

© Хитрик А. Й., Макеева Л. В., Завгородняя М. И., Сулаева О. Н.

УДК 611.016.54:616.001.4-036.8/8:616.092-036.12

Хитрик А. Й., Макеева Л. В., Завгородняя М. И., Сулаева О. Н.

## МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТРОМБОЦИТОВ НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Запорожский государственный медицинский университет (г. Запорожье)

oksanahistology@gmail.com

Работа является фрагментом НИР «Морфофункциональные особенности слизистых оболочек и внутренних органов человека и животных в норме и после введения антигена», № государственной регистрации 0103U00939.

Управление течением раневого процесса до сих пор остается актуальной проблемой клинической медицины. Этиология возникновения ран разнообразна: травмы, сдавления, нарушения микроциркуляции, инфекционная инвазия, ожоги, нарушение метаболизма (сахарный диабет), и пр. [8]. Это формирует не только клиническую проблему для врача, стоящего перед выбором лечебной тактики, но и определяет нарушение комфорта и качества жизни пациентов. В этом аспекте весьма актуальным является использование новых подходов и технологий в коррекции течения раневого процесса, которые базируются на результатах фундаментальных исследований течения репаративных процессов в коже. К ним относится использование антицитокиновой терапии и факторов роста, клеточной и генной терапии [12, 17]. Одним из перспективных и довольно успешных направлений в лечении хронически незаживающих ран является применение плазмы, богатой тромбоцитами (PRP) в целях стимуляции регенераторных процессов. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма впервые была использована и исследована еще в 70-х годах прошлого столетия. Стимулирующие эффекты PRP продемонстрированы в широком спектре работ по хирургии, дерматологии, косметологии, стоматологии и травматологии [1, 2, 18]. Доказано стимулирующее действие PRP на регенерацию тканей кожи, слизистую оболочку желудка и кишки, костную ткань, мышцы и сухожилия [3, 7, 9, 16], что предполагает возможность широкого использования PRP в целях стимуляции репаративных процессов в разных тканях, включая кожу. Однако, несмотря на то, что полезные свойства PRP известны в течение десятиков лет, в клинической медицине, увы, не снизилась частота длительно незаживающих ран. Далеко не во всех случаях использование PRP определяет эффективное заживление ран кожи и язвенных дефектов слизистых оболочек [3, 13, 15]. До сих пор неясно, изменение каких фаз и клеток предопределяет оптимальный морфогенетический эффект тромбоцитов на течение раневого процесса. Для решения данных проблем в первую очередь важно ответить на вопрос, почему же PRP является столь мощным стимулятором репарации и способствует

процессу заживления ран? Ответу на данный вопрос и посвящена данная работа.

### Тромбоциты – источник биологически активных веществ

Как известно, тромбоциты не только вовлечены в тромбогенез и работу коагуляционной системы плазмы крови, но также регулируют процессы воспаления и регенерации [4, 6, 14]. В этом отношении тромбоциты являются уникальным накопителем и носителем факторов роста, регуляторов гемостаза и воспаления, часть которых образуется в течение мегакариоцитопоэза, а часть секретируется клетками других тканей и органов и захватывается тромбоцитами из крови [14]. Кроме того, согласно результатам изучения протеома и транскриптома тромбоцитов, последние являются носителями мРНК и микроРНК, что определяет их способность к синтезу (трансляция и посттрансляционная модификация) белков, не говоря уже о продукции широкого спектра метаболитов арахидоновой кислоты [4, 6]. Тем не менее, основным носителем биологически активных веществ в тромбоцитах являются их гранулы. В составе гранул тромбоцитов содержится широкий спектр биологически активных веществ, предопределяющих мощный стимулирующий эффект на репаративные процессы, а также модулирующее влияние на воспаление [3, 19]. В состав  $\alpha$ -гранул входит более 30 различных белков:  $\beta$ -тромбоглобулин, фактор 4 тромбоцитов, фактор V, фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин, фибронектин, витронектин,  $\alpha$ -макроглобулин, P-селектин, фактор роста тромбоцитарного происхождения, ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1 (PAI-1),  $\alpha$ 2-антиплазмин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, протеин S, лейкоцитарный хемотаксический фактор, высокомолекулярный кининоген и др. [9, 15]. Большинство из этих факторов синтезируются еще в мегакариоцитах и обладает широким спектром биологических эффектов, включая: 1) регуляцию пролиферации клеток; 2) модуляцию адгезии и хемотаксиса; 3) участие в реализации плазменного звена системы гемостаза; 4) вазоактивное действие; 5) иммунные и другие эффекты (табл.).

