включает несколько фаз: гемостаз, воспаление, пролиферация и процессы ремоделирования [3]. Одним из признаков пролиферативной фазы ранозаживления является устойчивый ангиогенез. В отечественной и зарубежной литературе описывают 2 механизма данного процесса в ранах: инвагинационный и тубулярный [4, 5]. В первом случае образование новых сосудов происходит из существующих путем вдавлений (инвагинаций) стенок капилляров, направляющихся навстречу друг к другу, создавая межэндотелиальные контакты. Тубулярный ангиогенез является основным механизмом образования сосудов в ране. Ряд авторов отмечают, что при этом происходит активация эндотелиальных клеток (ЭК); разрыв базальной мембраны сосуда; миграция и пролиферация ЭК во временном экстрацеллюлярном матриксе; образование сосудистых трубочек; покрытие

сосудистых трубочек зрелой сосудистой базальной мембраной в сочетании с поддерживающими перицитами [4, 6].

Поддержание гомеостаза вокруг сосудистой сети имеет важное значение, что достигается балансом между уровнями проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов-А (*Vascular endothelial growth factor A*, VEGF-A), интерлейкин-8, основной фактор роста фибробластов (*basic fibroblast growth factor*, bFGF) и антиангиогенных факторов (тромбоспондин, эндостатин, фактор, полученный из пигментного эпителия (*Pigment epithelium-derived factor*, PEDF) и др.) [6, 7].

Гипоксия и воспаление, возникающие в ранах, являются мощными активаторами экспрессии многочисленных факторов роста, в том числе VEGF-A. Данный сигнальный белок является активным стимулятором ангиогенеза, что подтверждается многочисленными исследованиями. Так, в экспериментальном исследовании М. В. Константиновой, и др. (2016) показано, что при заживлении кожной раны у крыс на 7 сутки происходит увеличение плотности сосудистой сети в биоптатах кожи и концентрации VEGF-A в крови [8]. К 14 суткам уровень VEGF-A в крови и плотность сосудов в срезах снижаются до контрольных значений. Считается, что основными источниками VEGF-A во время заживления ран являются клетки соединительной ткани, такие как макрофаги, фибробласты, тучные клетки. S. Willenborg, и др. (2012) в своем исследовании продемонстрировали важность выработки VEGF-A макрофагами, где специфическая делеция VEGF-A у мышей снижает образование сосудов в грануляционной ткани, что подтверждено иммуногистохимическим исследованием биоптатов кожи [9]. Y. Wang, и др. (2020) показали, что кератиноциты синтезируют фактор роста эндотелия сосудов-А. В их исследовании у мутантных мышей со специфичной делецией VEGF-A, уменьшалось образование кровеносных сосудов в месте послышной раны [10].

Основному фактору росту фибробластов (bFGF) также отводится ключевая

роль в ангиогенезе кожных ран. Фибробласты, эндотелиальные клетки, тучные клетки участвуют в выработке данного фактора. В работе корейских ученых Н. Lee, и др. (2021) изучена терапевтическая возможность использования рекомбинантного bFGF и его способность стимулировать ангиогенез [11]. В эксперименте *in vitro* показано, что bFGF может улучшить ангиогенную способность эндотелиальных клеток пупочной вены человека (*Human umbilical vein endothelial cells*, HUVEC). HUVEC, обработанные bFGF, демонстрировали более высокое образование кровеносных трубок и точек разветвления. При иммуногистохимическом анализе (окраска на альфа-гладкомышечный актин) кожи мышей с использованием bFGF наблюдалось образование большего числа сосудов и изменение их морфологии (более растянутые).

Вырабатываемые клетками ангиогенные стимулы взаимодействуют с рецепторами на поверхности эндотелиоцитов, что приводит к их активации. Способствуют данному процессу протеогликаны, синдеканы, интегрины, локализованные в плазмолемме клетки. В обзоре L. A. Pérez, и др. (2022) показана роль гликопротеинов Thy-1, интегринов и синдекана-4 в разные фазы ранозаживления, в том числе их участие в ангиогенезе. Снижение экспрессии этих белков в клетках приводит к замедлению процессов ранозаживления [12].

После активации эндотелиоциты выделяют матриксные металлопротеиназы (MMPs), которые лизируют базальную мембрану, состоящую в основном из ламининов, коллагена IV типа и гепарансульфата. После этого эндотелиальные клетки видоизменяются в *tip*-клетки с филоподиями, которые осуществляют миграцию по направлению к ангиогенному стимулу. Эндотелиальные стволовые клетки следуют за вершечными клетками в экстрацеллюлярном матриксе. Отростки пролиферирующих эндотелиоцитов начинают соединяться друг с другом, образуя трубку, которая впоследствии стабилизируется базальной мембраной и периваскулярными

клетками [4]. Завершает ангиогенез восстановившийся кровоток в новых сосудах.

