

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК [616-003.922+616-092.9]: 577.11

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-40-44

### КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ДЕРМЫ АТРОФИЧЕСКОГО РУБЦА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Никонорова В. Г., <sup>2,3,4</sup>Гайворонский И. В., <sup>5</sup>Железнов Л. М., <sup>2</sup>Криштон В. В., <sup>4</sup>Горбанев О. В., <sup>2,3</sup>Семенов А. А.

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (195043, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4)

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия (194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6), e-mail: semfeodosia82@mail.ru

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия (199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9)

<sup>4</sup>НМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия (197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112)

Актуальность разработки новых препаратов для коррекции атрофических рубцов связана с расширяющимся спектром заболеваний и состояний, сопровождающихся стриями, акне, послеоперационными рубцами. Исследование проведено на 36 самцах крыс линии Вистар, которые были распределены на 6 групп: 1-я – интактные животные, без атрофического рубца; 2-я группа – контрольная; 3-я, 4-я, 5-я, 6-я группы – животные с моделью атрофического рубца. В 3-й группе производилось экспериментальное лечение фактором роста эндотелия сосудов (VEGF); в 4-й группе – гелем на основе гидроокиси алюминия; в 5-й группе – силиконовым гелем; в 6-й группе – экспериментальное лечение биокондитом на основе гидроокиси алюминия и фактора роста эндотелия сосудов. Моделирование атрофического рубца приводит к снижению васкуляризации субэпидермальной зоны и формированию венозного застоя в глубоком сосудистом сплетении. При экспериментальном лечении силиконовым гелем захватываются более глубокие области рубца, при экспериментальном лечении гидрогелем алюминия – субэпидермальные. В обоих случаях объектом воздействия становятся клетки гематогенного дифферона, мигрирующие в ткани из капиллярного русла. Восстановление клеточной плотности при экспериментальном лечении биокондитом в большей степени связано с увеличением числа клеток резидентов, в то время как при лечении неорганическими гелями в большей степени связано с возрастанием количества пришлых клеток гематогенного дифферона.

Ключевые слова: атрофический рубец, фактор роста эндотелия сосудов, неорганические гели, биокондит, крысы, клеточные реакции.

### CELLULAR REACTIONS OF ATROPHIC SCAR DERMIS UNDER THE INFLUENCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE EXPERIMENT

<sup>1</sup>Nikonorova V. G., <sup>2,3,4</sup>Gayvoronsky I. V., <sup>5</sup>Zheleznov L. M., <sup>2</sup>Krishtop V. V., <sup>4</sup>Gorbanyov O. V., <sup>2,3</sup>Semyonov A. A.

<sup>1</sup>State Research Test Institute of Military Medicine of Minoborony of Russia, (195043, St. Petersburg, Lesoparkovaya St., 4)

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia (194044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6), e-mail: semfeodosia82@mail.ru

<sup>3</sup>St Petersburg State University, St. Petersburg, Russia (199034, St. Petersburg, Universitetskaya Emb, 7/9)

<sup>4</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia (197341, St. Petersburg, Akkuratov St., 2)

<sup>5</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

The relevance of the development of new drugs for the correction of atrophic scars is associated with an expanding range of diseases and conditions accompanied by strictures, acne, postoperative scars. The study was conducted on 36 male Wistar rats, which were divided into 6 groups: 1 – intact animals, without atrophic scar; 2 group – control; 3, 4, 5, 6 groups – animals with atrophic scar model. Group 3 was experimentally treated with vascular endothelial growth factor (VEGF); group 4 – with aluminum hydroxide gel; group 5 – with silicone gel; group 6 – experimentally treated with biocomposite based on aluminum hydroxide and vascular endothelial growth factor.

Modeling of atrophic scar leads to a decrease in vascularization of the subepidermal zone and formation of venous stasis in the deep vascular plexus. In experimental treatment with silicone gel, deeper areas of the scar are captured, while in experimental treatment with aluminum hydrogel – subepidermal areas. In both cases, hematogenous

**differon cells migrating into the tissue from the capillary channel are targeted. The restoration of cell density in the experimental treatment with biocomposite is to a greater extent associated with an increase in the number of resident cells, while in the treatment with inorganic gels is to a greater extent associated with an increase in the number of resident hematogenous differon cells.**

Keywords: atrophic scar, vascular endothelial growth factor, inorganic gels, biocomposite, rats, cellular reactions.

