

© Коллектив авторов, 2019

УДК 611.018.2:612.014.1

Шурыгина И.А.^{1,2}, Шурыгин М.Г.¹

Митогенактивируемые протеинкиназы как мишень для регуляции роста соединительной ткани

¹ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, г. Иркутск, Россия, ул. Борцов Революции, д. 1;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, г. Томск, Россия, Московский тракт, д. 2

В обзоре представлены современные представления о функции основных групп митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК) (ERK, JNK, p38). Показаны особенности функционирования каскадов. Представлена роль МАРК в регуляции функциональной активности фибробластов. Обобщены данные о влиянии активации и блокады внутриклеточных сигнальных каскадов на регуляцию роста соединительной ткани. Основное внимание как наиболее перспективному в плане регуляции роста соединительной ткани уделено семейству p38 МАРК. Представлен собственный опыт работы в данном направлении. В частности продемонстрировано, что стимуляция p38 МАРК при подавлении активности JNK каскада ведет к ускоренному образованию соединительной ткани в зоне послеоперационного хирургического рубца. Доказана возможность управления ростом соединительной ткани при воздействии на МАР-киназные каскады – пролонгированная блокада p38 МАРК снижает ширину кожного рубца и плотность коллагеновых волокон в зоне формирования послеоперационного рубца, снижает привлечение прогениторных клеток фибробластического ряда в зону формирования послеоперационного рубца, повышает фиброкластическую активность. Применение оригинального противоспаечного средства снижает интенсивность спайкообразования в брюшной полости при травме брюшины, усиливает апоптоз перитонеальных фибробластов. Таким образом, учитывая важную роль МАРК каскадов, доказанную возможность влиять на формирование соединительной ткани, использование стимуляторов и ингибиторов МАРК перспективно как новое направление в лечении многих заболеваний, патогенез которых связан с нарушением клеточной дифференцировки и пролиферации.

Ключевые слова: митогенактивируемая протеинкиназа; p38 МАРК; JNK МАРК; ERK МАРК; ингибитор МАРК; соединительная ткань.

Для цитирования: Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Митогенактивируемые протеинкиназы как мишень для регуляции роста соединительной ткани. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(4): 151-157.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.151-157

Для корреспонденции: Шурыгина Ирина Александровна, e-mail: irinashurygina@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания учредителя.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.04.2018

Shurygina I.A.^{1,2}, Shurygin M.G.¹

Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating of the connective tissue growth

¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Bortsov Revolutsii str. 1, 664003, Irkutsk;

²Siberian State Medical University, Moskovsky tract 2, 634050, Tomsk,

The review presents modern ideas about the function of the main groups of mitogen-activated protein kinases (MAPK) (ERK, JNK, p38). The authors consider influence on these signaling cascades as a promising direction for activation of connective tissue growth. The main focus as the most promising in terms of regulating the growth of connective tissue is given to the p38 MAPK family. The authors represent their own experience in this area. In particular, the article shows that p38 MAP-kinase stimulation while JNK inactivation causes accelerated formation of connective tissue in the area of postoperative surgical scar. The authors proved the possibility of controlling the growth of connective tissue when exposed to MAP kinase cascades - prolonged p38 MAPK blockade reduces the width of the skin scar and the density of collagen fibers in the zone of postoperative scar formation, reduces the involvement of progenitor fibroblastic cells in the zone of post-operative scar formation, increases fibroclastic activity. The use of the original anti-adhesive agent reduces the intensity of adhesions in the abdominal cavity with peritoneal injury, enhances apoptosis of peritoneal fibroblasts. Thus, given the important role of MAPK cascades, a proven ability to influence the formation of connective tissue, the use of stimulants and MAPK inhibitors is promising as a new direction in the treatment of many diseases whose pathogenesis is associated with impaired cell differentiation and proliferation.

Keywords: mitogen-activated protein kinase; p38 MAPK; JNK MAPK; ERK MAPK; MAPK inhibitor; connective tissue.

For citation: Shurygina I.A., Shurygin M.G. Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating of the connective tissue growth. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 151-157. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.151-157

For correspondence: *Irina A. Shurygina*, Doctor of Medical Sciences, prof. RAS, deputy director for Science, Federal State Budgetary Scientific Institution "Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology", Bortsov Revolutsii str. 1, Irkutsk, 664003, Russian Federation, e-mail: irinashurygina@gmail.com.