В отечественном исследовании А. В. Горбулича, и др. (2021) продемонстрированы морфометрические особенности ангиогенеза кожных ран мышей [13]. В верхних слоях сетчатого слоя дермы авторы отмечали горизонтально расположенные сосуды, у которых эндотелиальные клетки имели более тонкие отростки цитоплазмы и хорошо выраженные ядродержащие части. Ближе к гиподерме сосуды уже имели вертикальную ориентацию, под углом в 45 градусов по отношению к месту раны.

Вновь образованная сосудистая сеть в грануляционной ткани имеет большую плотность по сравнению с нормальной тканью, однако по мере перестройки грануляционной ткани в фазу ремоделирования заживления раны постепенно происходит регресс образованных сосудов и восстановление их плотности. Как отмечается в обзоре коллектива авторов из Германии данный факт в большей степени обусловлен присутствием в экстрацеллюлярном матриксе антиангиогенных веществ [14]. В исследовании E. Michalczyk, и др. (2018) достаточно подробно, с морфологическим обоснованием, описано значение антиангиогенного фактора, полученного из пигментного эпителия (PEDF) в кожной ране [15]. Этот белок может продуцироваться фибробластами кожи. В экспериментах на мышах с генетическим дефицитом PEDF с помощью стандартных гистологических, иммуногистохимических методик и клеточного культивирования выявили, что данный фактор способен специфически воздействовать на новообразованные сосуды и уменьшать их количество и плотность в ране *in vivo*, а также снижать миграцию эндотелиоцитов и их способность к тубулогенезу *in vitro*.

Ангиогенез в кожной ране обеспечивается системой сложных межклеточных взаимодействий. Ниже будут рассмотрены основные виды клеток, участвующие в этом процессе.

Перициты активно участвуют в регенерации кожи, а также в формировании и стабилизации кровеносных сосудов. Яв-

ляясь одними из периваскулярных клеток, они находятся в контакте с эндотелиоцитами капилляров, с которыми разделяют базальную мембрану. Соотношение перицитов и эндотелиальных клеток в коже примерно 1:10 [16]. В настоящее время известно множество источников происхождения данных клеток, таких как мезенхима, нервный гребень, гемопоэтические клетки и т.д. Этим, возможно, и объясняется отсутствие специфических маркеров для идентификации их в разных тканях, в виду их антигенной гетерогенности. Основными иммуногистохимическими маркерами перицитов являются CD146, CD13, CD34, α -гладкомышечный актин (*α -smooth muscle actin*, α -SMA), десмин, протеогликан NG2 (*Neural/glial antigen 2*), регулятор передачи сигналов G-белка 5 (RGS5), причем некоторые из них экспрессируются при определенных условиях, например, RGS5 во время моделирования сосудистой стенки [17, 18].

Еще в прошлом столетии с помощью методов иммуногистохимии выявили прекапиллярные, среднекапиллярные и посткапиллярные перициты. Среднекапиллярные клетки отличались от остальных более веретенообразной формой и отсутствием экспрессии α -гладкомышечного актина (α -SMA). Тем самым, функцию регуляции просвета сосуда они не выполняют, однако участвуют в обменных процессах, миграции клеток [19, 20].

Перициты не только механически регулируют скорость кровотока, но и способны влиять на пролиферацию эндотелиоцитов с помощью сложных межклеточных взаимодействий различными сигнальными путями. В ранах перициты активно рекрутируются в ответ на несколько факторов, наиболее хорошо описанным из которых является тромбоцитарный фактор роста В (*Platelet-derived growth factor*, PDGF-B) и трансформирующий фактор роста β (*Transforming growth factor beta*, TGF- β). Связываясь со специфическими рецепторами плазмолеммы, PDGF-B обеспечивает отделение перицита от стенки капилляра, способствуя пролифе-

рации эндотелиоцитов в ответ на VEGF-A. Повторная выработка данного фактора клетками новообразованной сосудистой трубки приводит к миграции и адгезии перицитов к стенке, стабилизируя новообразованные сосуды [18]. В экспериментах на мышах с генетическим дефицитом PDGF-B с помощью количественного морфологического анализа была продемонстрирована связь отсутствия перицитов в новообразованных сосудах и гиперплазией эндотелия с аномальной ультраструктурой клеток [17]. Вклад в образование новых сосудов оказывает и другой фактор перицитов – ангиопоэтин-1 (Ang-1), который взаимодействует со специфическим рецептором эндотелиоцитов Tie2. В исследованиях показано, что сверхэкспрессия Ang-1 перицитами приводит к усилению ремоделирования незрелых сосудов [18]. В 2017 г. коллектив авторов в ходе комплексного генетического и клеточного исследования показал, что Tie2 на низком уровне экспрессируется перицитами, что также регулирует зрелость новообразованных сосудов [20]. В исследовании R. Matsuo (2022) проиллюстрирована роль в заживлении кожных ран нового фактора, экспрессируемого эндотелиоцитами и перицитами – белка, индуцированного повреждением нерва (Ninj1) [21]. При морфологическом исследовании биоптата кожи мышей показано, что дефицит Ninj1 приводит к увеличению количества функционально незрелых сосудов микроциркуляторного русла, что связано с нарушением связи перицита и эндотелиоцита.

