

ОГЛЯДИ

УДК: 612.897+06:612.172

doi: 10.25128/2078-2357.25.3.6

¹О. С. ВОЛОШИН, ²В. Д. ВОЛОШИН, ¹Г. Б. ГУМЕНЮК

¹Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка
вул. М. Кривоноса, 2, Тернопіль, 46027

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001
e-mail: voloshyn@tnpu.edu.ua

АКТУАЛЬНІ НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕНЬ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ

У статті висвітлено основні аспекти сучасних досліджень клітинних механізмів репаративної регенерації та значення у цьому процесі макрофагів, фібробластів, міофібробластів, нейтрофілів, перицитів, стовбурових клітин. Проаналізовано роль макрофагів у знищенні патогенів, видаленні загиблих клітин, регуляції діяльності фібробластів, ендотеліоцитів, кератиноцитів. Показано виняткову участь у процесі репарації фібробластів, які активують клітини спадкового імунітету, разом з міофібробластами є центральною ланкою ремоделювання тканин в рані, сприяють її закриттю. Проаналізовано напрями досліджень, присвячених можливості використання стовбурових клітин та екзосом для регенерації, пошуку вирішення проблеми об'єктивного контролю відновлення тканин. Зазначено необхідність подальшого вивчення механізмів диференціації та функціонування міофібробластів, участі нейтрофілів і перицитів в процесах загоєння, ролі регенераторного потенціалу стовбурових клітин, макрофагів, ендотеліоцитів, дослідження молекулярних механізмів взаємодії між клітинами.

Ключові слова: репаративна регенерація, клітинні механізми, загоєння ран, запальні клітини, фібробласти, фіброз.

Пошкодження цілісності тканин внаслідок травми, хірургічного втручання чи запального процесу активує комплекс генетично запрограмованих механізмів репаративної регенерації. Успішний перебіг процесів відновлення пошкоджених структур призводить до повного заміщення дефекту оригінальною тканиною або неповноцінного заміщення з утворенням рубця.

Репаративна регенерація є комплексом складних метаболічно вимогливих процесів із залученням запальних клітин, зокрема нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів. Участь цих клітин у відновленні тканин після пошкодження забезпечує очищення рани, вироблення факторів росту, метаболітів, хемокінів [10], підвищення функціональної активності фібробластів [25]. Пошкодження цілісності тканин ініціює комплекс неспецифічних реакцій: розвиток запалення, активацію макрофагів, інфільтрацію імунокомпетентних клітин, локальну активацію колаген-продукуючих мезенхімальних клітин, рекрутування попередників фібробластів [14, 23, 42]. Висока частота травматичних ушкоджень різного генезу обґрунтовує актуальність практичного запиту в поглибленому вивченні клітинних основ і механізмів репаративної регенерації. Отримані результати експериментальних досліджень дозволять оптимізувати способи стимуляції репаративної регенерації і попередження надмірного фіброзу та порушення функції

органів. Мета роботи – проаналізувати фахові літературні джерела щодо сучасних аспектів вивчення клітинних механізмів репаративної регенерації та можливих методів стимуляції процесів загоєння. У дослідженні проведено системний аналіз сучасних фахових літературних джерел шляхом використання наукометричних баз даних і пошукових систем наукової інформації, зокрема PubMed, Medscape, Google Scholar.

Пошкодження цілісності тканин запускає каскад процесів репаративної регенерації, синхронізованих в часі й просторі [19]. Перебіг загоєння є комплексом складних, послідовних, метаболічно вимогливих процесів. Нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити є запальними клітинами і виконують в ділянці пошкодження широкий спектр першочергових завдань, сприяючи очищенню рани та виробляючи фактори росту, метаболіти, хемокіни [10]. Цей процес стимулює підвищення функціональної активності фібробластів. Клітини запалення виробляють специфічні фактори взаємодії з молекулами міжклітинного матриксу, зокрема з колагеном і еластином [25].