Information about authors:

Shurygina I.A., <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Shurygin M.G., <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.04.2018

Введение

Замещение соединительной тканью функционально активных структур является важной проблемой саноногенеза при широко распространенных заболеваниях, вносящих существенный вклад в снижение качества жизни и продолжительности жизни (кардиосклероз, цирроз печени, контрактуры суставов, спаечная болезнь, пневмосклероз). Разработка новых направлений, касающихся контроля и регуляции роста соединительной ткани, представляется крайне актуальной.

Иркутский научный центр хирургии и травматологии в течение 10 лет разрабатывает новые подходы, направленные на регуляцию роста соединительной ткани при помощи воздействия на компоненты внутриклеточных сигнальных каскадов. В качестве мишеней могут рассматриваться компоненты каскадов, обеспечивающие передачу сигналов с мембранных рецепторов в ядро клетки, что позволяет значимо влиять на пролиферативную и синтетическую активность клеток в зоне повреждения. Наиболее перспективными в этом нам представляются митогенактивируемые протеинкиназы (МАРК). МАРК регулируют экспрессию генов в клетках под действием внешних стимулов и играют значимую роль при делении клеток, их дифференцировке, выживании, элиминации путем апоптоза [1].

Выделяют типичные (передача сигнала происходит трехуровневым путем за счет фосфорилирования белков-мишеней в цепочке из двух ферментов) и атипичные МАРК (двухуровневый путь активации).

В настоящее время у млекопитающих выделяют следующие типы МАРК:

1) группа ERK (extracellular signal-regulated kinases) (ERK1, ERK2) – наиболее хорошо изученная группа. ERK МАРК активируются различными внеклеточными сигналами – в основном факторами роста, но могут быть активированы цитокинами, канцерогенами [2, 3]

2) группа JNK (c-Jun N-terminal kinase) – это стресс-активируемые протеинкиназы, участвующие в

процессах клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптозе и воспалении. Они активируются цитокинами и целым рядом других внешних воздействий, например, ультрафиолетовым облучением [4, 5].

3) группа р38 МАРК-киназ (МАРК11, МАРК12, МАРК13, МАРК14) – активируются при воздействии провоспалительных цитокинов, ультрафиолетового облучения, липополисахаридов, факторов роста. Отвечают за дифференцировку клеток, воспаление, апоптоз [6]. Киназы р38 и JNK, в отличие от относительно хорошо изолированного пути ERK1/2, имеют общие звенья активации и используют одни и те же цепочки внутриклеточных ферментов для передачи сигнала. Существует мало стимулов, которые могут вызвать активацию JNK без одновременной активации р38. Так, JNK имеют ряд субстратов, которые могут фосфорилировать только они. В то время как р38 МАРК также имеют некоторые уникальные мишени, обеспечивая необходимость участия в обоих каскадах (JNK и р38) для ответа на стрессовые стимулы.

4) ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5) – участвует в пролиферации клеток, активируется факторами роста. Она играет важную роль для развития сердечно-сосудистой системы и необходима для функционирования эндотелиальных клеток.

5) ERK3 и ERK4 – относятся к атипичным МАРК-киназам, транслоцируются в ядро при активации, вызывая фосфорилирование факторов транскрипции [7].

6) ERK7/8 – новейший член семейства МАРК-киназ, до настоящего времени недостаточно изучен. Он активируется стрессорными факторами и митогенами, суперэкспрессия может ингибировать клеточный цикл в S-фазе. Благодаря своей роли в защите целостности генома и подвижности клеток ERK7/8 является потенциальной мишенью для терапии рака [8, 9].

МАРК как система передачи информации в клетке. МАРК каталитически неактивны в своей основной

форме. Для активации они требуют (потенциально многократных) событий фосфорилирования в своих циклах активации, в результате чего относительно слабый сигнал, воздействующий на поверхностные рецепторы клеток, многократно усиливается, и информация поступает к ядру клетки. Результатом является формирование быстрого ответа на поступивший сигнал [10]. При этом активировать MAPK могут различные факторы: воздействие цитокинов, факторов роста, гормонов, ультрафиолетовое облучение, осмотический шок, ишемия-реперфузия, механическое воздействие [11].