Таким образом, ввиду множества механизмов взаимодействия перицитов с клетками капилляров, до сих пор сохраняется интерес к изучению их роли в ангиогенезе кожных ран.

Макрофаги. Важное значение в ангиогенезе отводится макрофагам (гистиоцитам) M1 и M2 фенотипа. Современные достижения морфологии и проточной цитометрии позволили выявить фенотипическую гетерогенность этой группы клеток, а также молекулярные механизмы участия их в ранозаживлении. Они под-

держивают ангиогенез не только путем секреции проангиогенных факторов роста и протеаз, ремоделирующих матрикс, но и путем физического взаимодействия с прорастающей сосудистой сетью, способствуя формированию сложных сосудистых сетей [22]. С помощью морфологического исследования сосудов в коже, показано функциональное значение VEGF-A макрофагов, при генетическом дефиците которого уменьшается образование сосудов микроциркуляторного русла в ранах [9]. D. V. Gurevich, и др. с помощью методов визуализации на ранах у мышей показали участие макрофагов в ремоделировании сосудистой сети. С помощью методов совместной иммуногистохимии на маркеры CD68 макрофагов и CD31 эндотелиальных клеток показано, что на ранних стадиях заживления макрофаги образуют контакт с новообразованными ростками сосудов [23]. На поздних же стадиях этот контакт нарушается и, с помощью докраски срезов антителами к VE-кадгерину, подтверждена способность макрофагов к фагоцитозу избыточных сосудов. Эти данные дополнены с помощью методов электронной микроскопии. В другом исследовании *in vivo* и *in vitro* показан вклад в процессы васкуляризации раны разных подтипов гистиоцитов [24]. Так, макрофаги M1 экспрессируют VEGF, тем самым участвуют в ранней фазе ангиогенеза, а подтипы M2 секретируют PDGF-BB, что способствует привлечению перicyтов к образованным капиллярам.

Тучные клетки активно участвуют в процессе образования сосудов микроциркуляторного русла, благодаря взаимодействию с эндотелиальными клетками, макрофагами. В гистологических исследованиях ожоговых ран мышей с генетическим отсутствием тучных клеток, было отмечено замедление ранозаживления, а также снижение васкуляризации раны в пролиферативную фазу с отсутствием уменьшения количества сосудов в фазу ремоделирования [25]. Действие на ангиогенез объясняется выработкой различного количества факторов. Так, в исследовании ученых из Южной Каролины

с помощью клеточного выделения мастоцитов из ткани кожи человека и исследования цитокинового ряда показано, что эти клетки являются источником не только проангиогенных факторов, таких, как фактор роста эндотелия сосудов-A, эндотелин-1, CXCL16, но и факторов ингибирующих ангиогенез, например, тромбоспондин-1 [26]. Давно изучена роль ферментов тучных клеток с помощью методов иммуногистохимии. В частности, триптаза стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток [27] и способствует образованию сосудов, а также разрушает соединительнотканый матрикс [28], обеспечивая пространство для новообразованных сосудов. Изучать мастоциты в коже необходимо используя комплексное морфологическое исследование в виду трудностей интерпретации результатов. Например, в работе A. Dvorak, и др. с помощью электронной и световой микроскопии в биоптате кожи человека, показана трудность визуализации этих клеток при окраске толуидиновым-синим на начальных этапах регенерации вследствие их дегрануляции [29].