Вагома роль у механізмах загоєння належить макрофагам, які беруть участь в регуляції активності процесу запалення, знищенні патогенів, видаленні мертвих клітин. Під час регенерації макрофаги виділяють фактори, що впливають на фібробласти, кератиноцити, ендотеліоцити і регулюють розмноження та диференціацію цих клітин. Вказані функції макрофагів мають важливе значення в процесах утворення кровоносних судин і репаративної регенерації. Доведено, що в осіб з діабетом функція макрофагів зазнає змін: клітинам характерна підвищена секреція прозапальних цитокінів і висока чутливість до стимуляторів запалення [1]. Між макрофагами різного типу є певна функціональна відмінність. Функція запальних макрофагів – початкова реакція на пошкодження тканини, а функція активованих макрофагів – участь у закритті рани та відновленні тканин [9]. У випадку формування незагойних ран макрофагам характерна зміна функціонального фенотипу. Дослідження показують, що функціональна різноманітність макрофагів у фенотипі не обмежується класично активованим, прозапальним M1 та альтернативно активованим, протизапальним M2. Тепер виділяють додатково чотири змінно активованих субфенотипи: M2a, M2b, M2c і M2d. Різноманітні фенотипи макрофагів потребують подальших досліджень для розуміння їх ролі в патогенезі порушення загоєння тканин [2]. Макрофаги у хворих на діабет демонструють знижену здатність до фагоцитозу й ефероцитозу, а в розподілі фенотипів макрофагів є дисбаланс [1, 41].

Макрофаги вирізняє висока пластичність, що дозволяє їм виконувати широкий спектр функцій залежно від потреб тканини чи мікросередовища. Вони перебувають практично в усіх тканинах організму, зокрема, у кістковій тканині вони представлені остеокластами, які беруть активну участь не лише в процесі руйнування кісткової тканини, але й у загоєнні кісток. Макрофаги сприяють ініціації запалення після пошкодження кістки і під час її ендохондрального формування [34].

Вагому роль у процесі репаративної регенерації і загоєння відіграють фібробласти, функціональна активність яких контролюється різними регуляторними сигналами [44]. Роль фібробластів у процесі репаративної регенерації підтверджує дослідження морфологічної характеристики результатів імплантації децелюляризованих та рецелюляризованих шкіряних каркасів свині. Експериментально виявлено відмінності у відповіді тканин на різні матриці. У ранах, покритих децелюляризованими дермальними матрицями, формується рубцева тканина, яка вимагає наступної аутодермопластики. У ранах, покритих рецелюляризованими дермальними матрицями, формувались повноцінні дермальні та епідермальні шари [37].

У процесах загоєння фібробласти активують клітини спадкового імунітету, залучають їх до захисних і відновних реакцій, беруть участь у транспортуванні фасціальної сполучної тканини в рани [19]. Основним типом клітин у дермальному шарі шкіри є дермальні фібробласти кількох підтипів: папілярні, ретикулярні, фібробласти, пов'язані з волосяними фолікулами, а також міофібробласти після поранення. Поглибленого вивчення потребують структурно-функціональні особливості субпопуляцій дермальних фібробластів, їх клітинні маркери та внесок у загоєння ран з потенційним спрямуванням результатів досліджень у розробку клітинної терапії ран і профілактику надмірного рубцювання [39, 45].

Фібробласти й міофібробласти відіграють центральну роль у процесі ремоделювання тканин в ділянці ран шкіри. Міофібробласти активно синтезують білки позаклітинного матриксу і сприяють закриттю рани. За нормальних умов міофібробласти зникають з грануляційної тканини шляхом апоптозу після закриття рани, їх диференціацію й апоптоз модулюють цитокіни та механічний стрес [33]. Однак, міофібробласти можуть відігравати також негативну роль, їх хронічна присутність і тривала активність сприяє розвитку фіброзних патологій не тільки шкіри, але й нирок, печінки, легень. У цьому питанні важливе значення має адекватність кількості, рівня і часу функціональної активності міофібробластів, що зумовлює потребу в подальших дослідженнях механізмів їх диференціації і функціонування [8, 16, 17, 35, 47].

Успішність репаративної регенерації істотно залежить від контролю взаємодії між міофібробластами й активованими макрофагами, що продукують запальні цитокіни. Комунікацію макрофагів і міофібробластів здійснюють розчинні біохімічні, біофізичні та хімічні сигнали. Міжклітинний матрикс забезпечує передачу цих сигналів міжклітинної взаємодії і є головним координатором регенерації й загоєння [30].