Плотные (или  $\beta$ -) гранулы – содержат вещества, вызывающие, прежде всего, сосудистые реакции и агрегацию тромбоцитов. К таковым относят: адениловые нуклеотиды (АТФ, АДФ – неметаболический пул, АМФ, цАМФ, ГДФ); биогенные амины: серотонин, адреналин, норадреналин, дофамин, гистамин,  $Ca^{2+}$  и др. ионы [5, 9]. d-гранулы – лизо-

Содержимое гранул тромбоцита

Частица гранул	Классы веществ	Содержимое
b-гранулы		
Матрикс	Проагреганты	АДФ, АТФ, ГДФ, ГТФ
	Регуляторы	Серотонин, гистамин
	Ионы	Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup>
Мембрана гранул	Рецепторы	CD62P, Гликопротеины GP Ib и GP IIb/IIIa
	Сигнальные молекулы	LAMP2, Src, Raf-1
a-гранулы		
Матрикс	Адгезионные глико-протеины	Фибронектин, витронектин, фактор Виллебранда, тромбоспондин
	Хемоаттрактанты	Тромбоцитарный фактор 4, Гликопротеин богатый гистидином, PBT – Основной белок тромбоцитов, СТАР-III – Белок, активирующий соединительную ткань, NAP-2 – Нейтрофил-активирующий пептид
	Митогены	Фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), Трансформирующий фактор роста (TGF $\beta$ ), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) и др.
	Ингибиторы протеаз	Ингибитор тканевого фактора (TFPI), Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), Тромбоцитарный ингибитор коллагеназы (PDCI), 2-антиплазмин, С1 ингибитор, $\alpha$ 2-антитрипсин, $\alpha$ 2-макроглобулин
	Коагулянты	Факторы V, XI, XIII, Высоко молекулярный кининоген (HMWK), фибриноген, белок С, белок S, ингибитор белка С, Тромбоспондин (TSP-1, TSP-2)
Мембрана	Молекулы адгезии	CD9, CD31, CD36, CD62P, CD144=GLUT-3 Рецепторы GP IV, P-селектин
Лизосомы (d-гранулы)		
Матрикс	Кислые протеазы	Катепсины D и E Карбоксипептидазы А и В, коллагеназа, кислая фосфатаза, арилсульфатаза
	Глико-гидролазы	Гепариназа, b-галактозидаза, b-глюкуронидаза, b-N-ацетил-глюкозаминидаза, b-глицерофосфатаза, глюкозидазы, фукозидазы a-L-рабинозидаза, a-D-маннозидаза
Мембрана	Интегральные белки	Интегральный белок лизосом (LIMP-1), ассоциированный с лизосомой мембранный белок (LAMP-1, 2)

сомы, содержат протеолитические ферменты: катепсины А, С и D, коллагеназу, кислую фосфатазу, галактозидазу или  $\beta$ -глицерофосфатазу, эластазу, Р-глюкуронидазу, Р-глюкозидазу и пр. Эти гранулы не содержат лизосомных гидролаз, однако в их мембране присутствуют белки лизосом CD63/LAMP3 и LAMP2 [14,20].