Телоциты (TCS) впервые как клетки были описаны 2010 г. командой клеточных биологов и патологов из Румынии во главе с профессором Лаурентиу М. Попеску [30]. Используя методы электронной микроскопии, дана подробная их ультраструктурная организация: небольшое клеточное тело овальной формы, содержащее ядро, занимающее примерно 25% клетки, с участками гетерохроматина. Ядро окружено небольшим количеством цитоплазмы, включающей комплекс Гольджи, эндоплазматический ретикулум, митохондрии и элементы цитоскелета [31]. Телоциты имеют тонкие цитоплазматические отростки, называемые телоподами, благодаря которым в строме органов образуются сложные коммуникационные связи между различными клетками, участвующими в поддержании тканевого гомеостаза [32]. Имеются данные о локализации этих клеток в коже [33]. С. G. Manole, и др. с помощью методов световой и сканирующей электронной

микроскопии описали ультраструктуру кожных телочитов, отличительной особенностью которых является особая форма телопод, за счет чередования тонких и расширенных сегментов, подомеров и подомов соответственно. Гистохимическими методами TCS выявили с помощью маркеров CD34, PDGFR α , виментина и c-kit [33]. В коже телочиты часто располагаются вблизи кровеносных сосудов, что обуславливает возможные механизмы их участия в ангиогенезе кожных ран [34]. L. Díaz-Flores, и др. (2022) провели исследование CD34⁺-телочитов и перицитов при разных механизмах ангиогенеза. С использованием морфологических методов исследования дополнены основные различия в поведении перицитов и телочитов при инвазионном и тубулярном механизмах ангиогенеза [35]. Несомненно, требуются дальнейшие исследования в этой области для лучшего понимания механизма образования новой сосудистой сети.

Заключение

Анализ данных литературы последних десятилетий демонстрирует, что изучение вопросов ангиогенеза не теряет своей актуальности. Несмотря на большое количество исследований в данной области, морфологические данные постоянно пополняются, в связи с расширением возможностей методов гистологического и иммуногистохимического исследования. Активно изучаются и подтверждаются клеточные взаимодействия при ранозаживлении с целью использования этих данных при исследовании механизмов действия лекарственных препаратов, разработке новейших методов лечения ран различного генеза. Это имеет большое значение, например, при создании графтов кровеносных сосудов, поиске новых реконструктивных технологий, разработке «эндотелиальных протезов» на основе недеградируемых синтетических материалов.

Список источников

1. Criollo-Mendoza M.S., Contreras-Angulo L.A., Leyva-López N., et al. Wound Healing Properties of Natural Products: Mechanisms of Action // *Molecules*. 2023. Vol. 28, No. 2. P. 598. doi: [10.3390/molecules28020598](https://doi.org/10.3390/molecules28020598)
2. Chakroborty D., Goswami S., Basu S., et al. Catecholamines in the regulation of angiogenesis in cutaneous wound healing // *FASEB Journal*. 2020. Vol. 34, No. 11. P. 14093–14102. doi: [10.1096/fj.202001701R](https://doi.org/10.1096/fj.202001701R)
3. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C.A., et al. Wound Healing: A Cellular Perspective // *Physiological Reviews*. 2019. Vol. 99, No. 1. P. 665–706. doi: [10.1152/physrev.00067.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017)
4. Morbidelli L., Genah S., Cialdai F. Effect of Microgravity on Endothelial Cell Function, Angiogenesis, and Vessel Remodeling During Wound Healing // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021. Vol. 9. P. 720091. doi: [10.3389/fbioe.2021.720091](https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.720091)
5. Васильев И.С., Васильев С.А., Абушкин И.А., и др. Ангиогенез (литературный обзор) // *Человек. Спорт. Медицина*. 2017. Т. 17, № 1. С. 36–45. doi: [10.14529/hsm170104](https://doi.org/10.14529/hsm170104)
6. Laschke M.W., Gu Y., Menger M.D. Replacement in angiogenesis research: Studying mechanisms of blood vessel development by animal-free *in vitro*, *in vivo* and *in silico* approaches // *Frontiers in Physiology*. 2022. Vol. 13. P. 981161. doi: [10.3389/fphys.2022.981161](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.981161)
7. Johnson K.E., Wilgus T.A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair // *Advances in Wound Care*. 2014. Vol. 3, No. 10. P. 647–661. doi: [10.1089/wound.2013.0517](https://doi.org/10.1089/wound.2013.0517)
8. Константинова М.В., Васильев А.Г., Верлов Н.А., и др. Увеличение интенсивности ангиогенеза в области механического повреждения кожных покровов на фоне применения препарата Неоскин // *ПЕДИАТР*. 2016. Т. 7, № 2. С. 85–91. doi: [10.17816/PED7285-91](https://doi.org/10.17816/PED7285-91)
9. Willenborg S., Lucas T., van Loo G., et al. CCR2 recruits an inflammatory macrophage subpopulation critical for angiogenesis in tissue repair // *Blood*. 2012. Vol. 120, No. 3. P. 613–625. doi: [10.1182/blood-2012-01-403386](https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-403386)
10. Wang Y., Graves D.T. Keratinocyte Function in Normal and Diabetic Wounds and Modulation by FOXO1 // *Journal of Diabetes Research*. 2020. Vol. 2020. P. 3714704. doi: [10.1155/2020/3714704](https://doi.org/10.1155/2020/3714704)
11. Lee H., An Y.-H., Kim T.K., et al. Enhancement of Wound Healing Efficacy by Increasing the Stability and Skin-Penetrating Property of bFGF Using 30Kc19 α -Based Fusion Protein // *Advanced Biology*. 2021. Vol. 5, No. 1. P. e2000176. doi: [10.1002/adbi.202000176](https://doi.org/10.1002/adbi.202000176)
12. Pérez L.A., Leyton L., Valdivia A. Thy-1 (CD90), Integrins and Syndecan 4 are Key Regulators of Skin Wound Healing // *Frontiers in Cell and*