После открытия MAPK целью исследователей являлся поиск соединений, позволяющих блокировать данные системы, желательнее с селективным характером воздействия. Единой химической классификации данных веществ на настоящий момент не существует, их делят по каскадам, на которые направлено воздействие. Одной только фирмой Tocris Bioscience (United Kingdom) производится 23 ингибитора p38 MAPK, 13 ингибиторов JNK MAPK и 8 – ERK MAPK.

MAPK как потенциальные регуляторы роста соединительной ткани. Круг публикаций, посвященный MAPK, достаточно широк. В US National Library of Medicine National Institutes of Health по запросу <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=MAPK> на 09.07.19 г. найдено 53833 публикации. Ингибиторам MAPK посвящено 15852 работ. В то же время оценке роли MAPK в регуляции функции фибробластов и роста соединительной ткани уделено недостаточно внимания. Не обнаружено ни одной обзорной работы, посвященной этой теме. Данный обзор основан на анализе оригинальных исследований, в той или иной мере касающихся роста соединительной ткани при воздействии на MAPK каскады.

В частности показано, что при активации p38 MAPK за счет применения трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) наблюдается усиление фиброза [12]. При действии TGF $\beta 1$ на клетки, выделенные из мягкой мозговой оболочки крыс линии Sprague Dawley, наблюдалось значительное повышение экспрессии фактора роста соединительной ткани и p38 MAPK. Однако при применении блокатора p38 MAPK SB203580 (4-[5-(4-Fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl]pyridine) в течение 1ч перед обработкой TGF $\beta 1$ удалось снизить экспрессию данных факторов. Об аналогичных наблюдениях в отношении гипертрофированной желтой связки сообщили Cao Y.L. et al. (2016) при применении ингибитора p38 SB 203580 [13], фибробластов оболочки глаза - Luo Y.H. et al. (2014). Интересно, что применение ингибитора JNK SP 600125 (Anthra[1-9-cd]pyrazol-6(2H)-one) не оказывало подобного эффекта [13].

При изучении культуры гладкомышечных клеток коронарных артерий человека установлено, что активация p38 MAPK приводит к позитивному фиброзу ответу. Введение ингибитора AGI-1067 не только резко ингибировало активацию MAPK p38, но также подавляло экспрессию TGF $\beta 1$, фактора роста соединительной ткани, коллагена I и VIII типа, снижало выраженность фиброза [14].

С учетом того, что JNK и p38 MAPK каскады тесно связаны, интересно наблюдение, демонстрирующее, что подавлении активности JNK каскада может демонстрировать стимуляцию p38 MAPK, при этом отмечается усиленное образование соединительной ткани в зоне повреждения кожи и подкожной клетчатки [15, 16]. Противоположную направленность в плане формирования соединительной ткани в отношении p38 и JNK MAPK демонстрируют Dolivo D.M. и соавт. [17]. Они показали, что ингибирование p38 MAPK с помощью малых молекул было достаточным для ослабления TGF β -опосредованной активации дермальных фибробластов человека и перехода этих фибробластов в миофибробласты. Напротив, блокада ERK или JNK усиливали такой переход. Ингибирование ERK и JNK заметно увеличивало экспрессию, а ингибирование p38 уменьшало экспрессию канонического маркера миофибробласта α -гладкомышечного актина. Фибробласты, культивируемые в присутствии ингибиторов ERK и JNK, продемонстрировали миофибробластическую морфологию, в то время как фибробласты, культивируемые в присутствии ингибитора p38, выглядели более удлиненными и не имели видимых стрессовых волокон актина [17].

Установлено, что активация p38, ERK1/2 и JNK усиливает фиброз при инфаркте миокарда [18]. На модели трансгенных мышей показано, что активация p38 при действии MKK6bE влияет на ремоделирование внеклеточного матрикса в миокарде и развитие контрактальной дисфункции, существенно усиливает фиброз. В то же время применение селективного блокатора p38 SB 239068 (trans-4-[4-(4-Fluorophenyl)-5-(2-methoxy-4-pyrimidinyl)-1H-imidazol-1-yl]cyclohexanol) перорально в течение 2 или 12 нед снижает интенсивность данного процесса [19].