**Роль тромбоцитов**

**в индукции и разрешении воспаления**

Изучение молекулярной биологии тромбоцитов в последние годы выявило ряд фактов, демонстрирующих возможность и важность их участия в воспалении. К доказательствам участия тромбоцитов в воспалении можно отнести: экспрессия Toll-like рецепторов, обеспечивающих распознавание патоген ассоциированного молекулярного паттернов; экспрессию широкого спектра цитокинов; синтез метаболитов арахидоновой кислоты; способность секретировать хемокины и наличие рецепторов к ним на плазмолемме тромбоцитов; секрецию металлопротеиназ. Это определяет участие тромбоцитов в ремоделировании сосудов и периваскулярных тканей [6,21]. Особого внимания заслуживают контактные взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами, возможные благодаря наличию на тромбоцитах рецепторов адгезии к эндотелию и лейкоцитам

[3,19]. Одним из классов регуляторов, обеспечивающих коактивацию и взаимостимуляцию тромбоцитов и лейкоцитов, являются хемокины. Хемокины тромбоцитов разнообразны и включают CC хемокины (RANTES, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , TARC) и CXC хемокины (тромбоцитарный фактор-4, ENA-78, GRO $\beta$ ), а также  $\beta$ -тромбоглобулины (преобразованный в CXC хемокин NAP-2 нейтрофильным катепсином G), CD40L и TREM-1 лиганд [4,6,14]. При тесных взаимодействиях плазмолемм лейкоцитов и тромбоцитов эти посредники могут активировать родственные рецепторы и вызывать немедленный и/или отсроченный ответ в иммунных клетках. Вместе эти сигналы индуцируют немедленный ответ в лейкоцитах, включая полную активацию интегринов и прочную адгезию, хемотаксис и миграцию, секрецию гранул и продукцию активных радикалов кислорода [11,14].

Одним из наиболее важных хемокинов тромбоцитов считается RANTES, который связывается с эндотелием при атеросклеротическом поражении и образует хемоаттрактантную поверхность для моноцитов [6,19]. RANTES совместно с P-селектином принимают участие в индукции экспрессии моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) [4,6,14], способствуя привлечению и рекрутированию моноцитов в зону повреждения сосудистой стенки.

Помимо участия в воспалении, тромбоциты по праву считаются клетками иммунной системы человека. Основанием такого утверждения, во-первых, стали доказательства того, что тромбоциты, как и профессиональные фагоциты, нейтрофилы и моноциты, имеют общие поверхностные антигены, включая рецепторы к иммуноглобулинам, С-реактивному белку, тромбоспондину – CD36 (тромбоцитарный GPIV), комплементу – CR3 и CR5a, цитокинам (включая ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6), и хемокинам [21]. Во-вторых, тромбоциты могут взаимодействовать с разным микроорганизмами прямым и непрямым путем, и могут интернализировать микробы, что способствует очищению кровотока от патогенов. Тромбоциты, стимулируемые через взаимодействие с микробами или их сигналами, генерируют АФЖ, обладающие антимикробной активностью. Подобно нейтрофилам и макрофагам, гранулы активированных тромбоцитов мобилизуются за счет сборки микротрубочек, и затем секретируются во внеклеточное пространство [6, 14].

#### Роль тромбоцитов в репарации

К важнейшим тромбоцитарным регуляторам регенерации, обеспечивающими лечебные эффекты PRP, являются компоненты альфа-гранул тромбоцитов. Помимо цитокинов, хемокинов и других белков, альфа-гранулы содержат фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулино-подобный фактор роста (IGF-1,2), основной фактор роста фибробластов (FGF-2), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  и FGF-2, а также IGF являются мощными стимуляторами синтеза протеогликанов, фибронектина, коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса в фибробластах. Кроме того, факторы, секретируемые тромбоцитами, способствуют мобилизации эндогенных прогениторов фибробластов, активации миофибробластов, стимулируют их пролиферацию и миграционную активность, что обеспечивает мощное усиление ремоделирования кожи [17].

Фактор роста тромбоцитарного происхождения – синтезируется мегакариоцитами, в тромбоцитах содержится в  $\alpha$ -гранулах. Каждый тромбоцит содержит около 1000 молекул PDGF [4, 14]. PDGF представляет собой полипептид, стимулирующий рост гладких миоцитов стенки сосудов и фибробластов; обеспечивает репарацию сосудистой стенки и соединительной ткани. Рецепторы к PDGF присутствуют на фибробластах, эндотелии и гладких мышечных клетках; PDGF стимулирует пролиферацию этих клеток, а также усиливает продукцию гликозаминогликанов, коллагена и других элементов соединительной ткани [15, 16].

Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) – известен как ведущий фиброген и мощный стимулятор формирования и секреторной активности миофибробластов и фибробластов [17]. Эти эффекты способствуют формированию грануляций и запуску программы ремоделирования периваскулярной соединительной ткани. Тромбоциты считаются важными переносчиками данного фактора роста,

способного стимулировать развитие репаративных процессов после повреждения стенки сосуда и соединительной ткани дермы или собственной пластинки слизистых оболочек [2, 7, 16]. Эта концепция послужила основанием для применения суспензии тромбоцитов при лечении хронических длительно не заживающих ран и язв желудочно-кишечного тракта. При этом TGF $\beta$  и другие факторы роста, секретируемые тромбоцитами, стимулируют в ране пул миофибробластов, обеспечивающих формирование грануляций [4].

Не менее важным в процессе репарации является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). VEGF – мощный эндотелий-специфический митоген, который обычно существует в форме гомодимера с молекулярной массой около 45 кДа [10, 13]. Данный фактор роста регулирует важные физиологические процессы, включает развитие и поддержание структурного гомеостаза сосудов, регуляцию коагуляции плазмы крови и сосудистого тонуса как напрямую, так и через модуляцию продукции оксида азота и простаноидов [10]. Семейство VEGF у человека включает пять гликопротеинов: VEGF-A (общезвестного как VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста [14]. Наиболее полно охарактеризован VEGF-A, обладающий наиболее выраженным ангиогенным потенциалом и способностью менять сосудистую проницаемость у взрослых [18]. Альтернативный сплайсинг и/или протектолитическое расщепление восьмого экзона гена VEGF-A ведет к появлению четырех основных изоформ VEGF-A: VEGF121, VEGF165 (который считается наиболее значимым), VEGF189, и VEGF206 [10]. Все представители семейства VEGF передают сигнал через три трансмембранных тирозинкиназных рецептора (VEGFRs): VEGFR-1, VEGFR-2, и VEGFR-3 [14]. Основным видом рецепторов, опосредующих митогенный, ангиогенный эффект и повышение сосудистой проницаемости, являются рецепторы 2 типа – VEGFR-2, которые экспрессируются клетками сосудистого эндотелия [16]. Усиление секреции VEGF тромбоцитами является важным стимулом ангиогенеза в фазу репарации ран. Повышению синтеза и секреции VEGF способствуют: 1) гипергликемия, 2) ишемия и активация экспрессии HIF-1 $\alpha$ ; 3) снижение уровня эндостатина [6, 8].

Нужно отметить, что тромбоциты также принимают активное участие в ремоделировании соединительной ткани за счет экспрессии широкого спектра металлопротеиназ MMP – семейства ферментов, обеспечивающих деградацию компонентов межклеточного матрикса. Наиболее важные из них – MMPs-1, 2, 3, 9; ADAM-10, -17. А также тканевых ингибиторов MMP, в частности TIMP-3; MMPs [4, 17]. Секретируемые при активации тромбоцитов металлопротеиназы могут модулировать активность других клеток, включая нейтрофилы, глияльные клетки, фибробласты [14].

#### Селективное освобождение молекул из тромбоцитов при активации

Условием реализации морфогенетического потенциала Тц является их активация и агрегация, сопровождаемая дегрануляцией и освобождением

тивних  
да и со-  
эй гла-  
цепция  
пензии  
тельно  
лечного  
ста, се-  
в ране  
миро-

и явля-  
(VEGF).  
і мито-  
омоди-  
10, 13].  
изиоло-  
держав-  
уляцію  
уса как  
и окси-  
3Fu че-  
-А (об-  
VEGF-D  
з полно  
иболее  
пособ-  
взрос-  
проте-  
на гена  
их изо-  
читает-  
ХБ [10].  
от сиг-  
назных  
EGFR-3  
ующих  
ишение  
впорты  
клетка-  
креции  
том ан-  
но син-  
тергли-  
HIF-1α;