## Введение

Традиционно внимание исследователей сосредоточено на келоидных, гипертрофических рубцах, возникающих при хирургических вмешательствах, травмах, ожогах. В то время как важность проблемы атрофических рубцов маскируется разнообразием ситуаций и широтой социальных групп, страдающих такими повреждениями кожи, как атрофические рубцы после хирургических операций [1], акне [2], стрии [3]. Следует отметить, что большая доля лиц с атрофическими рубцами, например беременные, кормящие женщины и др., являются приверженцами терапевтических методов лечения. Это обуславливает необходимость разработки местных терапевтических методов лечения.

Цель работы: оценить клеточные реакции соединительной ткани в модели атрофического рубца при экспериментальном лечении неорганическими гелями и биоконкомпозитом с фактором роста эндотелия сосудов.

## Материал и методы

Эксперимент выполнен в соответствии с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и этических норм и рекомендаций по гуманному обращению с животными, используемыми в экспериментальных и других научных целях (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»). Исследование проведено на 36 самцах крыс линии Вистар, массой 200–220 г, разделенных на 6 групп, по 6 животных в каждой группе. 6 крыс составили группу интактных животных, без атрофического рубца (Группа 1). У 30 оставшихся крыс путем интрадермального введения в кожу крысы 0,2 мл раствора коллагеназы (активностью 100 КЕ) моделировался атрофический рубец [4]. Вторая группа была контрольной, в которой на спину животных ежедневно наносился физиологический раствор. Третья, четвертая, пятая и шестая группы – экспериментальные. Спустя семь суток после инъекции фермента на поверхность кожи этих животных ежедневно наносился исследуемый гель. Третья группа животных получала экспериментальное лечение раствором фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в фосфатном буфере. На участок кожи с атрофическим рубцом животных четвертой группы ежедневно наносился неорганический гель гидроксида алюминия (Щелковский биокомбинат, Россия). Пятая группа животных получала экспериментальное лечение в виде неорганического геля Дерматикс (смесь полимерных кремний-органических соединений – полисилоксаны). Шестая группа животных получала биоконкомпозит (фактор роста эндотелия сосудов в гидроксида алюминия). Фактор роста эндотелия сосудов добавляли к гелю гидроксида алюминия в соотношении 20 пиколитров на 1 мл.

Все животные экспериментальных групп (2, 3, 4, 5, 6) выводились из исследования спустя 17 дней после инъекции фермента.

Модель атрофического рубца воспроизводилась по Гафарову Т. У. с соавт. [4]. В качестве рабочего раствора использована коллагеназа (ПанЭко, Москва, Россия),

в разведении 500 КЕ в 1 мл. Образцы кожи фиксировали в расплавленном состоянии в 10%-ном забуференном формалине (рН 7,4). Проводку, заливку образцов в парафин и изготовление срезов проводили по стандартным методикам. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «Мед Техника Поинт», Россия). На микропрепаратах определяли общее количество клеток в соединительной ткани атрофического рубца. Подсчет клеток производился в стандартном поле зрения, расположенном субэпидермально в атрофическом рубце при увеличении  $\times 400$ . Для определения преобладания воспалительных или репаративных тенденций производили подсчет процентного состава на 100 клеток в одном срезе. Считали клетки резидентные и нерезидентные [5]. Разделение проводили по фактору формы. Клетки с фактором формы от 0 до 0,6 считали клетками фибробластического ряда, а от 0,61 до 1,0 – мононуклеарного ряда (клетки воспалительного инфильтрата).

На основании первичных данных каждой группы определяли медиану (Me), первый (Q1) и третий квартиль (Q3). Различия между группами оценивали при помощи критерия Данна (Dunn's test). Статистическую обработку данных выполняли с использованием Microsoft Excel и Statistica 12.

## Результаты и их обсуждение

Результаты морфометрии срезов атрофического рубца контрольной группы демонстрируют, что общая клеточная плотность в соединительной ткани значительно снижена как по отношению к показателям дермы интактной кожи ( $p < 0,001$ ), так и по отношению ко всем группам с экспериментальным лечением ( $p < 0,001$ ), за исключением показателей группы 4 (лечение гидроокисью алюминия).