Изучена роль активации MAPK в развитии легочного фиброза. Так, Weng J. et al. (2019) при обработке эмбриональных фибробластов легких человека амиодароном исследовали молекулярный механизм индуцированного амиодароном легочного фиброза. Установлено, что амиодарон стимулировал пролиферацию клеток и секрецию коллагена, индуцировал экспрессию α -гладкомышечного актина и мРНК виментина, что сопровождалось повышенным фосфорилированием

ем MAPK ERK1/2 и p38. Однако при обработке клеток SB203580 значительно снижался пролиферативный ответ и продукция α -гладкомышечного актина, виментина и коллагена [20].

С учетом вышеизложенного, в качестве мишени для целенаправленного изменения активности клеток в тканях при репаративных процессах с целью управления ростом соединительной ткани с нашей точки зрения наиболее интересна и перспективна группа p38 MAPK.

Эта перспективность доказана нами экспериментально при применении оригинальных пролонгированных способов доставки в послеоперационную рану блокатора p38 MAPK SB203560 в составе лекарственной пленки пролонгированного действия¹ – показано снижение ширины рубца на коже и плотности коллагеновых волокон при сохранении механической прочности в зоне формирования послеоперационного рубца, снижение привлечения прогениторных клеток фибробластического ряда в зону формирования послеоперационного рубца, повышение фиброкластической активности [21–25]. Применение оригинального противоспаечного средства Serogard[®] снижало интенсивность спайкообразования в брюшной полости при травме брюшины, усиливало апоптоз перитонеальных фибробластов² [26, 27].

Одной из актуальных проблем заживления ран кожи является формирование гипертрофических кожных рубцов. При данной патологии характерна гиперпродукция коллагена фибробластами [28]. Современные данные позволяют предположить, что активация MAPK (ERK1/2, p38, JNK) играет роль в патогенезе развития этого состояния. При этом активатором MAPK может выступать TGF β 1 [29–32].

При периодическом воздействии на культуру фибробластов, выделенных из гипертрофической рубцовой ткани пациентов, отрицательного давления с использованием вакуумного прибора, наблюдалось усиление фосфорилирования p38 MAPK, повышение экспрессии TGF β 1 и α -гладкомышечного актина. При этом предварительная обработка фибробластов блокатором p38 MAPK SB 203580 сводила на нет данные эффекты [33].

Перспективным является возможность применения воздействия на MAPK каскады при развитии фиброза

печени. Интересно исследование, касающееся возможного участия активации MAPK в развитии фиброза в печени. При инкубировании срезов печени человека (операционный материал) наблюдалось повышение экспрессии проколлагена типа 1A1, что авторы статьи расценивают как модель для изучения действия противофибротических средств. Применение же на этой модели ингибитора p38 MAPK SB 203580 продемонстрировало снижение уровня экспрессии проколлагена [34].

Как известно, формирование внеклеточного компонента зависит не только от уровня продукции коллагена фибробластами, но и от перестройки соединительнотканых волокон под действием специфических ферментов металлопротеиназа (MMP) [35–38].

MAPK каскады способны воздействовать на экспрессию металлопротеиназ [39, 40]. При этом p38 MAPK способны индуцировать металлопротеиназы, отвечающих за перестройку внеклеточного матрикса [41], а ERK, напротив, снижает их экспрессию в фибробластах [42].

Индукцию экспрессии MMP-13 ингибировали обработкой фибробластов специфическим ингибитором p38 SB 203580, в то время как блокирование пути ERK1/ERK2 с помощью селективного ингибитора PD 98059 существенно увеличивает экспрессию MMP-13. Кроме того, специфическая активация пути ERK1/ERK2 с помощью 12-О-тетрадеcanoилфорбол-13-ацетата заметно подавляла экспрессию MMP-13 в дермальных фибробластах в коллагеновом геле. Эти результаты показывают, что коллаген-зависимая индукция MMP-13 в дермальных фибробластах требует активности p38 и ингибируется активацией ERK1/ERK2. Следовательно, баланс между активностью путей ERK1/ERK2 и p38 MAPK, по-видимому, имеет решающее значение для регуляции экспрессии MMP-13 в дермальных фибробластах, предполагая, что p38 MAPK может служить мишенью для селективного ингибирования деградации коллагена [41].