а при-  
ви со-  
рокого  
на фер-  
ипонен-  
ажные  
же тка-  
; MMPs  
юцитов  
актив-  
диаль-

ого по-  
агация,  
днем

факторов роста и биологически активных веществ [11]. При этом тромбоциты способны секретировать содержимое гранул как частично – при оптимальной активации и в процессе трофических взаимодействий с органной капиллярной сетью, так полностью – при реакции освобождения, связанной с необратимой активацией. После секреции большинство мембран деградирует, гранулы не восстанавливаются, и тромбоциты теряют свою физиологическую активность [6]. При этом исследователи редко задаются вопросом, насколько гомогенна агрегационная активность Тц и всегда ли использование PRP гарантирует реализацию морфогенетических эффектов Тц. Активная секреция факторов роста и других молекул, входящих в состав гранул начинается в течение нескольких минут после активации Тц и в течение часа выделяется более 90% содержимого гранул Тц [11]. Поскольку механизмы агрегации и дегрануляции тесно сопряжены [4], снижение или пролонгирование агрегационного ответа предполагает возможность нарушения дегрануляции и высвобождения биологически активных веществ из Тц [11, 20]. Показано, что активация тромбоцитов зависит от действия лекарственных препаратов, природы стимулирующего агента, его концентрации и активации различных подтипов рецепторов [3, 9, 13]. При этом ответ тромбоцитов на разные факторы отличается не только амплитудой

агрегации, но и набором секретируемых молекул. Например, стимуляция тромбоцитов тромбином через PAR-1 сопровождается преимущественным освобождением VEGF, тогда как действие тромбина через PAR-4 вызывает секрецию эндостатина, обладающего противоположным эффектом на ангиогенез [13]. Данные факты диктуют необходимость предварительной оценки агрегационных характеристик PRP перед ее клиническим применением с целью стимуляции регенераторных процессов и выбор адекватных стимуляторов для таргетной стимуляции секреции необходимых факторов роста и соответствующих морфогенетических эффектов.

**Выводы.** Резюмируя данные современной литературы, можно сделать заключение, что тромбоциты обладают мощным морфогенетическим потенциалом благодаря секреции широкого спектра биологически активных веществ (цитокинов, хемокинов, факторов роста, металлопротеиназ, метаболитов арахидоновой кислоты и пр.). Это обеспечивает их активное участие в динамике раневого процесса.

**Перспективы дальнейших исследований.** Оптимальное использование морфогенетических эффектов тромбоцитов требует предварительной оценки их агрегационной активности и выбора адекватных стимуляторов агрегации, сопровождающейся селективной секрецией биологически активных молекул.