Важной особенностью экспериментального лечения неорганическими гелями является возникновение перивазальных лимфоцитарных инфильтратов. В группе 4 их плотность возрастает по мере приближения к субэпидермальной зоне (рис. 1Б). В группе 5 (экспериментальное лечение неорганическим силиконовым гелем), наоборот, они в основном локализируются на уровне глубокого сосудистого сплетения, на границе с гиподермой. Лейкоцитарная инфильтрация формирует локусы неправильной формы вокруг сосудов, повышая клеточность в глубоких областях атрофического рубца (рис. 1А). В группе 3 (экспериментальное лечение ростовым фактором эндотелия сосудов) отмечаются небольшие лимфоцитарные инфильтраты в толще дермы рубца.

Экспериментальное лечение животных неорганическими гелями в группах 4 и 5 не имело между собой достоверных различий ни по численной плотности клеток-резидентов ( $p = 0,76$ ), ни по численной плотности пришлых клеток гематогенного дифферона ( $p = 0,25$ ), однако общая клеточная плотность в группе 5 была достоверно выше. Также не было достоверных различий между показателями численной плотности клеток гематогенного дифферона в группе 5 и в группе 3 ( $p = 0,13$ ). Относительно небольшое количество первичных замеров, сделанных в области инфильтрации, имело показатели клеточной плотности значительно выше, чем значения клеточности на большинстве оставшихся по-

Количественные характеристики клеток в 1 мм<sup>2</sup> атрофического рубца, Ме (25; 75)

Исследуемые параметры	Исследуемые группы*					
	1	2	3	4	5	6
Всего ядер клеток (кл/п. зр.)	66,6 <sup>1,2,4,5</sup> (65,1–68,6)	28,7 <sup>1,3,5,6</sup> (27,7–30,0)	59,1 <sup>2,4</sup> (54,9–63,8)	43,5 <sup>1,3,5,6</sup> (40,5–47,7)	56,7 <sup>1,4,6</sup> (52,2–63,1)	61,4 <sup>2,4,5</sup> (57,9–64,8)
Клетки фибробластического ряда (кл/п. зр.)	53,5 <sup>2,3,4,5</sup> (51,9–54,9)	20,9 <sup>1,3,4,6</sup> (19,9–22,2)	40,2 <sup>1,2,4</sup> (37,8–44,4)	24,0 <sup>1,2,3,6</sup> (22,2–26,0)	29,1 <sup>1,6</sup> (27,6–30,9)	45,8 <sup>2,4,5</sup> (41,7–49,8)
Клетки мононуклеарного ряда (кл/п. зр.)	13,5 <sup>2,4,5</sup> (11,8–14,5)	7,7 <sup>1,3,4,6</sup> (7,3–7,9)	16,1 <sup>2,4,5</sup> (14,1–21,0)	16,8 <sup>1,2,3,6</sup> (13,4–23,1)	20,5 <sup>1,3,6</sup> (18,1–32,4)	15,3 <sup>2,4,5</sup> (14,1–17,6)
ТК в 1 мм <sup>2</sup>	32,1 <sup>2,3,4,5,6</sup> (31–36,5)	4,0 <sup>1,3,4,5,6</sup> (3,2–4,7)	18,8 <sup>1,2,4,5,6</sup> (16,7–21,4)	7,2 <sup>1,2,3,5,6</sup> (6,2–8,2)	10,9 <sup>1,2,3,4,6</sup> (9,5–12,4)	19,7 <sup>1,2,3,4,5</sup> (19,7–22,1)

Примечание: 1 – интактные животные, 2 – контрольная группа с моделью атрофического рубца, 3 – экспериментальное лечение ростовым фактором эндотелия сосудов, 4 – экспериментальное лечение неорганическим гелем алюминия, 5 – экспериментальное лечение неорганическим силиконовым гелем, 6 – экспериментальное лечение биокомпозитом на основе неорганического геля алюминия включающие фактор роста;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> – по результатам применения теста Данна для множественных сравнений имеются статистически значимые различия с соответствующей группой ( $p < 0,05$ )

лей зрения. Средняя клеточная плотность клеток гематогенного дифферона для указанных групп превышает медианные значения показателя: для группы 5 среднее (26,4±12,8), Ме (20,5), для группы 4 среднее (19,3±7,3), Ме (16,8), для группы 3 среднее (18,0±5,5), Ме (16,05) клеток в поле зрения.