Репаративна регенерація тісно пов'язана з процесом запалення, у якому нейтрофільні гранулоцити відіграють вирішальну роль. Ці клітини експресують широкий комплекс поверхневих рецепторів для численних лігандів, що підтримують їх вихід з кісткового мозку у кров, а з крові – у тканини, а також регулюють рух нейтрофілів до інфекційного вогнища або пошкоджених тканин, готують їх до розпізнавання імуноглобулінових рецепторів, знищення і видалення збудників інфекції, очищення пошкоджених тканин. Останні дослідження показали, що нейтрофіли здатні до значно складніших міжклітинних взаємодій: вони синтезують медіатори запалення, сприяють навчанню мієлоїдних клітин у кістковому мозку, стимулюють субпопуляцію нейтрофілів, здатну до гіперчутливих реакцій стосовно збудників інфекції [6].

Поглиблені дослідження функціонування нейтрофільних гранулоцитів пов'язані з потребами регенеративної медицини і тканинної інженерії для клінічного обґрунтування відновлення пошкоджених тканин. Останніми дослідженнями встановлено, що після активації нейтрофілів тривалість їх життя значно збільшується. Доведено, що нейтрофіли є високопластичними клітинами та можуть мати різні фенотипи, здатні до виконання ширшого спектру функцій, зокрема у вирішенні запальної реакції, інтеграції біоматеріалів і тканин, у подальшій регенерації тканин [12, 38].

Традиційно основну роль у процесах загоєння відводять міофібробластам, нейтрофілам, макрофагам, ендотеліоцитам. Однак, дослідження вказують на те, що перицити під час регенерації не лише стабілізують судини, але й здатні стимулювати загоєння з мінімальними рубцями, або, навпаки, сприяти утворенню фіброзних рубців. Ці клітини за потреби є активними учасниками клітинної пластичності та сигнальних подій [4, 28].

У ході репаративної регенерації шкіри по завершенні фази проліферації починається фаза розсмоктування завдяки механізму апоптозу, недостатня активність якого призводить до збереження більшої кількості клітин, зокрема, фібробластів, і вираженого рубцювання. Важливим модулятором клітинної активності фібробластів є іннервація. Неадекватний рівень нейромедіаторів може спричинити як розвиток рубцевої тканини, так і хронічні рани [20].

Пошкодження клітин паренхіми в різних органах супроводжується розгортанням комплексу неспецифічних реакцій: розвиток запалення, активація макрофагів, інфільтрація імунокомпетентних клітин. Під впливом високоактивних цитокінів і хемокінів відбувається локальна активація колаген-продукуючих мезенхімальних клітин, зокрема міофібробластів і перицитів, а також рекрутування попередників фібробластів. Розуміння дії фіброгенних молекулярних сигналів та клітинних механізмів загоєння у таких органах, як серце, шкіра, легені, печінка, нирки, є необхідним для вдосконалення діагностики та розробки антифібротичних методів терапії [14, 23, 42].

Порівняно з іншими органами, шкіра з об'єктивних причин найчастіше зазнає пошкоджень через вплив чинників різної природи: механічної, біологічної, хімічної. Загоєння шкірних ран розпочинається з тромбоцитарного гемостазу, запалення, реепітелізації, утворення грануляційної тканини, ангіогенезу та ремоделювання. Регенерація епідермісу активується вже за кілька годин після травми і залежить від численних сигналів і клітинних процесів як всередині епідермісу, так і в суміжних тканинах. У цьому процесі бере участь цілий ряд

клітинних рецепторів, цитокінів, факторів росту, матриксних металопротеїназ, а також міжклітинний матрикс [32]. Репаративна регенерація і загоєння ран шкіри є складним багатоступеневим процесом, що передбачає взаємодію між кератиноцитами, фібробластами, клітинами запалення, клітинами ендотелію. Ефективність регенерації залежить від контрольованості запальної реакції, характеру ангиогенезу та ремоделювання тканин [11]. Важливе значення відіграє також такий фактор регенерації, як інфламасоми – багатобілкові олігомерні комплекси, що активують процес запалення після пошкодження тканин, ефективно регулюють реакцію відновлення тканин, індукцію антимікробних пептидів та цитокінів [31].