Одними из известных активаторов MAPK каскадов служат различные факторы роста. Так, фактор роста фибробластов (FGF) активирует сигнальные пути ERK1/ERK2, p38 и JNK [43–46]. F.V. Engel и соавт. показали, что их использование при одновременном применении ингибитора p38 MAPK SB 203580 (внутрибрюшинно 1 раз в 3 сут в течение 4 нед) и FGF1 однократно в пограничную зону инфаркта сразу после перевязки коронарной артерии наблюдается стимуляция митоза кардиомиоцитов, уменьшается размер и плотность постинфарктного рубца. Напротив, изолированная терапия с помощью SB203580 не восстанавливает функцию сердца, несмотря на усиление митоза кардиомиоцитов [47].

¹Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. *Лекарственная пленка пролонгированного действия, способ изготовления и способ ее применения*. Патент 2445074, РФ; 2010.

²Shurygin M.G., Shurygina I.A. *Compounds, pharmaceutical compositions and a method for the prophylaxis and treatment of the adhesion process*. Патент 2012156938, WO; 2012.

К сожалению, клиническое применение веществ, воздействующих на активность MAPK каскадов в настоящее время лимитируется недостаточной эффективностью ингибиторов p38. Это, вероятно, обусловлено невозможностью создания высоких локальных концентраций в зоне регенерации при системном применении препаратов и развитием побочных эффектов при повышении дозы препаратов. Недостаточная эффективность ингибиторов p38 MAPK может быть также связана с наличием у киназ p38 и JNK общих звеньев активации и одних и тех же цепочек внутриклеточных ферментов для передачи сигнала.

В частности, показана недостаточная клиническая эффективность при системном применении неселективных ингибиторов p38 MAPK Pamarimod (6-(2,4-Difluorophenoxy)-2-[[3-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)propyl]amino]-8-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one) и VX-702 (6-[(Aminocarbonyl)(2,6-difluorophenyl)amino]-2-(2,4-difluorophenyl)-3-pyridinecarboxamide) при ревматоидном артрите [48].

К побочным эффектам применения ингибитора p38 MAPK «Pamarimod» относят повышение уровня цитолитических ферментов, высыпания на коже и повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям [49]. Данные побочные эффекты не зарегистрированы для другого ингибитора p38 MAPK - «Iosmarimod» (6-[5-(cyclopropylcarbamoyl)-3-fluoro-2-methylphenyl]-N-(2,2-dimethylpropyl) pyridine-3-carboxamide) [50]. В исследовании III фазы, LATITUDE-TIMI 60, обнаружено, что лечение пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда Iosmarimod, не снижает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [51].

Заключение

Учитывая важную роль и универсальность MAPK-киназных каскадов в регуляторных процессах, ответах клеток на внешние стимулы, перспективно изучение участия данных механизмов в универсальных биологических процессах, таких как воспаление, регенерация, трансформация соединительнотканых структур. Понимание роли MAPK каскадов в этих процессах открывает возможность разработки способов воздействия на рост соединительной ткани. Использование стимуляторов и блокаторов MAP-киназных механизмов перспективно как новое направление в лечении многих заболеваний, патогенез которых связан с избыточным или недостаточным развитием соединительнотканых структур. Важна разработка способов локальной доставки и создания локально высоких концентраций действующих веществ в зоне регенерации.

Литература (п.п. 1-9; 12-15; 17-20; 22; 24; 29; 31-36; 39; 41-45; 49-53 см. References)

