УДК 611-018.2:577.112
DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-86–93
Для цитирования: Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Аюшинова Н.И. Воздействие на митогенактивируемые протеинкиназы как новое направление регуляции роста соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16 (4): 86–93.

Воздействие на митогенактивируемые протеинкиназы как новое направление регуляции роста соединительной ткани

Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин В.Н., Аюшинова Н.И.

Иркутский научный центр хирургии и травматологии (ИНЦХТ)
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлена современная классификация, функции основных групп митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК). Приведены данные о путях их активации и функционирования. Основное внимание уделено семейству p38 МАРК. В обзоре воздействие на данные сигнальные каскады рассмотрено как перспективное направление воздействия на рост соединительной ткани. В этом аспекте обобщен мировой опыт по активации и блокаде внутриклеточных каскадов. Обобщен 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 интенсивность спайкообразования в брюшной полости при травме брюшины.

Таким образом, учитывая важную роль и универсальность МАР-киназных механизмов регуляции клеточного роста и дифференцировки, перспективно изучение участия данных механизмов в универсальных биологических процессах, таких как воспаление, апоптоз, регенерация, а также разработка на этой основе способов управления течением этих процессов. Использование стимуляторов и блокаторов МАР-киназных механизмов перспективно как новое направление в лечении многих заболеваний, патогенез которых связан с нарушением клеточной дифференцировки, пролиферации, избыточной выработки цитокинов, управлением ростом соединительной ткани.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространенность патологий, при которых избыточный рост соединительной ткани является одним из основных факторов патогенеза (кардиосклероз и связанная с ним сердечная недостаточность, контрактуры суставов, спаечная болезнь, пневмосклероз, цирроз печени и др.), неуклонно возрастает. Соответственно возрастают и потребности медицины в новых методах и способах управления морфогенезом при данных заболеваниях. Однако каких-либо значимых успехов в этой области за многие годы так и не было достигнуто.

По нашему мнению, одним из перспективных способов влияния на рост соединительной ткани может стать воздействие на компоненты внутриклеточных сигнальных каскадов. При этом

✉ *Шурыгина Ирина Александровна,* e-mail: irinashurygina@gmail.com.

в качестве мишеней могут выступать белки, обеспечивающие передачу сигналов с мембранных рецепторов в ядро клетки. Это позволяет регулировать пролиферативную и синтетическую активность клеток при различных исходных стимулах. В частности, такими свойствами обладают внутриклеточные протеинкиназы, активирующиеся под действием митогенов (mitogen activated protein kinases, MAPK). Как известно, MAPK – важное звено в регуляции экспрессии генов при делении клеток, дифференцировке, апоптозе под действием внешних стимулов [1].

КЛАССИФИКАЦИЯ MAPK

Современная классификация выделяет 13 MAP-киназ, которые по функциональным характеристикам объединены в шесть групп:

1) киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinases, ERK), активируются при воздействии факторов роста, цитокинов, канцерогенов, вирусных инфекций [2, 3];

2) киназы N-концевой части фактора транскрипции Jun (JNK) – это так называемые стресс-активируемые протеинкиназы, обнаружены во всех клетках и тканях, активируются под действием цитокинов, ультрафиолетового облучения. Участвуют в процессах клеточной дифференцировки и пролиферации, апоптозе, воспалении, влияют на экспрессию генов в ответ на различные стимулы [4, 5];

3) группа p38 MAP-киназ, активируются при воздействии провоспалительных цитокинов, ультрафиолетового облучения, липополисахаридов, факторов роста. Отвечают за дифференцировку клеток, воспаление, апоптоз [6];

4) ERK5 активируется факторами роста и стрессовыми факторами, участвует в клеточной пролиферации;

5) ERK3/4 относятся к атипичным MAP-киназам, транслоцируются в ядро при активации, вызывая фосфорилирование факторов транскрипции [7];

6) ERK7/8 – новейший член семейства MAP-киназ, до настоящего времени недостаточно изучен. Активируется стрессом и митогенами. Суперэкспрессия может ингибировать клеточный цикл в S-фазе [8, 9].