Особливістю регенерації після інфаркту міокарда є потужна ангиогенна відповідь, ефективно відновлення васкуляризації, що обмежує гіпертрофовані кардіоміоцити та вираженість рубця завдяки зменшенню вироблення колагену. Експериментально доведено, що широкий діапазон сигнальних шляхів, зокрема модуляція внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} через іонні канали, регулюють ангиогенез в інфарктному серці. Ще одним важливим механізмом відновлення серця після інфаркту міокарда є міжклітинна комунікація, у якій важливу роль відіграють позаклітинні везикули, що містять проангиогенні білки та некодувальні РНК, зокрема мікроРНК [13, 26, 43].

Аналіз клітинних механізмів репаративної регенерації тісно пов'язаний з експериментальними дослідженнями, спрямованими на пошук практичних методів оптимізації загоєння ран. Одним з таких перспективних напрямків є терапія стовбуровими клітинами. З цією метою пропонують використання клітин з різних джерел: кістковий мозок, жирова тканина, ендотеліальні клітини-попередники, дермальні плюрипотентні стовбурові клітини [5, 7, 11].

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) отримали широке використання завдяки своїй регенеративній здатності та терапевтичному потенціалу. Вони виявлені біля основи волосяного фолікула, у дермальних шарах, у тканині гіподерми. МСК є важливим регулятором регенерації тканин шкіри: вони диференціюються в клітини шкіри, аутокринним та паракринним шляхом активують регенерацію й загоєння. Секретами МСК забезпечують зміну запального фенотипу макрофагів, сприяють ангиогенезу, утворенню клітин, формуванню позаклітинного матриксу й грануляційних тканин, однак механізми цих процесів потребують поглибленого дослідження [15, 27, 29, 46].

Екзосоми є критичними паракринними медіаторами, які здатні індукувати регенеративні ефекти шляхом перенесення біоактивних молекул, таких як мікроРНК (міРНК). Тому перспективним є вивчення механізмів впливу екзосом з плазми пуповинної крові людини (UCB-Exos) на загоєння ран. У представлених у літературі дослідженнях UCB-Exos були виділені ультрацентрифугуванням та введені підшкірно в рани мишам. Ефективність впливу UCB-Exos на загоєння ран оцінювали на підставі гістологічного аналізу, імунофлуоресцентних досліджень і швидкості закриття ран. Трансплантація UCB-Exos у рани шкіри мишей помітно пришвидшила васкуляризацію, відновлення епітелію, зменшення ширини рубців. Вважають, що UCB-Exos може стимулювати ангиогенну активність ендотеліоцитів, сприяти розмноженню та міграції фібробластів і оптимізувати загоєння ран [18]. Перспективним є використання екзосом, отриманих із сироватки. За результатами досліджень, ексудат є модифікованою сироваткою з великою кількістю екзосом. Саме тому рановий ексудат має великий експериментальний і практичний потенціал у загоєнні ран за допомогою паракринної сигналізації. Доведено здатність екзосом сироватки посилювати фосфорилування серин-треонінкінази в обпеченій тканині шкіри, що є важливо для активації клітинних сигналів під час загоєння ран [21].

Одним з вирішальних факторів активації ангиогенезу та регенерації тканин є базовий фактор росту фібробластів – bFGF. Цей чинник сприяє міграції фібробластів дерми й ендотеліоцитів, пов'язаних з формуванням матриксу в процесі репаративної регенерації, однак його використання у практиці обмежене через швидке розкладання у фізіологічних умовах. Перспективним шляхом практичного використання bFGF є наночастинки людського сироваткового альбуміну, завантажені факторами росту. У процесі регенерації такі наночастинки забезпечать стабільність і пролонговану дію, значно посилюють проліферацію та

міграцію дермальних фібробластів. Загоєння ран оптимізується, ангиогенез пришвидшується, позаклітинний матрикс стає високоорганізованим [36].