Самыми близкими показателями клеточности по отношению к интактным животным характеризуется группа 6 (экспериментальное лечение биокомпозитом), поскольку она не имеет достоверных различий. Общая клеточность в группе 6 достоверно превышает показатели групп экспериментального лечения неорганическими гелями 4 и 5 ( $p < 0,001$ ). Количество клеток фибробластического ряда в этой группе достоверно превосходит показатели групп 2, 4, 5 ( $p < 0,001$ ). Клеточная плотность клеток гематогенного дифферона достоверно превосходит показатели групп 2 ( $p < 0,001$ ), но меньше, чем в группе 5 ( $p < 0,01$ ).

Показатели группы 3 (экспериментальное лечение VEGF) находятся на втором месте по росту клеточно-

сти, в основном за счет высоких показателей клеток-резидентов. Общая численность клеток в этой группе достоверно превосходит только показатели модели атрофического рубца ( $p < 0,001$ ) и группы 4 ( $p < 0,001$ ), по количеству клеток-мигрантов только показатели группы 2 (контроль) ( $p < 0,001$ ), а количественная плотность клеток-резидентов при экспериментальном лечении VEGF достоверно больше, чем в группе 2 ( $p < 0,001$ ), группе 5 ( $p < 0,05$ ), группе 4 ( $p < 0,001$ ) и не имеет достоверных различий с показателями группы 6 (экспериментальное лечение биокомпозитом).

Механизмы влияния неорганических гелей на состояние нижележащих тканей при лечении рубцов, вероятно опосредованы клетками эпидермиса, поскольку доказательства о возможности их проникновения внутрь рубца через эпидермальный слой не были найдены [6]. Было показано, что кератиноциты экспрессируют множество факторов роста и цитокинов, перекликающихся с секреторным профилем тучных клеток, таких как EGF, FGF-2, KGF, PDGF, TGF- $\alpha$ , ILs. Был продемонстриро-

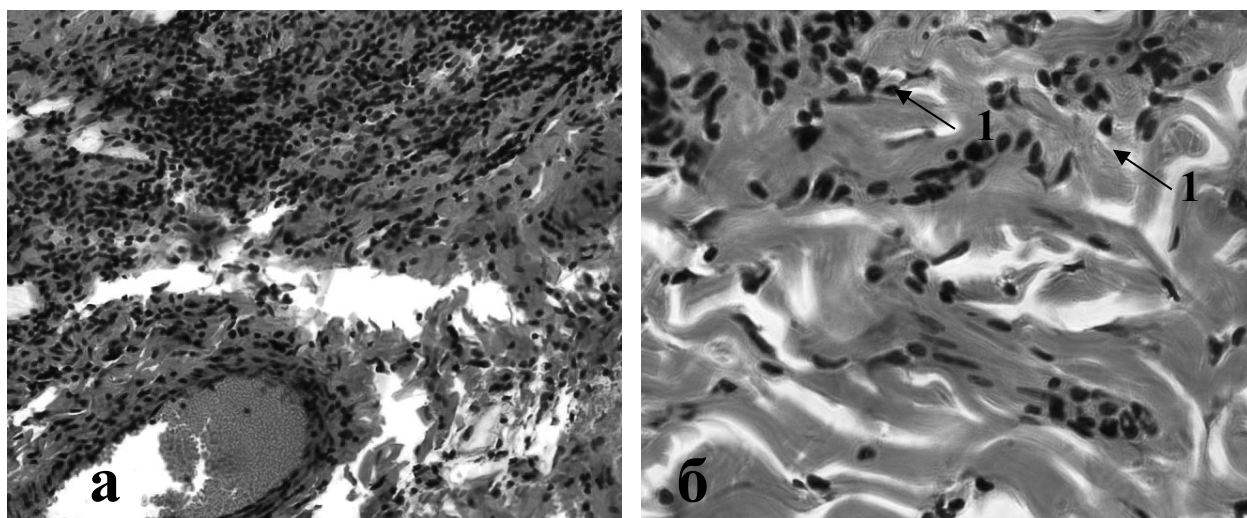


Рис. 1. Морфологические изменения при лечении атрофического рубца кожи крысы:

- а) крупный участок лейкоцитарной инфильтрации на границе с гиподермой при экспериментальном лечении неорганическим гелем на основе полисилоксанов. (окраска гематоксилином и эозином. ув. 20х);  
 б) лимфоцитарная инфильтрация в субэпидермальном слое, при экспериментальном лечении неорганическим гелем алюминия (окраска гематоксилином и эозином. ув. 40х)