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ MAPK

Функциональная активность MAP-киназ реализуется тремя разными способами:

1) MAP-киназа может сама непосредственно транслоцироваться в ядро и фосфорилировать факторы транскрипции (например, белки c-Myc и Elk-1);

2) MAP-киназа может фосфорилировать фактор транскрипции в цитоплазме, котрый затем проникает в ядро и активирует транскрипцию генов;

3) MAP-киназа может фосфорилировать ингибитор фактора транскрипции, с которым этот фактор связан [10].

Даже очень слабый сигнал, приходящий к поверхности клеток (фактор роста, цитокин, УФ-облучение, изменение осмотического градиента) внутри клетки многократно усиливается благодаря существованию MAPK-каскада, вызывая ответную реакцию со стороны клетки в виде изменения экспрессии генов, дифференцировки, апоптоза и т.д. Данный способ передачи сигнала очень удобен для формирования резких, скачкообразных ответов [11].

Таким образом, стимуляторами активности MAP-киназных каскадов могут выступать различные стимулы как химической (гормоны, цитокины, факторы роста и т.д.), так и физической природы (УФ-воздействие). В то же время для активного воздействия на данные системы производится поиск веществ как широкого, так и селективного действия, способных блокировать MAP-киназные каскады. Единой химической классификации данных веществ на настоящий момент не существует, и данные соединения рассматриваются как потенциальные лекарственные средства. Только фирмой Tocris Bioscience (United Kingdom) производится 23 ингибитора p38 MAPK, 12 ингибиторов JNK MAPK и 8 – ERK MAPK.

Доказано, что активация p38 MAPK наблюдается в сердце при ишемии, повышении внутриполостного давления [12–14]. Экспрессия JNK1и p38 MAPK увеличивается также при ишемии-реперфузии [15]. Описано, что некоторые представители семейства MAPK (MAPK групп ERK, ERK5, p38, JNK) могут быть активированы при механическом стрессе, а также при снижении pH, воздействии факторов роста, ряда гормонов, реактивных форм кислорода [16].

Показано, что MAPK могут быть активированы как в результате активного мышечного сокращения [17, 18], так и после пассивного растяжения [19]. Пассивное растяжение мышцы и соединительной ткани стимулирует p38 MAPK [20]. Тот факт, что и растяжение мышцы, и деформация фибробластов активирует MAPK, говорит

о том, что адаптивный процесс в межмышечной соединительной ткани тесно связан с процессом в мышце при механической нагрузке [21]. Более того, активация MAPK зависит от типа нагрузки. Так, в скелетных мышечных клетках крысы концентрическая активация мышцы связана с метаболическими и ионными изменениями в результате увеличения ERK, тогда как эксцентрическая нагрузка – с активацией p38 MAPK [18].

Изменение активности p38 MAPK значительно влияет на уровень продукции провоспалительных цитокинов. Так, активация p38 MAPK приводит к активации генов, отвечающих за транскрипцию провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1, поэтому применение антагониста MAPK p38 RWJ67657 (4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(3-phenylpropyl)-5-(4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-3-butyn-1-ol) снижало уровень экспрессии цитокинов и эффектов, индуцированных эндотоксином [6].

M. Li et al. также подтверждают активное участие MAP-киназы p38 в регуляции продукции провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-6 [12]. Авторами показано, что активация p38 в кардиомиоцитах за счёт воздействия активатора у трансгенных мышей MKK6bE существенно влияет на экспрессию и выделение провоспалительных цитокинов. Напротив, подавление активности p38 при применении селективного блокатора SB 239063 (trans-4-[4-(4-Fluorophenyl)-5-(2-methoxy-4-pyrimidinyl)-1H-imidazol-1-yl]cyclohexanol) блокирует выход из клеток провоспалительных цитокинов, тем самым снижая их внеклеточную концентрацию и повышая их аккумуляцию в клетках.

Активация MAPK ведет не только к продукции факторов транскрипции, которые определяют экспрессию генов, но также к активации синтеза белков [22].

MAPK КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Установлено, что активация p38 MAPK ведет к усилению фиброза. Такой эффект зафиксирован X.J. Yue et al. (2016) [23] при развитии лептоменингеального фиброза. При этом активация p38 MAPK достигалась воздействием трансформирующего фактора роста β1 на первичные менингеальные мезотелиальные клетки – наблюдалось значительное повышение экспрессии фактора роста соединительной ткани и p38 MAPK. Авторам удалось снизить экспрессию указанных факторов при применении блокатора p38 MAPK. Об аналогичных наблюдениях в отношении гипертрофированной желтой связки сообщили [24], фибробластов оболочки глаза [25].