- Developmental Biology. 2022. Vol. 10. P. 810474. doi: [10.3389/fcell.2022.810474](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.810474)
13. Горбулич А.В., Гайдук В.А. Морфометрические особенности ангиогенеза на ранних этапах формирования регенерационного гистиона. В сб.: Вопросы морфологии XXI века: сборник научных трудов Всероссийской научной конференции «Гистогенез, реактивность и регенерация тканей», Санкт-Петербург, 01–31 мая 2021 года. Санкт-Петербург: Издательство ДЕАН; 2021. Вып. 6. С. 85–88.
 14. Sorg H., Tilkorn D.J., Mirastschijski U., et al. Panta Rhei: Neovascularization, Angiogenesis and Nutritive Perfusion in Wound Healing // *European Surgical Research*. 2018. Vol. 59, No. 3–4. P. 232–241. doi: [10.1159/000492410](https://doi.org/10.1159/000492410)
 15. Michalczyk E.R., Chen L., Fine D., et al. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) as a Regulator of Wound Angiogenesis // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, No. 1. P. 11142. doi: [10.1038/s41598-018-29465-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-29465-9)
 16. Mills S.J., Cowin A.J., Kaur P. Pericytes, mesenchymal stem cells and the wound healing process // *Cells*. 2013. Vol. 2, No. 3. P. 621–634. doi: [10.3390/cells2030621](https://doi.org/10.3390/cells2030621)
 17. Thomas H., Cowin A.J., Mills S.J. The Importance of Pericytes in Healing: Wounds and other Pathologies // *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, No. 6. P. 1129. doi: [10.3390/ijms18061129](https://doi.org/10.3390/ijms18061129)
 18. Caporarello N., D'Angeli F., Cambria M.T., et al. Pericytes in Microvessels: From 'Mural' Function to Brain and Retina Regeneration // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, No. 24. P. 6351. doi: [10.3390/ijms20246351](https://doi.org/10.3390/ijms20246351)
 19. Nehls V., Drenckhahn D. Heterogeneity of microvascular pericytes for smooth muscle type alpha-actin // *The Journal of Cell Biology*. 1991. Vol. 113, No. 1. P. 147–154. doi: [10.1083/jcb.113.1.147](https://doi.org/10.1083/jcb.113.1.147)
 20. Teichert M., Milde L., Holm A., et al. Pericyte-expressed Tie2 controls angiogenesis and vessel maturation // *Nature Communications*. 2017. Vol. 8. P. 16106. doi: [10.1038/ncomms16106](https://doi.org/10.1038/ncomms16106)
 21. Matsuo R., Kishibe M., Horiuchi K., et al. Ninjurin1 Deletion in NG2-Positive Pericytes Prevents Microvessel Maturation and Delays Wound Healing // *JID Innovations: Skin Science from Molecules to Population Health*. 2022. Vol. 2, No. 6. P. 100141. doi: [10.1016/j.xjidi.2022.100141](https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100141)
 22. Du Cheyne C., Tay H., De Spiegelaere W. The complex TIE between macrophages and angiogenesis // *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2019. Vol. 49, No. 5. P. 585–596. doi: [10.1111/ahc.12518](https://doi.org/10.1111/ahc.12518)
 23. Gurevich D.B., Severn C.E., Twomey C., et al. Live imaging of wound angiogenesis reveals macrophage orchestrated vessel sprouting and regression // *The EMBO Journal*. 2018. Vol. 37, No. 13. P. e97786. doi: [10.15252/embj.201797786](https://doi.org/10.15252/embj.201797786)