ван рост митотической активности фибробластов кератиноцитов и эндотелиальных клеток под влиянием лиофинизата культуры кератиноцитов [7]. С другой стороны, также было показано, что цитокины повышают уровень матричных металлопротеиназ, таких как MMP-2 и MMP-9 в кератиноцитах [8]. Уровень матричных металлопротеиназ в здоровых клетках низкий, что обеспечивает физиологический гомеостаз соединительной ткани [9]. Также показано, что цитокины повышают уровень матричных металлопротеиназ, таких как MMP-2 и MMP-9 в кератиноцитах [10]. Матричные металлопротеиназы представляют собой группу разнообразных протеолитических ферментов, участвующих в обороте межклеточного вещества и ремоделировании соединительной ткани во время физиологических процессов, таких как эмбриональный рост и развитие, заживление ран [11]. Уровень матричных металлопротеиназ в нормальных клетках низкий, что обеспечивает здоровое ремоделирование соединительной ткани [12]. Вместе с тем показано, что соотношение активности матричной металлопротеиназы-2 в ряду келоидный рубец, гипертрофический рубец, интактная кожа, атрофический рубец составляет  $0,97 > 0,69 > 0,54 > 0,48$  [13]. Таким образом, поврежденный эпидермис, характерный для атрофических рубцов, способен поддерживать нарушение клеточного баланса нижележащих тканей или, наоборот, выполнять саногенетическую функцию при контакте с неорганическими гелями.

Свойство неорганических гелей оказывать регуляторное влияние на структурно-функциональное состояние клеток во многом обусловлено его жесткостно-упругими свойствами и микротопографией. Было замечено, что мезенхимальные стволовые клетки человека дифференцируются в остеогенную линию в гидрогелях с модулем упругости в диапазоне 20–40 кПа [14], миогенную линию в диапазоне 8–17 кПа [15] и нейроноподобный фенотип в диапазоне 0,1–1 кПа [15], тогда как плюрипотентные стволовые клетки, в зависимости от модуля упругости скаффолда, могут выбирать мезодермальную дифференцировку (1,5–6 МПа), эндодермальную дифференцировку (0,1–1 МПа) или эктодермальную дифференцировку (<0,1 МПа) [16]. Было показано, что колонии фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток изменяют морфологию от сфер до вытянутых структур при увеличении механических свойств скаффолда от нескольких сотен Па до тысяч Па [17]. Другие исследования клеток *in vitro* также показали, как форма, механические свойства и размер структур микротопографии скаффолда влияют на дифференциацию, миграцию и морфологию клеток [18]. На сегодняшний день сложился консенсус, что при условии соответствия микроструктуры скаффолда целевой морфологии и механическим свойствам, необходимым для конкретных клеток и тканей, рост и дифференцировку клеток можно направлять, например, меняя микроструктуру неорганического гидрогеля [19].

В нашем исследовании использовался неорганический гель алюминия с диаметром пор 500 нм [20]. Такой размер пор повышает пролиферацию клеток, регенерацию и секрецию клеток [21].

## Заключение

Таким образом, ключевым фактором, оказывающим эффект, вероятно, является микротопография гидрогеля, влияющая на функциональное состояние эпидермиса рубца. Одним из важных механизмов становятся клетки гематогенного дифферона, мигрирующие

в ткани из кровеносного русла. При экспериментальном лечении неорганическим гелем гидроокиси алюминия этот процесс в основном локализуется в субэпидермальных частях соединительной ткани рубца и носит более диффузный характер, при экспериментальном лечении неорганическим гелем на основе полисилоксанов миграция носит очаговый характер и располагается на границе с гиподермой области рубца. Особенностью восстановления клеточной плотности при экспериментальном лечении биокомпозитом является то, что эффект в большей степени связан с восстановлением числа клеток резидентов, в то время как при лечении неорганическими гелями в большей степени возрастали пришлые клетки гематогенного дифферона.

*Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Воронков А. В., Степанова Э. Ф., Жидкова Ю. Ю. и др. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов // *Фундаментальные исследования*. 2014. Т. 3–2. С. 301–308. [Voronkov A. V., Stepanova E. F., Zhidkova Yu. Yu. et al. Modern approaches of pharmacological correction of pathologic scars. *Fundamental Research*. 2014; 3–2: 301–308. (In Russ.)]
2. Шакирова А. Т., Койбагарова А. А., Кичина Т. В. и др. Экскорируемые акне и психоэмоциональные состояния // *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. 2020. Т. 10. № 79. С. 53. [Shakirova A. T., Koybagarova A. A., Kichina T. V. et al. Excoriated acne and psychoemotional states. *Eurasian Union of Scientists (EUU)*. 2020; 10 (79): 53. (In Russ.)]
3. Петрий М. А., Талыбова А. П., Стенько А. Г. Современные представления о методах коррекции стрий // *Медицинский алфавит. Дерматология*. 2021. Т. 9. № 1. С. 68–80. [Petriy M. A., Talybova A. P., Sten'ko A. G. Modern views on methods of correction of striae. *Medical alphabet. Dermatology*. 2021; 9 (1): 68–80. (In Russ.)] DOI: 10.33667/2078-5631-2021-9-33-38.
4. Гафаров Т. У., Еникеев Д. А., Идрисова Л. Т. и др. Моделирование атрофического рубцового дефекта кожи у лабораторных животных // *Успехи современного естествознания*. 2013. Т. 6. С. 89–91. [Gafarov T. U., Enikeev D. A., Idrisova L. T. et al. Modeling of atrophic scar defect of skin in laboratory animals // *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013; 6: 89–91. (In Russ.)]
5. Мишина Е. С., Затолокина М. А., Нетяга А. А. и др. Реактивные изменения соединительной ткани передней брюшной стенки в раннем послеоперационном периоде при использовании опытных образцов сетчатых эндопротезов с антибактериальным покрытием // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. Т. 2–1. [Mishina E. S., Zatolokina M. A., Netyaga A. A. et al. Reactive changes in the connective tissue of the anterior abdominal wall in the early postoperative period when using prototype mesh endoprostheses with antibacterial coating. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 2–1. (In Russ.)]
6. Панкратов О. В., Барабанов Л. Г., Панкратов В. Г. Силиконовый гель Дерматикс® в лечении келоидных и гипертрофических рубцов // *Рецепт*. 2007. Т. 3. № 53. С. 89–94. [Pankratov O. V., Barabanov L. G., Pankratov V. G. Silicone gel Dermatix® in the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Prescription*. 2007; 3 (53): 89–94. (In Russ.)]
7. Somers T., Verbeken G., Vanhalle S. et al. Lysates from cultured allogeneic keratinocytes stimulate wound healing after tympanoplasty // *Acta Otolaryngol*. 1996; 116 (4): 589–93. DOI: 10.3109/00016489609137894.
8. Han Y. P., Tuan T. L., Hughes M. et al. Transforming growth factor-beta – and tumor necrosis factor-alpha – mediated induction and proteolytic activation of MMP-9 in human skin. *J. Biol. Chem*. 2001; 276 (25): 22341–50. DOI: 10.1074/jbc.M010839200
9. Sawicki G., Marcoux Y., Sarkhosh K., et al. Interaction of keratinocytes and fibroblasts modulates the expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their inhibitors. *Mol. Cell. Biochem*. 2005; 269 (1–2): 209–16. DOI: 10.1007/s11010-005-3178-x.

10. Han Y.P., Tuan T.L., Hughes M., et al. Transforming growth factor-beta – and tumor necrosis factor-alpha -mediated induction and proteolytic activation of MMP-9 in human skin. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 22341–22350. DOI: 10.1074/jbc.M010839200.
11. Nagase H., Woessner J.F. Jr. Matrix metalloproteinases // *J Biol Chem.* 1999; 274: 21494–21494. DOI: 10.1074/jbc.274.31.21491.
12. Tanriverdi-Akhisaroglu S., Menderes A., Oktay G. Matrix metalloproteinase-2 and -9 activities in human keloids, hypertrophic and atrophic scars: a pilot study. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (2): 81–7. DOI: 10.1002/cbf.1537.
13. Engler A.J., Sen S., Sweeney H.L., et al. Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification. *Cell.* 2006; (126): 677–689. DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.044.
14. Madl C.M., Heilshorn S.C. Engineering Hydrogel Microenvironments to Recapitulate the Stem Cell Niche. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2018; (20): 21–47. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120954.
15. Kim Y., Gill E.E., Liu J.C. Enzymatic cross-linking of resilin-based proteins for vascular tissue engineering applications. *Biomacromolecules.* 2016; (17): 2530–2539. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b00500.
16. Berkovitch Y., Yelin D., Seliktar D. Photo-patterning PEG-based hydrogels for neuronal engineering. *Eur. Polym. J.* 2015; (72): 473–483. DOI:10.1016/j.eurpolymj.2015.07.014.
17. Garcia Garcia C., Kiick K.L. Methods for producing microstructured hydrogels for targeted applications in biology. *Acta Biomater.* 2019; 84: 34–48. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.028.
18. Rezaei M., Tamjid E., Dinari A. Enhanced cell attachment and hemocompatibility of titanium by nanoscale surface modification through severe plastic integration of magnesium-rich islands and porosification. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 12965. DOI: 10.1038/s41598-017-13169-7
19. Iglin V.A., Sokolovskaya O.A., Morozova S.M. et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomaterial Science and Engineering.* 2020; 6 (8): 4397–4400. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00721.
20. Bruzauskaitė I., Bironaitė D., Bagdonas E. et al. Scaffolds and cells for tissue regeneration: different scaffold pore sizes-different cell effects. *Cytotechnology.* 2016; 68: 355–369. doi.org/10.1007/s10616-015-9895-4.