Y.Q. Xiao et al. (2009) установили, что применение селективного ингибитора трансформирующего фактора роста β1 SB 431542 в эксперименте ингибирует образование рубцов после операции по поводу глаукомы. Авторы считают, что данный эффект может быть обусловлен ингибированием TGF-бета-индуцированной трансдифференцировки фибробластов [26]. Эндогенная стимуляция p38 MAPK, выявленная при подавлении активности JNK каскада, ведет к ускоренному образованию соединительной ткани в зоне послеоперационного хирургического рубца [27, 28].

M. Li et al. доказали, что активация p38 прямо влияет на ремоделирование внеклеточного матрикса в миокарде и развитие контрактильной дисфункции [12]. Так, применение активатора MKK6bE существенно повышало фиброз, а блокатора p38 – снижало интенсивность данного процесса. Таким образом, ингибиция p38 может быть полезна для профилактики прогрессирования сердечной недостаточности.

Из этого разнообразия сигнальных каскадов в качестве мишени для целенаправленного изменения активности клеток в тканях при репаративных процессах и ремоделировании с нашей точки зрения наиболее интересна и перспективна группа p38 MAP-киназ, отвечающая за дифференцировку клеток, воспаление и апоптоз. Экспериментально доказана возможность управления ростом соединительной ткани при воздействии на MAP-киназные каскады. Пролонгированная блокада p38 MAPK снижает как ширину кожного рубца и плотность коллагеновых волокон в зоне формирования послеоперационного рубца [29–31], так и интенсивность спайкообразования в брюшной полости при травме брюшины [32].

Как известно, для гипертрофического кожного рубца характерна гиперпродукция коллагена фибробластами [33]. По мнению ряда авторов, фосфорилирование MAPK (ERK1/2, p38, JNK) под воздействием трансформирующего фактора роста β1 играет роль в патогенезе развития гипертрофического кожного рубца [34–37].

В опыте *in vitro* [38] при воздействии на фибробласты из гипертрофического рубца циклического механического воздействия (растяжение – сжатие) наблюдается усиление фосфорилирования p38 MAPK, повышение экспрессии α-гладкомышечного актина и трансформирующего фактора роста β1. Предварительная обработка фибробластов блокатором p38 MAPK SB 203580 (4-[5-

(4-Fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl]pyridine) нивелирует эти эффекты.

Примечательно исследование, касающееся возможного участия активации MAPK в развитии фиброза в печени. I.M. Westra et al. (2016) при изучении фиброза в дольках печени при инкубировании срезов *in vitro* в течение 48 ч выявили повышение уровня экспрессии белка теплового шока (HSP47), проколлагена 1A1 и повышение уровня коллагена 1-го типа. Применение блокатора p38 MAPK SB 203580 продемонстрировало снижение уровня экспрессии теплового шока (HSP47), проколлагена 1A1 [39].

Однако развитие внеклеточного компонента соединительной ткани зависит не только от уровня продукции матрикса фибробластами, но и от процессов перестройки соединительнотканных волокон с участием ферментов – металлопротеаз [40]. Как известно, сигнальные каскады митоген-активируемой протеинкиназы регулируют экспрессию металлопротеаз. При этом эффекты различаются для разных типов клеток [41, 42]. MAPK группы p38 играют важную роль в индукции металлопротеаз, отвечающих за перестройку внеклеточного матрикса [43], а ERK медиирует их репрессию в фибробластах [44].

Усиление продукции матричных металлопротеаз церамидом и TNF-α в фибробластах кожи опосредуется координированной активацией ERK 1/2, JNK и p38 MAPK. Вовлечение p38 MAPK в регуляцию экспрессии матричной металлопротеазы 1 подтверждается тем фактом, что ингибирование p38 при помощи специфического ингибитора SB 203580 блокирует IL-1-опосредуемую экспрессию матричных металлопротеаз 1 и 3 в фибробластах и эндотелиоцитах человека [45]. Индукция матричной металлопротеазы 13 при контакте с коллагеном также зависит от активации p38 MAPK [45].