У літературі представлені результати гістологічної оцінки ефективності сироватки кролика в загоєнні ран шкіри. Через 2 доби після травми в групі, що отримувала сироватку кролика, спостерігали виражену інфільтрацію поліморфноядерних лейкоцитів з істотними відкладеннями фібрину, а через 7 діб після травми виявили виражену інфільтрацію моноклеарними й поліморфоядерними лейкоцитами, відкладення фібрину, помірну фіброплазію. Через 14 діб після травми гістологічні дослідження показали ефективну епітелізацію та утворення колагенових волокон у дермі, на 21 добу після травми завершилась реепітелізація епідермісу. Позитивним фактом слід вважати також відсутність в дермі лейкоцитарної інфільтрації й ознак фіброплазії [24].

Ефективність перебігу репаративної регенерації й загоєння ран вагомим чином залежить від задоволення метаболічних потреб організму, які помітно зростають під час стресу. Недостатнє задоволення потреб організму в поживних речовинах здатне істотно загальмувати загоєння рани і навіть спричинити їх хронізацію [3, 22, 40].

Висновки

Незважаючи на значний обсяг результатів експериментальних досліджень, клітинні механізми фундаментального процесу регенерації залишаються недостатньо вивченими. Поглиблений аналіз ролі фібробластів, клітин запалення, макрофагів, ендотеліоцитів, регенераторного потенціалу стовбурових клітин, характеристики місцевих та системних чинників контролю регенерації є актуальною темою експериментальної біології і практичної медицини. Причиною цього є не вирішені остаточно потреби оптимізації й стимуляції процесів загоєння тканин, контролю регенерації, а також попередження розвитку надмірного фіброзу. Потребують вирішення питання, пов'язані з пошуком джерел стовбурових клітин, методами їх розмноження й диференціації.

1. Aitcheson S. M., Frentiu F. D., Hurn S. E., Edwards K., Murray R. Z. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds. *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 16. P. 4917. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules26164917>.
2. Anders C. B., Lawton T. M. W., Ammons M. C. B. Metabolic immunomodulation of macrophage functional plasticity in nonhealing wounds. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019. Vol. 32, № 3. P. 204–209. URL: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000550>.
3. Arribas-López E., Zand N., Ojo O., Snowden M. J., Kochhar T. The effect of amino acids on wound healing: a systematic review and meta-analysis on arginine and glutamine. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 8. P. 2498. URL: <https://doi.org/10.3390/nu13082498>.
4. Bodnar R. J., Satish L., Yates C. C., Wells A. Pericytes: a newly recognized player in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2016. Vol. 24, № 2. P. 204–214. URL: <https://doi.org/10.1111/wrr.12415>.
5. Chang S. Y., Lee J. H., Oh S. C., Lee M. Y., Lim N. K. Human fibroblast growth factor-treated adipose-derived stem cells facilitate wound healing and revascularization in rats with diabetes mellitus. *Cells*. 2023. Vol. 12, № 8. P. 1146. URL: <https://doi.org/10.3390/cells12081146>.
6. Chapple I. L. C., Hirschfeld J., Kantarci A., Wilensky A., Shapira L. The role of the host-neutrophil biology. *Periodontology 2000*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12490>.
7. Chen Y. C., Chuang E. Y., Tu Y. K., Hsu C. L., Cheng N. C. Human platelet lysate-cultured adipose-derived stem cell sheets promote angiogenesis and accelerate wound healing via CCL5 modulation. *Stem Cell Research & Therapy*. 2024. Vol. 15, № 1. P. 163. URL: <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03762-9>.
8. Darby I. A., Zakuan N., Billet F., Desmoulière A. The myofibroblast, a key cell in normal and pathological tissue repair. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016. Vol. 73, № 6. P. 1145–1157. URL: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2110-0>.
9. Eming S. A., Murray P. J., Pearce E. J. Metabolic orchestration of the wound healing response. *Cell Metabolism*. 2021. Vol. 33, № 9. P. 1726–1743. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.07.017>.
10. Eming S. A., Wynn T. A., Martin P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science*. 2017. Vol. 356, № 6342. P. 1026–1030. URL: <https://doi.org/10.1126/science.aam7928>.
11. Farabi B., Roster K., Hirani R., Tepper K., Atak M. F., Safai B. The efficacy of stem cells in wound healing: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 5. P. 3006. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25053006>.