 24. Spiller K.L., Anfang R.R., Spiller K.J., et al. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds // *Biomaterials*. 2014. Vol. 35, No. 15. P. 4477–4488. doi: [10.1016/j.biomaterials.2014.02.012](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.012)
 25. Shiota N., Nishikori Y., Kakizoe E., et al. Pathophysiological role of skin mast cells in wound healing after scald injury: study with mast cell-deficient W/W(V) mice // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2010. Vol. 151, No. 1. P. 80–88. doi: [10.1159/000232573](https://doi.org/10.1159/000232573)
 26. McHale C., Mohammed Z., Gomez G. Human Skin-Derived Mast Cells Spontaneously Secrete Several Angiogenesis-Related Factors // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 1445. doi: [10.3389/fimmu.2019.01445](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01445)
 27. Crivellato E., Beltrami C.A., Mallardi F., et al. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? // *Histology and Histopathology*. 2004. Vol. 19, No. 1. P. 259–270. doi: [10.14670/HH-19.259](https://doi.org/10.14670/HH-19.259)
 28. Hiromatsu Y., Toda S. Mast cells and angiogenesis // *Microscopy Research and Technique*. 2003. Vol. 60, No. 1. P. 64–69. doi: [10.1002/jemt.10244](https://doi.org/10.1002/jemt.10244)
 29. Dvorak A.M., Kissell S. Granule changes of human skin mast cells characteristic of piecemeal degranulation and associated with recovery during wound healing in situ // *Journal of Leukocyte Biology*. 1991. Vol. 49, No. 2. P. 197–210. doi: [10.1002/jlb.49.2.197](https://doi.org/10.1002/jlb.49.2.197)
 30. Popescu L.M., Fausson-Pellegrini M.-S. TELOCYTES — a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010. Vol. 14, No. 4. P. 729–740. doi: [10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x)
 31. Bei Y., Wang F., Yang C., et al. Telocytes in regenerative medicine // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015. Vol. 19, No. 7. P. 1441–1454. doi: [10.1111/jcmm.12594](https://doi.org/10.1111/jcmm.12594)
 32. Rosa I., Marini M., Manetti M. Telocytes: An Emerging Component of Stem Cell Niche Microenvironment // *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2021. Vol. 69, No. 12. P. 795–818. doi: [10.1369/00221554211025489](https://doi.org/10.1369/00221554211025489)
 33. Manole C.G., Simionescu O. The Cutaneous Telocytes // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016. Vol. 913. P. 303–323. doi: [10.1007/978-981-10-1061-3_20](https://doi.org/10.1007/978-981-10-1061-3_20)
 34. Manole C.G., Gherghiceanu M., Ceafalan L.C., et al. Dermal Telocytes: A Different Viewpoint of Skin Repairing and Regeneration // *Cells*. 2022. Vol. 11, No. 23. P. 3903. doi: [10.3390/cells11233903](https://doi.org/10.3390/cells11233903)
 35. Díaz-Flores L., Gutiérrez R., García M.P., et al. Comparison of the Behavior of Perivascular Cells (Pericytes and CD34⁺ Stromal Cell/Telocytes) in Sprouting and Intussusceptive Angiogenesis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, No. 16. P. 9010. doi: [10.3390/ijms23169010](https://doi.org/10.3390/ijms23169010)