Поскольку известно, что одними из наиболее значимых активаторов MAP-киназ являются факторы роста, достаточно широкий спектр работ посвящен этой проблеме. Например, фактор роста фибробластов FGF передает сигнал ядру через взаимодействие с FGFR, что активирует многие сигнальные пути, включая MAPK (ERK, p38 MAPK, JNK) [46, 47]. Engel F.B. et al. (2006) показали, что применение FGF1/p38 MAPK ингибитора после острого инфаркта миокарда повышает митоз кардиомиоцитов, уменьшает образование рубца, но не влияет на насосную функцию сердца [48].

К сожалению, клиническое применение ингибиторов MAPK в настоящее время ограничено недостаточной эффективностью ингибиторов p38, возможно, обусловленной недостаточным дозированием данных препаратов из-за побочных эффектов или индукции других киназ, которые могут взять на себя роль p38 при активации клеток. Исследования показали ограниченную эффективность данных препаратов при ревматоидном артрите и болезни Крона [49, 50].

К побочным эффектам применения, в частности ингибитора p38 MAPK Pamapimod (6-(2,4-Difluorophenoxy)-2-[[3-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)propyl]amino]-8-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one), относят повышение уровня цитолитических печеночных ферментов, сыпь на коже и повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям [51]. Данные побочные эффекты, однако, не зарегистрированы для другого ингибитора p38 MAPK – losmapimod (6-[5-(cyclopropylcarbamoyl)-3-fluoro-2-methylphenyl]-N-(2,2-dimethylpropyl)pyridine-3-carboxamide), проходящего в настоящее время широкомасштабные испытания в рамках исследования LATITUDE-TIMI 60 для первичной и вторичной профилактики и замедления прогрессирования атеросклероза, предотвращения будущих сердечно-сосудистых событий [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая важную роль и универсальность MAP-киназных каскадов в регуляции клеточного роста и дифференцировке, перспективно изучение участия данных механизмов в универсальных биологических процессах, таких как воспаление, регенерация, ремоделирование. Все они связаны с развитием и (или) перестройкой соединительнотканных 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 ростом соединительнотканных структур.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания по проекту 0543-2014-0003.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kyriakis J.M., Avruch J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: a 10-year update // *Physiol. Rev.* 2012; Apr. 92 (2): 689–737. DOI: 10.1152/physrev.00028.2011.
2. Yao Y., Li W., Wu J., Germann U.A., Su M.S., Kuida K., Boucher D.M. Extracellular signal-regulated kinase 2 is necessary for mesoderm differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; Oct. 100 (22): 12759–12764.
3. Pages G., Guerin S., Grall D., Bonino F., Smith A., Anjuere F., Auberger P., Pouyssegur J. Defective thymocyte maturation in p44 MAP kinase (Erk 1) knockout mice // *Science.* 1999; Nov. 286 (5443): 1374–1377.
4. Bode A.M., Dong Z. The functional contrariety of JNK // *Mol. Carcinog.* 2007; Aug. 46 (8): 591–598.
5. Waetzig V., Herdegen T. Context-specific inhibition of JNKs: overcoming the dilemma of protection and damage // *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; Sep. 26 (9): 455–461.
6. De Boer W.I. Perspectives for cytokine antagonist therapy in COPD // *Drug Discov. Today.* 2005; Jan. 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; Nov. 281 (46): 35511–35519.
8. Coulombe P., Meloche S. Atypical mitogen-activated protein kinases: structure, regulation and functions // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; Aug. 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; Sep. 60 (3): 261–310. DOI: 10.1124/pr.107.00106.
10. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б. Роль МАР-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы) // *Сиб. мед. журн. (Иркутск).* 2009; 89 (6): 36–40.

Shurygina I.A., Shurygin M.G., Zelenin N.V., Granina G.B. Rol' MAR-kinaznykh mekhanizmov v regulyatsii kletochnogo rosta (obzor literatury) [Role of MAP-kinase mechanisms in the regulation of cell growth (review)] // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) – Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2009;. 89 (6): 36–40 (in Russian).

11. Атауллаханов Ф.И. Каскады ферментативных реакций и их роль в биологии // *Соросовский образовательный журнал.* 2000; 6 (7): 2–10.

Ataullakhanov F.I. Kaskady fermentativnykh reaktsiy i ikh rol' v biologii [The cascades of enzymatic reactions and their role in biology] // *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal – Soros Educational Journal.* 2000; 6 (7): 2–10 (in Russian).