12. Fetz A. E., Radic M. Z., Bowlin G. L. Neutrophils in biomaterial-guided tissue regeneration: matrix reprogramming for angiogenesis. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2021. Vol. 27, № 2. P. 95–106. URL: <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0028>.
13. Fiorino E., Rossin D., Vanni R., Aubry M., Giachino C., Rastaldo R. Recent insights into endogenous mammalian cardiac regeneration post-myocardial infarction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 21. P. 11747. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms252111747>.
14. Frangogiannis N. G. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019. Vol. 65. P. 70–99. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>.
15. Guillamat-Prats R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. *Cells*. 2021. Vol. 10, № 7. P. 1729. URL: <https://doi.org/10.3390/cells10071729>.
16. Hinz B. Myofibroblasts. *Experimental Eye Research*. 2016. Vol. 142. P. 56–70. URL: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.07.009>.
17. Hinz B. The role of myofibroblasts in wound healing. *Current Research in Translational Medicine*. 2016. Vol. 64, № 4. P. 171–177. URL: <https://doi.org/10.1016/j.retram.2016.09.003>.
18. Hu Y., Rao S. S., Wang Z. X., Cao J., Tan Y. J., Luo J., Li H. M., Zhang W. S., Chen C. Y., Xie H. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function. *Theranostics*. 2018. Vol. 8, № 1. P. 169–184. URL: <https://doi.org/10.7150/thno.21234>.
19. Knoedler S., Broichhausen S., Guo R., Dai R., Knoedler L., Kauke-Navarro M., Diatta F., Pomahac B., Machens H. G., Jiang D., Rinkevich Y. Fibroblasts – the cellular choreographers of wound healing. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1233800. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1233800>.
20. Lebonvallet N., Laverdet B., Misery L., Desmoulière A., Girard D. New insights into the roles of myofibroblasts and innervation during skin healing and innovative therapies to improve scar innervation. *Experimental Dermatology*. 2018. Vol. 27, № 9. P. 950–958. URL: <https://doi.org/10.1111/exd.13681>.
21. Li Y., Yu Y., Xie Z., Ye X., Liu X., Xu B., Mao J. Serum-derived exosomes accelerate scald wound healing in mice by optimizing cellular functions and promoting Akt phosphorylation. *Biotechnology Letters*. 2021. Vol. 43, № 8. P. 1675–1684. URL: <https://doi.org/10.1007/s10529-021-03148-4>.
22. Liu P., Shen W. Q., Chen H. L. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas for the healing of pressure ulcers: a systematic review. *Journal of Wound Care*. 2017. Vol. 26, № 6. P. 319–323. URL: <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.6.319>.
23. Lurje I., Gaisa N. T., Weiskirchen R., Tacke F. Mechanisms of organ fibrosis: emerging concepts and implications for novel treatment strategies. *Molecular Aspects of Medicine*. 2023. Vol. 92. P. 101191. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101191>.
24. Majeed A. A., Abood D. A. Histological assessment of the efficiency of rabbit serum in healing skin wounds. *Veterinary World*. 2019. Vol. 12, № 10. P. 1650–1656. URL: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1650-1656>.
25. Marconi G. D., Fonticoli L., Rajan T. S., Pierdomenico S. D., Trubiani O., Pizzicannella J., Diomede F. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): the type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis. *Cells*. 2021. Vol. 10, № 7. P. 1587. URL: <https://doi.org/10.3390/cells10071587>.
26. Martín-Bórnez M., Falcón D., Morrugares R., Siegfried G., Khatib A. M., Rosado J. A., Galeano-Otero I., Smani T. New insights into the reparative angiogenesis after myocardial infarction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 15. P. 12298. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms241512298>.
27. Mazini L., Rochette L., Admou B., Amal S., Malka G. Hopes and limits of adipose-derived stem cells (ADSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 4. P. 1306. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21041306>.
28. Morikawa S., Iribar H., Gutiérrez-Rivera A., Ezaki T., Izeta A. Pericytes in cutaneous wound healing. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. Vol. 1147. P. 1–63. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16908-4_1.
29. Nourian Dehkordi A., Mirahmadi Babaheydari F., Chehelgerdi M., Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019. Vol. 10, № 1. P. 111. URL: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2>.
30. Pakshir P., Hinz B. The big five in fibrosis: macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication. *Matrix Biology*. 2018. Vol. 68–69. P. 81–93. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.019>.
31. Rathinam V. A. K., Chan F. K. Inflammasome, inflammation, and tissue homeostasis. *Trends in Molecular Medicine*. 2018. Vol. 24, № 3. P. 304–318. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.01.004>.
32. Rousselle P., Montmasson M., Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biology*. 2019. Vol. 75–76. P. 12–26. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.002>.