References

1. Criollo-Mendoza MS, Contreras-Angulo LA, Leyva-López N, et al. Wound Healing Properties of Natural Products: Mechanisms of Action. *Molecules*. 2023;28(2):598. doi: [10.3390/molecules28020598](https://doi.org/10.3390/molecules28020598)
2. Chakroborty D, Goswami S, Basu S, et al. Catecholamines in the regulation of angiogenesis in cutaneous wound healing. *FASEB J*. 2020;34(11):14093–102. doi: [10.1096/fj.202001701R](https://doi.org/10.1096/fj.202001701R)
3. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, et al. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*. 2019;99(1):665–706. doi: [10.1152/physrev.00067.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017)
4. Morbidelli L, Genah S, Cialdai F. Effect of Microgravity on Endothelial Cell Function, Angiogenesis, and Vessel Remodeling During Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:720091. doi: [10.3389/fbioe.2021.720091](https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.720091)
5. Vasilyev IS, Vasilyev SA, Abushkin IA, et al. Angiogenesis: literature review. *Human. Sport. Medicine*. 2017;17(1):36–45. (In Russ). doi: [10.14529/hsm170104](https://doi.org/10.14529/hsm170104)
6. Laschke MW, Gu Y, Menger MD. Replacement in angiogenesis research: Studying mechanisms of blood vessel development by animal-free *in vitro*, *in vivo* and *in silico* approaches. *Front Physiol*. 2022;13:981161. doi: [10.3389/fphys.2022.981161](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.981161)
7. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(10):647–61. doi: [10.1089/wound.2013.0517](https://doi.org/10.1089/wound.2013.0517)
8. Konstantinova MV, Vasiliev AG, Verlov NA, et al. Boosting Angiogenesis in Skin Mechanical Trauma Area by means of Neoskin Skin-Substitute Preparation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(2):85–91. (In Russ). doi: [10.17816/PED7285-91](https://doi.org/10.17816/PED7285-91)
9. Willenborg S, Lucas T, van Loo G, et al. CCR2 recruits an inflammatory macrophage subpopulation critical for angiogenesis in tissue repair. *Blood*. 2012;120(3):613–25. doi: [10.1182/blood-2012-01-403386](https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-403386)
10. Wang Y, Graves DT. Keratinocyte Function in Normal and Diabetic Wounds and Modulation by FOXO1. *J Diabetes Res*. 2020;2020:3714704. doi: [10.1155/2020/3714704](https://doi.org/10.1155/2020/3714704)
11. Lee H, An Y-H, Kim TK, et al. Enhancement of Wound Healing Efficacy by Increasing the Stability and Skin-Penetrating Property of bFGF Using 30Kc19α-Based Fusion Protein. *Adv Biol (Weinh)*. 2021;5(1):e2000176. doi: [10.1002/adbi.202000176](https://doi.org/10.1002/adbi.202000176)
12. Pérez LA, Leyton L, Valdivia A. Thy-1 (CD90), Integrins and Syndecan 4 are Key Regulators of Skin Wound Healing. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:810474. doi: [10.3389/fcell.2022.810474](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.810474)
13. Gorbulich AV, Gaiduk VA. Morphometric features of angiogenesis at early stages of regeneration histion formation. In: *Voprosy morfologii XXI veka: sbornik nauchnykh trudov Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii «Gistogenez, reaktivnost' i regeneratsiya tkaney»*, Saint-Petersburg, 01–31 May 2021. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo DEAN; 2021. P. 85–8. (In Russ).
14. Sorg H, Tilkorn DJ, Mirastschijski U, et al. Panta Rhei: Neovascularization, Angiogenesis and Nutritive Perfusion in Wound Healing. *Eur Surg Res*. 2018;59(3–4):232–41. doi: [10.1159/000492410](https://doi.org/10.1159/000492410)
15. Michalczyk ER, Chen L, Fine D, et al. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) as a Regulator of Wound Angiogenesis. *Sci Rep*. 2018;8(1):11142. doi: [10.1038/s41598-018-29465-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-29465-9)
16. Mills SJ, Cowin AJ, Kaur P. Pericytes, mesenchymal stem cells and the wound healing process. *Cells*. 2013;2(3):621–34. doi: [10.3390/cells2030621](https://doi.org/10.3390/cells2030621)
17. Thomas H, Cowin AJ, Mills SJ. The Importance of Pericytes in Healing: Wounds and other Pathologies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1129. doi: [10.3390/ijms18061129](https://doi.org/10.3390/ijms18061129)
18. Caporarello N, D'Angeli F, Cambria MT, et al. Pericytes in Microvessels: From 'Mural' Function to Brain and Retina Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6351. doi: [10.3390/ijms20246351](https://doi.org/10.3390/ijms20246351)
19. Nehls V, Drenckhahn D. Heterogeneity of microvascular pericytes for smooth muscle type alpha-actin. *J Cell Biol*. 1991;113(1):147–54. doi: [10.1083/jcb.113.1.147](https://doi.org/10.1083/jcb.113.1.147)
20. Teichert M, Milde L, Holm A, et al. Pericyte-expressed Tie2 controls angiogenesis and vessel maturation. *Nat Commun*. 2017;8:16106. doi: [10.1038/ncomms16106](https://doi.org/10.1038/ncomms16106)
21. Matsuo R, Kishibe M, Horiuchi K, et al. Ninjurin1 Deletion in NG2-Positive Pericytes Prevents Microvessel Maturation and Delays Wound Healing. *JID Innov*. 2022;2(6):100141. doi: [10.1016/j.xjidi.2022.100141](https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100141)
22. Du Cheyne C, Tay H, De Spiegelaere W. The complex TIE between macrophages and angiogenesis. *Anat Histol Embryol*. 2020;49(5):585–96. doi: [10.1111/ahc.12518](https://doi.org/10.1111/ahc.12518)
23. Gurevich DB, Severn CE, Twomey C, et al. Live imaging of wound angiogenesis reveals macrophage orchestrated vessel sprouting and regression. *EMBO J*. 2018;37(13):e97786. doi: [10.15252/embj.201797786](https://doi.org/10.15252/embj.201797786)
24. Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ, et al. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*. 2014;35(15):4477–88. doi: [10.1016/j.biomaterials.2014.02.012](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.012)
25. Shiota N, Nishikori Y, Kakizoe E, et al. Pathophysiological role of skin mast cells in wound healing after scald injury: study with mast cell-deficient W/W(V) mice. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151(1):80–8. doi: [10.1159/000232573](https://doi.org/10.1159/000232573)
26. McHale C, Mohammed Z, Gomez G. Human Skin-Derived Mast Cells Spontaneously Secrete Several Angiogenesis-Related Factors. *Front Immunol*. 2019;10:1445. doi: [10.3389/fimmu.2019.01445](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01445)