## Литература

1. Alsousou J. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature / J. Alsousou, M. Thompson, P. Hulley // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2009. – Vol. 91. – P. 987–996.
2. Arnoczky S. P. Platelet-rich plasma to augment connective tissue healing: making sense of it all / S. P. Arnoczky, Y. N. O. Caballero, Y. Y. Yeh // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* – 2010. – Vol. 18. – N. 7. – P. 445–448.
3. Barinov E. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding / E. Barinov, O. Sulaeva, Y. Lyakch // *Clinical and experimental gastroenterology.* – 2013. – T. 6. – С. 139.
4. Barinov E. F. Molecular mechanisms of thrombogenesis / E. F. Barinov, O. N. Sulaeva // *Kardiologija.* – 2012. – Vol. 52. – №12. – P. 45–56.
5. Barinov E. F. The role of purine receptors of thrombocytes in regulation of hemostasis / E. F. Barinov, O. N. Sulaeva // *Klin. Lab. Diagn.* – 2012. – N. 11. – P. 30–35.
6. Brass L. **Understanding and Evaluating Platelet Function** / L. Brass // *Hematology.* – 2010. – Vol. 10. – P. 387–396.
7. Compos R. Platelet-rich plasma in skin ulcer treatment / R. Compos, D. N. Parraza, A. F. Barandiaran // *Wounds.* – 2013. – Vol. 25(9). – P. 256–262.
8. Enoch S. Basic science of wound healing / S. Enoch, J. D. Leaper // *Surgery (Oxford).* – 2005. – Vol. 23. – P. 37–42.
9. Eppley B. L. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing / B. L. Eppley, J. E. Woodell, J. Higgins // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 114. – N. 6. – P. 1502–1508.
10. Etulain J. Platelet-mediated angiogenesis is independent of VEGF and fully inhibited by aspirin / J. Etulain, C. Fondevila, S. Negrotto // *Br. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 170(2). – P. 255–265.
11. Jonnalagadda D. Platelet secretion is kinetically heterogeneous in an agonist-responsive manner / D. Jonnalagadda, L. T. Izu, S. W. Whiteheart // *Blood.* – 2012. – P. 120(26). – P. 5209–5216.
12. Krafts K. P. Tissue repair: the hidden drama / K. P. Krafts // *Organogenesis.* – 2010. – Vol. 6. – P. 225–233.
13. Ma L. Proteinase-activated receptors 1 and 4 counter-regulate endostatin and VEGF release from human platelets / L. Ma, R. Perini, W. McKnight // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005. – Vol. 102(1). – P. 216–220.
14. Michelson A. D. **Platelets** 2nd ed. / A. D. Michelson // San Diego: Elsevier. Academic Press. – 2007. – P. 1343.
15. Ramos-Torrecillas J. Clinical utility of growth factors and platelet-rich plasma in tissue regeneration: a review / J. Ramos-Torrecillas, E. de Luna-Bertos, O. Garcia-Martinez // *Wounds.* – 2014. – Vol. 26(7). – P. 207–213.
16. Reinke J. M. **Wound Repair and Regeneration** / J. M. Reinke, H. Sorg // *Eur. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 49. – P. 35–43.
17. Robson M. C. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories / M. C. Robson, D. L. Steed, M. G. Franz // *Curr. Probl. Surg.* – 2001. – N. 38. – P. 72–140.
18. Sommeling C. E. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review / C. E. Sommeling, A. Heyneman, H. Hoeksema // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2013. – Vol. 66. – N. 3. – P. 301–311.
19. Sulaeva O. Relationship between leukocytes recruitment and risk of rebleeding in patients with peptic ulcers / O. Sulaeva, V. Delii, S. Zharikov // *Pathophysiology.* – 2015. – doi: 10.1016/j.pathophys.2015.07.002.
20. Sundman E. A. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma / E. A. Sundman, B. J. Cole // *Am. J. Sports Med.* – 2011. – Vol. 39(10). – P. 2135–2140.
21. Trzeciak-Ryczek A. Platelets – an important element of the immune system / A. Trzeciak-Ryczek, B. Tokarz-Deptuda, W. Deptuda // *Pol. J. Vet. Sci.* – 2013. – Vol. 16(2). – P. 407–413.



УДК 611.018.54:616-001.4-036.6/8:616-092-036.12

**МОРФОГЕНЕТИЧНІ ЕФЕКТИ ТРОМБОЦИТІВ НА ПЕРЕБІГ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ**

Хитрик А. Й., Макеева Л. В., Завгородня М. І., Сулаєва О. М.

**Резюме.** Робота присвячена аналізу ролі і механізмів участі тромбоцитів у регуляції ранового процесу. Показано, що тромбоцити секретують широкий спектр біологічно активних речовин (цитокінів, хемокинів, факторів росту, металлопротеїназ, метаболітів арахідонової кислоти; експресують Toll-подібні рецептори, рецептори до цитокінів та хемокинів. Це детермінує участь тромбоцитів не тільки в регуляції гемостазу, а й у запаленні та регенерації, зумовлюючи можливість використання плазми, багатой на тромбоцити для управління рановим процесом. При цьому реакція тромбоцитів на різні стимули специфічна і проявляється не тільки амплітудою агрегації, а й секрецією різного спектру біологічно активних молекул. Оптимальне використання морфогенетичних ефектів тромбоцитів вимагає попередньої оцінки їх агрегаційної активності й вибору адекватних стимуляторів агрегації, що визначають селективну секрецію біологічно активних молекул.