33. Sarrazy V., Billet F., Micallef L., Coulomb B., Desmoulière A. Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments. *Wound Repair and Regeneration*. 2011. Vol. 19, № 1. P. S10–S15. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2011.00708.x>.
34. Schlundt C., Fischer H., Bucher C. H., Rendenbach C., Duda G. N., Schmidt-Bleek K. The multifaceted roles of macrophages in bone regeneration: a story of polarization, activation and time. *Acta Biomaterialia*. 2021. Vol. 133. P. 46–57. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.052>.
35. Schuster R., Younesi F., Ezzo M., Hinz B. The role of myofibroblasts in physiological and pathological tissue repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2023. Vol. 15, № 1. P. a041231. URL: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041231>.
36. Son B., Kim M., Won H., Jung A., Kim J., Koo Y., Lee N. K., Baek S. H., Han U., Park C. G., Shin H., Gweon B., Joo J., Park H. H. Secured delivery of basic fibroblast growth factor using human serum albumin-based protein nanoparticles for enhanced wound healing and regeneration. *Journal of Nanobiotechnology*. 2023. Vol. 21, № 1. P. 310. URL: <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02053-4>.
37. Sotnichenko A. S., Gilevich I. V., Melkonyan K. I., Yutskevich Y. A., Rusinova T. V., Karakulev A. V., Bogdanov S. B., Aladina V. A., Belich Y. A., Gumenyuk S. E., Ushmarov D. I., Bykov I. M., Redko A. N., Porhanov V. A., Alekseenko S. N. Comparative morphological characteristics of the results of implantation of decellularized and recellularized porcine skin scaffolds. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol. 170, № 3. P. 378–383. URL: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05071-0>.
38. Sousa A. B., Barbosa J. N. The role of neutrophils in biomaterial-based tissue repair: shifting paradigms. *Journal of Functional Biomaterials*. 2023. Vol. 14, № 6. P. 327. URL: <https://doi.org/10.3390/jfb14060327>.
39. Talbott H. E., Mascharak S., Griffin M., Wan D. C., Longaker M. T. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2022. Vol. 29, № 8. P. 1161–1180. URL: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.07.006>.
40. Torsy T., Tency I., Beeckman D., Isoherranen K., Litchford M., De Vylder F. The role of glutamine and arginine in wound healing of pressure ulcers: a systematic review. *Wound Repair and Regeneration*. 2025. Vol. 33, № 4. P. e70077. URL: <https://doi.org/10.1111/wrr.70077>.
41. Waugh H. V., Sherratt J. A. Macrophage dynamics in diabetic wound healing. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2006. Vol. 68, № 1. P. 197–207. URL: <https://doi.org/10.1007/s11538-005-9022-3>.
42. Weiskirchen R., Weiskirchen S., Tacke F. Organ and tissue fibrosis: molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019. Vol. 65. P. 2–15. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.06.003>.
43. Wu X., Reboll M. R., Korf-Klingebiel M., Wollert K. C. Angiogenesis after acute myocardial infarction. *Cardiovascular Research*. 2021. Vol. 117, № 5. P. 1257–1273. URL: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa287>.
44. Xu Z., Zhou T., Wang Y., Zhu L., Tu J., Xu Z., Li L., Li Y. Integrated PPI- and WGCNA-retrieval of hub gene signatures for soft substrates inhibition of human fibroblasts proliferation and differentiation. *Aging (Albany NY)*. 2022. Vol. 14, № 17. P. 6957–6974. URL: <https://doi.org/10.18632/aging.204258>.
45. Xue M., Zhao R., March L., Jackson C. Dermal fibroblast heterogeneity and its contribution to the skin repair and regeneration. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*. 2022. Vol. 11, № 2. P. 87–107. URL: <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1287>.
46. Zhang B., Wu Y., Mori M., Yoshimura K. Adipose-derived stem cell conditioned medium and wound healing: a systematic review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2022. Vol. 28, № 4. P. 830–847. URL: <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2021.0100>.
47. Zhao M., Wang L., Wang M., Zhou S., Lu Y., Cui H., Racanelli A. C., Zhang L., Ye T., Ding B., Zhang B., Yang J., Yao Y. Targeting fibrosis, mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022. Vol. 7, № 1. P. 206. URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01070-3>.