УДК 616-003.821

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-44-48

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Постникова Г.А., Симонова О.В., Загоскина Т.П.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: postnikovakirov@yandex.ru

**Цель:** проанализировать клинические особенности, эффективность терапии и исходы нефропатии при системном амилоидозе. В исследование включены 34 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом системного амилоидоза. Медианный возраст пациентов – 61 год (34; 74). Мужчин 13, женщин – 23. В 23 случаях диагностирован AL-амилоидоз, в 11 – AA-амилоидоз. Поражение почек проявлялось в 82% случаев нефротическим синдромом (НС), в 56% – хронической почечной недостаточностью (ХПН). У 12 пациентов развилась терминальная стадия ХПН. 3-летняя почечная выживаемость составила 17%, достоверной связи с типом амилоида не обнаружено. Умерли 18 (53%) пациентов, частота летального исхода не зависела от типа амилоида. Обнаружена связь летального исхода с наличием НС ( $p=0,006$ ), ХПН ( $p=0,014$ ), а также с отсутствием патогенетической терапии ( $p=0,011$ ). Общая выживаемость пациентов с системным амилоидозом составила: 3-летняя – 55%, 5-летняя – 28%, 10-летняя – 5%. Достоверных различий общей выживаемости пациентов AA- и AL-амилоидозом не обнаружено. При AL-амилоидозе применение бортезомиба достоверно связано с меньшим числом летальных исходов ( $\chi^2=7,9$ ;  $p=0,005$ ). Не обнаружено достоверных различий клинического течения нефропатии при AA- и AL-амилоидозе. Риск неблагоприятного исхода выше при наличии НС и ХПН в момент диагностики. Общая выживаемость пациентов AL-амилоидозом достоверно выше при лечении бортезомибом.

Ключевые слова: AA-амилоидоз, AL-амилоидоз, лечение, исходы амилоидной нефропатии.

## FEATURES OF THE COURSE AND OUTCOMES OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH KIDNEY LESION

Postnikova G. A., Simonova O. V., Zagoskina T. P.

Kirov State Medical University, Kirov Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: postnikovakirov@yandex.ru

The objective is to analyze clinical features, efficacy of therapy and outcomes of nephropathy in systemic amyloidosis. The study included 34 patients with a morphologically confirmed diagnosis of systemic amyloidosis. The median age of patients was 61 years (34; 74). The research involved 13 men and 23 women. In 23 cases, AL-amyloidosis was diagnosed, in 11 – AA-amyloidosis. In 82% of the cases nephrotic syndrome (NS) was registered, in 56% – chronic renal failure (CRF). 12 patients developed end-stage CRF. 3-year renal survival was 17%, no significant association with the type of amyloid was found. 18 (53%) patients died, death frequency did not depend on the type of amyloid. There was a significant association of the lethal outcome with the presence of NS ( $p=0.006$ ), CRF ( $p=0.014$ ), as well as with the absence of pathogenetic therapy ( $p=0.011$ ). The overall survival rate of the patients with systemic amyloidosis was 3 years in 55%, 5 years in 28%, 10 years in 5%. There was no significant difference in the overall survival of the patients with AA- and AL-amyloidosis. In AL-amyloidosis, the use of bortezomib was significantly associated with a lower number of deaths ( $\chi^2=7.9$ ;  $p=0.005$ ). To conclude, there was no significant difference in the clinical course of nephropathy in AA- and AL-amyloidosis. The risk of an unfavorable outcome is higher