**Ключові слова:** рановий процес, репарація, плазма, багата на тромбоцити.

УДК 611.018.54:616-001.4-036.6/8:616-092-036.12

**МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТРОМБОЦИТОВ НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА**

Хитрик А. Й., Макеева Л. В., Завгородня М. И., Сулаева О. Н.

**Резюме.** Работа посвящена анализу роли и механизмов участия тромбоцитов в регуляции раневого процесса. Показано, что тромбоциты секретируют широкий спектр биологически активных веществ (цитокинов, хемокинов, факторов роста, металлопротеиназ, метаболитов арахидоновой кислоты; экспрессируют Toll-like рецепторы, рецепторы к цитокинам и хемокинам. Это детерминирует участие тромбоцитов не только в регуляции гемостаза, но и в воспалении и регенерации, предопределяя возможность использования плазмы, богатой тромбоцитами для управления раневым процессом. При этом реакция тромбоцитов на разные стимулы специфична и проявляется не только амплитудой агрегации, но и секрецией разного спектра биологически активных молекул. Оптимальное использование морфогенетических эффектов тромбоцитов требует предварительной оценки их агрегационной активности и выбора адекватных стимуляторов агрегации, сопровождающейся селективной секрецией молекул.

**Ключевые слова:** раневой процесс, репарация, плазма, богатая тромбоцитами.

UDC 611.018.54:616-001.4-036.6/8:616-092-036.12

**MORPHOGENETIC EFFECTS OF PLATELETS DURING WOUND HEALING**

Khitrik A. I., Makeyeva L. V., Zavgorodnyaya M. I., Sulajeva O. N.

**Abstract.** This review is devoted to the assessment of the role and mechanisms of platelets' participation in the regulation of wound healing. It has been shown that platelets secrete a wide range of biologically active substances, including cytokines, chemokines, growth factors, metalloproteinases, arachidonic acid metabolites etc. In addition, platelets express Toll-like receptors, receptors for cytokines and chemokines, as well as receptors for interacting with leukocytes that determine the role of platelets in regulation of hemostasis, inflammation and repair. These facts determine the use of platelet rich plasma (PRP) for the management of wound healing process. The efficacy of PRP was demonstrated in plastic surgery, diabetic wounds management, gastric ulcers treatment etc. The beneficial effect of PRP led to its implementation in osteology, dentistry, cosmetology and gynecology. However it is still unclear what factors determine the beneficial effects of PRP use and why in some cases PRP-therapy is not effective.

Actually platelets are a natural source of numerous growth factors. Growth factors, stored within platelet  $\alpha$ -granules, include platelet derived growth factor (PDGF), insulin like growth factor (IGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor (PDGF), and transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ). These growth factors are involved in key stages of wound healing and regenerative processes including chemotaxis, proliferation, differentiation of endothelial cells and their progenitors, that leads to angiogenesis; promote myofibroblast formation and secretory activity; as well as activation of reepithelisation of the wound surface by acceleration of keratinocytes proliferation and migration.

The release of these growth factors is triggered by the activation of platelets that can be initiated by a wide diversity of substances. However platelets' response to various factors is different. The specificity of the agonist-induced platelets' reaction is appeared in amplitude of the aggregation and secretion of different spectrum of biologically active molecules. For instance, platelets stimulation with some agents can lead to activation of their proinflammatory activities, while another factor stimulates the releasing of proangiogenic factors. Optimal use of morphogenetic effects of platelets requires a preliminary assessment of their aggregation activity and selection of adequate promoters and aggregation accompanied by a selective secretion of the molecules.

**Keywords:** wound process, repair, platelet rich plasma.

Рецензент – проф. Проніна О. М.

Стаття надійшла 06.11.2015 року