¹O. S. Voloshyn, ²V. D. Voloshyn, ¹H. B. Humeniuk

¹Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University, Ukraine

²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ukraine

CURRENT DIRECTIONS OF RESEARCH INTO CELLULAR MECHANISMS OF REPAIRATIVE REGENERATION

Tissues of the body can be damaged by a wide range of environmental factors, including injuries of various origins, infectious diseases, radiation exposure, and dystrophic, destructive, and atrophic changes. The high frequency of tissue structure disruption has led to a significant increase in research activity concerning the mechanisms and processes of reparative regeneration. This research aims to develop modern, practical approaches to optimising healing.

The present article offers an analysis of extant scholarly sources concerning contemporary aspects of the study of cellular mechanisms of reparative regeneration and possible methods of stimulating healing processes. A systematic review of contemporary scientific literature from scientometric databases and scientific search engines, including PubMed, Medscape, and Google Scholar, was conducted.

The primary theoretical and experimental studies of cellular mechanisms of reparative regeneration focus on the roles of fibroblasts, myofibroblasts, macrophages, neutrophils, lymphocytes, keratinocytes, and other cells. The functions of macrophages in pathogen clearance, removal of dead cells, and release of factors regulating the activity of fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes have been established, although further investigation is required to elucidate the specific features of different macrophage phenotypes. Fibroblasts have been shown to play an exceptional role in reparative regeneration, with evidence indicating their ability to activate cells of innate immunity. Collectively with myofibroblasts, they constitute the central link in tissue remodelling within the wound area, thus contributing to wound closure.

Further research is required into the mechanisms of differentiation and functioning of myofibroblasts, as well as the regulation of their apoptosis. This is of crucial importance, since excessive activation of these cells contributes to the development of fibrotic pathologies in various organs.

Furthermore, the role of neutrophils in reparative regeneration is significant due to their key involvement in inflammation. Research has demonstrated that neutrophils possess the capacity for sophisticated intercellular interactions, and their activation has been shown to significantly extend their lifespan and functional role in the healing process.

A more in-depth examination of the cellular mechanisms underpinning regeneration is intrinsically linked to the substantiation of stem cell-based therapeutic interventions. A mounting body of research is exploring the potential of utilising both stem cells and their associated exosome products.

The present state of research in the domain of cellular mechanisms of reparative regeneration is indicative of two prevailing trends. Firstly, there is a strong connection to the ongoing need for objective monitoring of tissue recovery. Secondly, there is a need to develop effective methods to stimulate reparative processes. A detailed investigation of the regenerative potential of stem cells, fibroblasts, inflammatory cells, macrophages, and endothelial cells, along with the molecular mechanisms of intercellular interactions in tissue repair, remains highly promising.

Key words: reparative regeneration, cellular mechanisms, wound healing, inflammatory cells, fibroblasts, fibrosis.

Надійшла 02.09.2025.

УДК 582.923.1:581.9:615.322

doi: 10.25128/2078-2357.25.3.7

Є. Я. КРАВЧЕНЮК, О. В. СОРОКА, М. З. ПРОКОП'ЯК, Л. Р. ГРИЦАК,
Н. М. ДРОБИК

Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка
вул. М. Кривоноса, 2, Тернопіль, 46027
e-mail: drobyk.n@gmail.com

ВИДИ РОДУ *CENTAURIUM* HILL. У ФЛОРИ УКРАЇНИ: ПОШИРЕННЯ, БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ, ВИКОРИСТАННЯ

У статті узагальнено та проаналізовано сучасні наукові дані щодо видів роду *Centaurium* Hill. (родина *Gentianaceae* Juss.), поширених у флорі України. Розглянуто видовий склад роду, особливості поширення та екологічної приуроченості основних представників.

Проаналізовано хімічний склад видів роду *Centaurium* з урахуванням органоспецифічності накопичення біологічно активних речовин (БАР). Встановлено, що