27. Crivellato E, Beltrami CA, Mallardi F, et al. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? *Histol Histopathol.* 2004;19(1):259–70. doi: [10.14670/HH-19.259](https://doi.org/10.14670/HH-19.259)
28. Hiromatsu Y, Toda S. Mast cells and angiogenesis. *Microsc Res Tech.* 2003;60(1):64–9. doi: [10.1002/jemt.10244](https://doi.org/10.1002/jemt.10244)
29. Dvorak AM, Kissell S. Granule changes of human skin mast cells characteristic of piecemeal degranulation and associated with recovery during wound healing in situ. *J Leukoc Biol.* 1991; 49(2):197–210. doi: [10.1002/jlb.49.2.197](https://doi.org/10.1002/jlb.49.2.197)
30. Popescu LM, Faussone-Pellegrini M–S. TELOCYTES — a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal–Like Cells (ICLC) to TELOCYTES. *J Cell Mol Med.* 2010;14(4):729–40. doi: [10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x)
31. Bei Y, Wang F, Yang C, et al. Telocytes in regenerative medicine. *J Cell Mol Med.* 2015; 19(7):1441–54. doi: [10.1111/jcmm.12594](https://doi.org/10.1111/jcmm.12594)
32. Rosa I, Marini M, Manetti M. Telocytes: An Emerging Component of Stem Cell Niche Microenvironment. *J Histochem Cytochem.* 2021;69(12): 795–818. doi: [10.1369/00221554211025489](https://doi.org/10.1369/00221554211025489)
33. Manole CG, Simionescu O. The Cutaneous Telocytes. *Adv Exp Med Biol.* 2016;913:303–23. doi: [10.1007/978-981-10-1061-3_20](https://doi.org/10.1007/978-981-10-1061-3_20)
34. Manole CG, Gherghiceanu M, Ceafalan LC, et al. Dermal Telocytes: A Different Viewpoint of Skin Repairing and Regeneration. *Cells.* 2022;11(23): 3903. doi: [10.3390/cells11233903](https://doi.org/10.3390/cells11233903)
35. Díaz–Flores L, Gutiérrez R, García MP, et al. Comparison of the Behavior of Perivascular Cells (Pericytes and CD34⁺ Stromal Cell/Telocytes) in Sprouting and Intussusceptive Angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9010. doi: [10.3390/ijms23169010](https://doi.org/10.3390/ijms23169010)

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках IV молодежного научно-исследовательского гранта ФГБОУ РязГМУ Минздрава России имени профессора Ю.И. Ухова.

Информация об авторах:

Черданцева Татьяна Михайловна — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, SPIN: 3773-8785, <https://orcid.org/0000-0002-7292-4996>, e-mail: cherdan.morf@yandex.ru

✉ *Некрасова Марина Сергеевна* — ассистент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, SPIN: 2035-8060, <https://orcid.org/0000-0001-8178-6014>, e-mail: marinaneckrasova555@gmail.com

Качкуркина Антонина Алексеевна — ассистент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, SPIN: 5877-1753, <https://orcid.org/0009-0005-9523-6896>, e-mail: miffka_08@mail.ru

Ененко Никита Васильевич — студент 3 курса, SPIN: 5431-9170, <https://orcid.org/0000-0001-7430-9359>, e-mail: enenckow2013@yandex.ru

Чуханов Михаил Сергеевич — студент 6 курса, <https://orcid.org/0009-0002-8180-212X>, e-mail: wikulya1201@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The work was carried out within the framework of the IV Youth Research Grant of the Ryazan State Medical University named after Professor Yu. I. Ukhov.

Information about the authors:

Tat'yana M. Cherdantseva — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics, SPIN: 3773-8785, <https://orcid.org/0000-0002-7292-4996>, e-mail: cherdan.morf@yandex.ru

✉ *Marina S. Nekrasova* — Assistant of the Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics, SPIN: 2035-8060, <https://orcid.org/0000-0001-8178-6014>, e-mail: marinaneckrasova555@gmail.com

Antonina A. Kachkurkina — Assistant of the Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics, SPIN: 5877-1753, <https://orcid.org/0009-0005-9523-6896>, e-mail: miffka_08@mail.ru

Nikita V. Enenkov — 3rd-year Student, SPIN: 5431-9170, <https://orcid.org/0000-0001-7430-9359>, e-mail: enenckow2013@yandex.ru

Mikhail S. Chukhanov — 6th-year Student, <https://orcid.org/0009-0002-8180-212X>, e-mail: wikulya1201@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.