- Атауллаханов Ф.И. Каскады ферментативных реакций и их роль в биологии. *Соросовский образовательный журнал*. 2000; 6(7): 2-7.
- Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б. Роль MAP-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 89(6): 36-40.
- Гранина Г.Б., Зеленин Н.В., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Лепехова С.А., Зеленин В.Н. Подавление активности Jnk MAPK в регуляции синтеза коллагена при раневом процессе. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; 5(75): 177-9.
- Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. *Лекарственная пленка пролонгированного действия, способ изготовления и способ ее применения*. Патент 2445074, РФ; 2010.
- Шурыгина И.А., Мантурова Н.Е., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б., Шурыгин М.Г. Использование блокатора p38 митогенактивируемой протеинкиназы для формирования послеоперационного рубца. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2014; 3: 41-5.
- Зеленин Н.В., Мантурова Н.Е., Шурыгин М.Г., Гранина Г.Б., Уманец В.А., Шурыгина И.А. Ингибирование сигнального каскада митогенактивированных протеинкиназ группы p38 как новая перспектива для улучшения качества послеоперационных рубцов. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2018; 21(4): 13-9.
- Шурыгина И.А., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б., Шурыгин М.Г. Влияние блокатора p38 MAPK на дифференцировку фибробластов в зоне формирования послеоперационного рубца. *Патогенез*. 2018; 16(2): 43-7.
- Shurygin M.G., Shurygina I.A. *Compounds, pharmaceutical compositions and a method for the prophylaxis and treatment of the adhesion process*. Patent 2012156938, WO; 2012.
- Шурыгина И.А., Аюшинова Н.И., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г. Способ профилактики спаячной болезни брюшной полости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 146(10): 83-7.
- Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Кая О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 110(3): 8-12.
- Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В., Нечипоренко Н.А. Клиническое значение матричных металлопротеиназ при сердечно-сосудистой патологии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 57(2): 77-9.
- Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В., Нечипоренко Н.А. Участие матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 в механизмах формирования пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 57(4): 46-50.
- Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Кая О.В. Матриксная металлопротеаза 9 и ремоделирование при инфаркте миокарда. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 90(2-1): 138-41.
- Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010; 30(6): 89-92.
- Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Влияние уровня FGF2 на динамику фаз воспаления при постинфарктном кардиосклерозе.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010; 4: 34-7.

48. Портниченко А.Г. Факторы роста и адаптация миокарда к гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 4: 35-44.

References

1. Kyriakis J.M., Avruch J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: a 10-year update. *Physiol. Rev.* 2012; 92(2): 689–737.
2. Yao Y., Li W., Wu J., Germann U.A., Su M.S., Kuida K. et al. Extracellular signal-regulated kinase 2 is necessary for mesoderm differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(22): 12759–64.
3. Pages G., Guerin S., Grall D., Bonino F., Smith A., Anjuere F. et al. Defective thymocyte maturation in p44 MAP kinase (Erk 1) knockout mice. *Science.* 1999; 286(5443): 1374–7.
4. Bode A.M., Dong Z. The functional contrariety of JNK. *Mol. Carcinog.* 2007; 46(8): 591–8.
5. Waetzig V., Herdegen T. Context-specific inhibition of JNKs: overcoming the dilemma of protection and damage. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26(9): 455–61.
6. De Boer W.I. Perspectives for cytokine antagonist therapy in COPD. *Drug Discov. Today.* 2005; 10(2): 93–106.
7. Kant S., Schumacher S., Singh M.K., Kispert A., Kotlyarov A., Gaestel M. Characterization of the atypical MAPK ERK4 and its activation of the MAPK-activated protein kinase MK5. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(46): 35511–9.
8. Coulombe P., Meloche S. Atypical mitogen-activated protein kinases: structure, regulation and functions. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1773(8): 1376–1387.
9. Boutros T., Chevet E., Metrakos P. Mitogen-activated protein (MAP) kinase/MAP kinase phosphatase regulation: roles in cell growth, death, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2008; 60(3): 261–310.
10. Ataullakhanov F.I. The cascades of enzymatic reactions and their role in biology. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zh.* 2000; 6(7): 2–10. (in Russian)
11. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Zelenin N.V., Granina G.B. Role of MAP-kinase mechanisms in the regulation of cell growth (review). *Sibirskiy Medicinskiy J.* 2009; 89(6): 36–40. (in Russian)
12. Yue X.J., Guo Y., Yang H.J., Feng Z.W., Li T., Xu Y.M. Transforming growth factor-β1 induces fibrosis in rat meningeal mesothelial cells via the p38 signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14(2): 1709–13.
13. Cao Y.L., Duan Y., Zhu L.X., Zhan Y.N., Min S.X., Jin A.M. TGF-β1, in association with the increased expression of connective tissue growth factor, induce the hypertrophy of the ligamentum flavum through the p38 MAPK pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2016; 38(2):391–8.
14. Liu Z., Shi S., Zhu H., Chen Y., Zhang Y., Zheng Z., Wang X. Novel ASK1 inhibitor AGI-1067 attenuates AGE-induced fibrotic response by suppressing the MKKs/p38 MAPK pathway in human coronary arterial smooth muscle cells. *Int. Heart J.* 2018; 59(6): 1416–24.
15. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Granina G.B., Zelenin N.V. Application of mitogen-activated protein kinase inhibitor SP 600125 for wound healing control. *J. Regenerative Medicine Tissue Engineering.* 2013; 2.
16. Granina G.B., Zelenin N.V., Shurygina I.A., Shurygin M.G., Lepekhova S.A., Zelenin V.N. Suppression of activity of Jnk MAPK in regulation of collagen synthesis at wound process. *Acta Biomedica Scientifica.* 2010; 5: 177–9. (in Russian)
17. Dolivo D.M., Larson S.A., Dominko T. FGF2-mediated attenuation of myofibroblast activation is modulated by distinct MAPK sig-