12. Li M., Georgakopoulos D., Lu G., Hester L., Kass D.A., Hasday J., Wang Y. p38 MAP kinase mediates inflammatory cytokine induction in cardiomyocytes and extracellular matrix remodeling in heart // *Circulation.* 2005; May. 111 (19): 2494–2502.
13. Maulik N. Effect of p38 MAP kinase on cellular events during ischemia and reperfusion: possible therapy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; Dec. 289 (6): 2302–2303.
14. Das D.K., Maulik N. Preconditioning potentiates redox signaling and converts death signal into survival signal // *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; Dec. 420 (2): 305–311.
15. Sato M., Cordis G.A., Maulik N., Das D.K. SAPKs regulation of ischemic preconditioning // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; Sep. 279 (3): 901–907.
16. Loufrani L., Lehoux S., Tedgui A., Levy B.I., Henrion D. Stretch induces mitogen-activated protein kinase activation and myogenic tone through 2 distinct pathways // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; Dec. 19 (12): 2878–2883.
17. Ryder J.W., Fahlman R., Wallberg-Henriksson H., Alessi D.R., Krook A., Zierath J.R. Effect of contraction on mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle. Involvement Of the mitogen- and stress-activated protein kinase 1 // *J. Biol. Chem.* 2000; Jan. 275 (2): 1457–1462.
18. Wretman C., Lionikas A., Widegren U., Lannergren J., Westerblad H., Henriksson J. Effects of concentric and eccentric contractions on phosphorylation of MAPK(erk1/2) and MAPK(p38) in isolated rat skeletal muscle // *J. Physiol.* 2001; Aug. 535 (1): 155–164.
19. Martineau L.C., Gardiner P.F. Insight into skeletal muscle mechanotransduction: MAPK activation is quantitatively related to tension // *J. Appl. Physiol.* 2001; Aug. 91 (2): 693–702.
20. Boppart M.D., Hirshman M.F., Sakamoto K., Fielding R.A., Goodyear L.J. Static stretch increases c-Jun NH2-terminal kinase activity and p38 phosphorylation in rat skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001; Feb. 280 (2): 352–358.
21. Kjaer M., Magnusson P., Krogsgaard M., Boysen Moller J., Olesen J., Heinemeier K., Hansen M., Haraldsson B., Koskinen S., Esmarck B., Langberg H. Extracellular matrix adaptation of tendon and skeletal muscle to exercise // *J. Anat. 2006.* Apr. 208 (4): 445–450.
22. Garrington T.P., Johnson G.L. Organization and regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways // *Curr. Opin. Cell Biol.* 1999. Apr. 11 (2): 211–218.
23. 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. Aug. 14 (2): 1709–1713. DOI: 10.3892/mmr.2016.5411.
24. 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; Aug. 38 (2): 391–398. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2631.

25. Luo Y.H., Ouyang P.B., Tian J., Guo X.J., Duan X.C. Rosiglitazone inhibits TGF-β 1 induced activation of human Tenon fibroblasts via p38 signal pathway // *PLoS One*. 2014; Aug. 9 (8): e105796. DOI: 10.1371/journal.pone.0105796.
26. Xiao Y.Q., Liu K., Shen J.F., Xu G.T., Ye W. SB-431542 inhibition of scar formation after filtration surgery and its potential mechanism // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; Apr. 50 (4): 1698–1706. DOI: 10.1167/iovs.08-1675.
27. 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. DOI: http://dx.doi.org/10.7243/2050-1218-2-9.
28. 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 // *Бюл. Вост.-Сиб. научн. центра СО РАМН*. 2010; 5; 177–179.

Granina G.B., Zelenin N.V., Shurygina I.A., Shurygin M.G., Lepekhova S.A., Zelenin V.N. Podavlenie aktivnosti Jnk MAPK v regulyatsii sinteza kollagena pri ranevom protsesse [Suppression of activity of Jnk MAPK in regulation of collagen synthesis at wound process] // *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra – Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2010; 5: 177–179 (in Russian).

29. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Гранина Г.Б., Зеленин Н.В., Аюшинова Н.И. Активность MAP-киназных систем при репаративном процессе: оценка с использованием лазерной конфокальной микроскопии // *Изв. РАН. Сер. физическая*. 2016; 80 (1): 19–21. DOI: 10.7868/S036767651601021X.