- nal pathways in human dermal fibroblasts. *J. Dermatol. Sci.* 2017; 88(3): 339–48.
18. Li C., Li J., Xue K., Zhang J., Wang C., Zhang Q. et al. MicroRNA-143-3p promotes human cardiac fibrosis via targeting sprouty3 after myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019; 129: 281–92.
19. Li M., Georgakopoulos D., Lu G., Hester L., Kass D.A., Hasday J. et al. p38 MAP kinase mediates inflammatory cytokine induction in cardiomyocytes and extracellular matrix remodeling in heart. *Circulation.* 2005; 111(19): 2494–502.
20. Weng J., Tu M., Wang P., Zhou X., Wang C., Wan X. et al. Amiodarone induces cell proliferation and myofibroblast differentiation via ERK1/2 and p38 MAPK signaling in fibroblasts. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 115: 108889.
21. Shurygin M.G., Shurygina I.A. *Prolonged-release medicated film, method for preparing and applying it.* Patent 2445074, RF; 2010. (in Russian)
22. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Granina G.B., Zelenin N.V., Ayushinova N.I. Using laser confocal microscopy to assess the activity of map kinase systems in the reparative process. *Bul. Russian Academy of Sciences: Physics.* 2016; 80(1): 14–6.
23. Shurygina I.A., Manturova N.E., Zelenin N.V., Granina G.B., Shurygin M.G. Using p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor for the formation of the postoperative scar. *Annaly plasticheskoy i estetichekoy khirurgii.* 2014; 3: 41–5. (in Russian)
24. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Ayushinova N.I., Granina G.B., Zelenin N.V. Mechanisms of connective tissue formation and blocks of mitogen activated protein kinase. *Front. Chem. Sci. Eng.* 2012; 6(2): 232–7.
25. Zelenin N.V., Manturova N.E., Shurygin M.G., Granina G.B., Umanets V.A., Shurygina I.A. Inhibition of signaling cascade of group p38 mitogen-activated protein kinase as a new promise for improvement of quality of postoperative scars. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii.* 2018; 21(4): 13–9. (in Russian)
26. Shurygina I.A., Zelenin N.V., Granina G.B., Shurygin M.G. Influence of p38 MAPK inhibitors on fibroblast differentiation in the area of postoperative scar formation. *Patogenez.* 2018; 16(2): 43–7. (in Russian)
27. Shurygin M.G., Shurygina I.A. *Compounds, pharmaceutical compositions and a method for the prophylaxis and treatment of the adhesion process.* Patent 2012156938, WO; 2012.
28. Shurygina I.A., Ayushinova N.I., Chepurnyh E.E., Shurygin M.G. Method of prevention of abdominal cavity adhesive disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017; 146(10): 83–7. (in Russian)
29. Shurygina I.A., Aushinova N.I., Shurygin M.G. Effect of p38 MAPK inhibition on apoptosis marker expression in the process of peritoneal adhesion formation. *Int. J. Biomedicine.* 2018; 8(4): 342–6.
30. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Ayushinova N.I., Kanya O.V. Fibroblasts and their role in the development of connective tissue. *Sibirskiy Meditsinskiy J.* 2012; 110(3): 8–12. (in Russian)
31. Liang C.J., Yen Y.H., Hung L.Y., Wang S.H., Pu C.M., Chien H.F. et al. Thalidomide inhibits fibronectin production in TGF-β1-treated normal and keloid fibroblasts via inhibition of the p38/Smad3 pathway. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 85(11): 1594–602.
32. Song J., Xu H., Lu Q., Xu Z., Bian D., Xia Y. et al. Madecassoside suppresses migration of fibroblasts from keloids: involvement of p38 kinase and PI3K signaling pathways. *Burns.* 2012; 38(5): 677–84.
33. He S., Liu X., Yang Y., Huang W., Xu S., Yang S. et al. Mechanisms of transforming growth factor beta(1)/Smad signalling mediated by mitogen-activated protein kinase pathways in keloid fibroblasts. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(3): 538–46.

34. Xia W., Longaker M.T., Yang G.P. p38 MAP kinase mediates transforming growth factor-beta2 transcription in human keloid fibroblasts. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 290(3): 501–8.
35. Du Q.C., Zhang D.Z., Chen X.J., Lan-Sun G., Wu M., Xiao W.L. The effect of p38MAPK on cyclic stretch in human facial hypertrophic scar fibroblast differentiation. *PLoS One.* 2013; 8(1): e75635.
36. Westra I.M., Mutsaers H.A., Luangmonkong T., Hadi M., Oosterhuis D., de Jong K.P. et al. Human precision-cut liver slices as a model to test antifibrotic drugs in the early onset of liver fibrosis. *Toxicol. In Vitro.* 2016; 35: 77–85.
37. Akhmedov V.A., Dolgikh V.T., Naumov D.V., Nechiporenko N.A. The clinical significance of matrix metalloproteinases in heart and vascular pathology. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2013; 2: 77–9. (in Russian).
38. Akhmedov V.A., Dolgikh V.T., Naumov D.V., Nechiporenko N.A. The participation of matrix metalloproteinases-9 and TIMP-1 in formation of atrial fibrillation paroxysms in patients with metabolic syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2013; 4: 46–50. (in Russian).
39. Rohani M.G., Parks W.C. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol.* 2015; 44–46: 113–21.
40. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina N.N., Kanya O.V. Matrix metalloproteinase 9 and remodeling after myocardial infarction. *Acta Biomedica Scientifica.* 2013; 90(2-1): 138–41. (in Russian)
41. Holmstrom K.M., Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2014; 15(6): 411–21.
42. Nelson K.K., Melendez J.A. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 37(6): 768–84.
43. Ravanti L., Heino J., López-Otín C., Kahari V.M. Induction of collagenase-3 (MMP-13) expression in human skin fibroblasts by three-dimensional collagen is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(4): 2446–55.
44. Westermark J., Li S.P., Kallunki T., Han J., Kahari V.M. p38 mitogen-activated protein kinase-dependent activation of protein phosphatases 1 and 2A inhibits MEK1 and MEK2 activity and collagenase 1 (MMP-1) gene expression. *Mol. Cell. Biol.* 2001; 21(7): 2373–83.
45. Coumoul X., Deng C.X. Roles of FGF receptors in mammalian development and congenital diseases. *Birth. Defects Res. C Embryo Today.* 2003; 69(4): 286–304.
46. Shurygin M.G., Shurygina I.A. Fibroblast growth factor as a stimulator of angiogenesis at myocardial infarction. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2010; 30(6): 89–92. (in Russian)
47. Shurygin M.G., Shurygina I.A. Influence of FGF2 level on the inflammation phase dynamics at the postinfarction cardiosclerosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2010; 4: 34–7. (in Russian).
48. Portnychenko A.G. Growth factors and adaptation of myocardium to hypoxia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2012; 4: 35–44. (in Russian).
49. Engel F.B., Hsieh P.C., Lee R.T., Keating M.T. FGF1/p38 MAP kinase inhibitor therapy induces cardiomyocyte mitosis, reduces scarring, and rescues function after myocardial infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(42): 15546–51.
50. Kytтары V.C. Kinase inhibitors: a new class of antirheumatic drugs. *Drug Des. Devel. Ther.* 2012; 6: 245–50.
51. Cohen S.B., Cheng T.T., Chindalore V., Damjanov N., Burgos-Vargas R., Delora P. et al. Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(2): 335–44.
52. Kragholm K., Newby L.K., Melloni C. Emerging treatment options to improve cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: focus on losmapimod. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 4279–86.
53. Tun B., Frishman W.H. Effects of anti-inflammatory medications in patients with coronary artery disease: a focus on losmapimod. *Cardiol. Rev.* 2018; 26(3): 152–6.

Сведения об авторах:

Шурыгина Ирина Александровна, доктор мед. наук, проф. РАН, заместитель директора по научной работе, зав. лаб. клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: shurygina@rambler.ru;

Шурыгин Михаил Геннадьевич, доктор мед. наук, зав. научно-лабораторным отделом ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: shurygin@rambler.ru