Shurygin M.G., Shurygina I.A., Granina G.B., Zelenin N.V., Ayushinova N.I. Aktivnost' MAP-kinaznykh sistem pri reparativnom protsesse: otsenka s ispol'zovaniem lazernoy konfokal'noy mikroskopii [Activity of MAP-kinase systems in reparative process: evaluation using laser confocal microscopy] // *Izv. RAN. Ser. fizicheskaya – Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics*. 2016;. 80 (1):. 19–21 (in Russian). DOI: 10.7868/S036767651601021X.

30. 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: 41–45.

Shurygina I.A., Manturova N.E., Zelenin N.V., Granina G.B., Shurygin M.G. Ispol'zovanie blokatora r38 mitogenaktiviruemoy proteinkinazy dlya formirovaniya posleoperatsionnogo rubtsa [Using p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor for the formation of the postoperative scar] // *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii – Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2014; 3: 41–45 (in Russian).

31. 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): 232–237. DOI: 10.1007/s11705-012-1286-1.
32. WO 2012156938. Compounds, pharmaceutical compositions and a method for the prophylaxis and treatment of the adhesion process / Shurygin M.G., Shurygina I.A.; published 22.11.2012.
33. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // *Сиб. мед. журн.* (Иркутск). 2012; 110 (3): 8–12.

Shurygina I.A., Shurygin M.G., Ayushinova N.I., Kanya O.V. Fibroblasty i ikh rol' v razvitii soedinitel'noy tkani [Fibroblasts and their role in the development of connective tissue] // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) – Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2012; 110 (3): 8–12 (in Russian).

34. Liang C.J., Yen Y.H., Hung L.Y., Wang S.H., Pu C.M., Chien H.F., Tsai J.S., Lee C.W., Yen F.L., Chen Y.L. Thalidomide inhibits fibronectin production in TGF-β1-treated normal and keloid fibroblasts via inhibition of the p38/Smad3 pathway // *Biochem. Pharmacol.* 2013; Jun. 85 (11): 1594–1602. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.02.038.
35. Song J., Xu H., Lu Q., Xu Z., Bian D., Xia Y., Wei Z., Gong Z., Dai Y. Madecassoside suppresses migration of fibroblasts from keloids: involvement of p38 kinase and PI3K signaling pathways // *Burns*. 2012; Aug. 38 (5): 677–684. DOI: 10.1016/j.burns.2011.12.017.
36. He S., Liu X., Yang Y., Huang W., Xu S., Yang S., Zhang X., Roberts M.S. Mechanisms of transforming growth factor beta(1)/Smad signalling mediated by mitogen-activated protein kinase pathways in keloid fibroblasts // *Br. J. Dermatol.* 2010; Mar. 162 (3): 538–546. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09511.x.
37. 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; Mar. 290 (3): 501–508.
38. 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; Oct. 8 (10): e75635. DOI: 10.1371/journal.pone.0075635.
39. Westra I.M., Mutsaers H.A., Luangmonkong T., Hadi M., Oosterhuis D., de Jong K.P., Groothuis G.M., Olinga P. Human precision-cut liver slices as a model to test antifibrotic drugs in the early onset of liver fibrosis // *Toxicol. In Vitro*. 2016; Sep. 35: 77–85. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.05.012.
40. Rohani M.G., Parks W.C. Matrix remodeling by MMPs during wound repair // *Matrix Biol.* 2015; May-Jul. 44–46: 113–121. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.002.
41. Holmstrom K.M., Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling //

Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2014; Jun. 15 (6): 411–421. DOI: 10.1038/nrm3801.
42. Nelson K.K., Melendez J.A. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases // *Free Radic. Biol. Med.* 2004; Sep. 37 (6): 768–784.
43. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Матриксная металлопротеаза 9 и ремоделирование при инфаркте миокарда // *Бюл. Вост.-Сиб. научн. центра СО РАМН.* 2013; 90 (2–1): 138–141.
Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dryomina N.N., Kanya O.V. Matriksnaya metalloproteaza 9 i remodelirovanie pri infarkte miokarda [Matrix metalloproteinase 9 and remodeling after myocardial infarction] // *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra – Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS.* 2013; 90 (2–1): 138–141 (in Russian).
44. Ravanti L., Heino J., Lypez-Otнн 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; Jan. 274 (4): 2446–2455.
45. Westermarck 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; Apr. 21 (7): 2373–2383.
46. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2010; 30 (6): 89–92.
Shurygin M.G., Shurygina I.A. Faktor rosta fibroblastov kak stimulyator angiogeneza pri infarkte miokarda [Fibroblast growth factor as a stimulator of angiogenesis at myocardial infarction] // *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal – Siberian Journal of Medical Research.* 2010;. 30 (6): 89–92 (in Russian).
47. Coumoul X., Deng C.X. Roles of FGF receptors in mammalian development and congenital diseases // Birth. Defects Res. C Embryo Today. 2003; Nov. 69, (4): 286–304.
48. 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; Oct. 103 (42): 15546–15551.
49. Kyttaris V.C. Kinase inhibitors: a new class of antirheumatic drugs // *Drug Des. Devel. Ther.* 2012; 6: 245–250.
50. 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; Aug. 9: 4279–4286.
51. Cohen S.B., Cheng T.T., Chindalore V., Damjanov N., Burgos-Vargas R., Delora P., Zimany K., Travers H., Caulfield J.P. 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; Feb. 60 (2): 335–344.

Поступила в редакцию 24.08.2017
Утверждена к печати 08.11.2017

Шурыгина Ирина Александровна, д-р мед. наук, профессор РАН, зам. директора по научной работе, ИНЦХТ, г. Иркутск.
Шурыгин Михаил Геннадьевич, д-р мед наук, зав. научно-лабораторным отделом, ИНЦХТ, г. Иркутск.
Зеленин Николай Вадимович, пластический врач-хирург, ИНЦХТ, г. Иркутск.
Аюшинова Наталья Ильинична, врач-хирург высшей квалификационной категории, отделение гнойной хирургии № 1, ИНЦХТ, г. Иркутск.

(✉) **Шурыгина Ирина Александровна**, e-mail: irinashurygina@gmail.com.

УДК 611-018.2:577.112
DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-86–93
For citation: Shurygina I.A., Shurygin M.G., Zelenin N.V., Ayushinova N.I. Influence on mitogen-activated protein kinases as a new direction of connective tissue growth regulation. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (4): 86–93.

Influence on mitogen-activated protein kinases as a new direction of connective tissue growth regulation

Shurygina I.A., Shurygin M.G., Zelenin N.V., Ayushinova N.I.

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (ISCST)
1, Bortsov Revolutsii Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

ABSTRACT

This review presents current classification, functions of main groups of mitogen-activated protein kinases (MAPK) and summarizes data on the ways of their activation and functioning, giving particular emphasis to p38 MAPK. The authors consider the influence on these signaling cascades as a promising direction for activation of connective tissue growth. This article summarizes international practices on the activation and blocking of intracellular cascades and also the authors' own experience in this field. 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 prove the opportunity to manage connective tissue growth influencing MAPK cascades – prolonged blockade of p38 MAPK reduces scar width and collagen fiber density in the area of postoperative scars and decreases intensity of adhesions in the abdominal cavity in abdominal trauma.

Therefore, considering the importance and flexibility of MAP-kinase mechanisms of cell growth regulation and differentiation, studying the use of these mechanisms in biological processes (such as inflammation, apoptosis, regeneration) and the development the methods of management of these processes show promise. Using stimulators and inhibitors of MAP-kinase mechanisms is a promising new direction in treatment of the diseases with pathogeny related to the disorder of cellular differentiation, proliferation, excessive cytokine production and regulation of connective tissue growth.

Key words: mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK, JNK MAPK, ERK MAPK, MAPK inhibitor, connective tissue.

Received August 24.2017
Accepted November 08.2017

Shurygina Irina A., DM, Professor, Deputy Director for Research, ISCST, Irkutsk, Russian Federation.
Shurygin Michail G., DM, Head of Scientific and Laboratory Department, ISCST, Irkutsk, Russian Federation.
Zelenin Nikolaj V., Surgeon, ISCST, Irkutsk, Russian Federation.
Ayushinova Natalia I., Surgeon, Department of Purulent Surgery No. 1, ISCST, Irkutsk, Russian Federation.

(✉) **Shurygina Irina A.**, e-mail: irinashurygina@gmail.com.