

УДК 616-018.2

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-75-85

Для цитирования: Шкурупий В.А., Ким Л.Б., Ковнер А.В., Черданцева Л.А. Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 75–85.

Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний

Шкурупий В.А.^{1,2}, Ким Л.Б.¹, Ковнер А.В.¹, Черданцева Л.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины (НИИЭКМ) Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

РЕЗЮМЕ

Статья носит обзорный дискуссионный характер, посвящена проблемам физиологии и патологии системы соединительной ткани, ее взаимодействиям с системой мононуклеарных фагоцитов (СМФ) в инициации и реализации процессов фиброобразования. Изложен и аргументован собственными данными и результатами исследований иных авторов взгляд на фибротические состояния как на «гипертрофированную» неспецифическую реакцию организма, направленную на сохранение гомеостаза, в которой иницирующую роль играет патологическая (по масштабам и продолжительности проявлений) активация клеток СМФ как результат эндоцитоза ими биосовместимых факторов различной природы, сопряженный с неспецифической активацией экспрессии, синтеза и секреции ими лизосомальных ферментов и ростовых факторов.

Приведены собственные данные, аргументирующие и иллюстрирующие эти положения результатами модуляции функционального состояния макрофагов и фибробластических клеток, профилактики и коррекции фибротических процессов при различных патологических состояниях в эксперименте.

Ключевые слова: соединительная ткань, фиброз, внеклеточный матрикс, макрофаги, фибробласты.

Соединительная ткань, включающая внеклеточный матрикс, резидентные и транзиторные клеточные элементы, наряду с регуляторными системами организма, объединяет различные органы в полифункциональную саморегулирующуюся суперсистему. Вместе с тем в этой системе происходят различные недостаточно изученные, но часто встречающиеся патологические процессы, которые принято обозначать терминами: склероз, фиброз, цирроз, келоидный рубец. По-видимому, они являются взаимосвязанными патологическими состояниями соединительной ткани, но понимание генеза этих процессов со

временем не становится более ясным. Эти процессы рассматривают как осложнение ряда заболеваний различной этиологии на разных этапах их патогенеза, для которых характерен феномен активации клеток системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) и клеток фибробластического ряда. Они привлекают внимание в связи с тяжестью проявлений у пациентов, прогрессивностью течения, сложностью их профилактики и лечения.

Часть из них отнесена к самостоятельным нозологиям, классифицированным по этиопатогенетическим признакам. Термином «склероз» обозначают патологический процесс, при котором избыточное образование соединительной ткани сопровождается ее уплотнением [1]. Что

✉ Шкурупий Вячеслав Алексеевич, e-mail: sck@centercem.ru.

касается фиброза, то, согласно общепринятым представлениям, это избыточное образование соединительной ткани в местах ее гистоанатомического расположения в норме, либо вне таковых. При этом на ранних этапах формирования фиброза структура коллагеновых волокон сохранена. Развитие фиброза чаще связывают с процессами гибели клеток механизмом некроза, последующего воспаления и его репаративной фазой. В современной литературе, однако, не существует однозначного разграничения понятий «склероз» и «фиброз». Но в определениях этих процессов есть своего рода неопределенность. Не ясно, что такое «уплотнение» и «избыточное образование» соединительной ткани, и какова их мера? Можно полагать, что мера – это степень уменьшения (изменения) функций органов и тканей, подверженных этому и упомянутым выше состояниям соединительной ткани в репаративной фазе воспаления (так называемой неполноценной регенерации), либо после его завершения. Но для отнесения этого процесса к репаративной регенерации следует определиться – какова функциональная роль вновь сформированной соединительной ткани? Например, в локусе трансмурального инфаркта миокарда в динамике репаративного (заместительного) фиброза. В полной мере этот вопрос актуален и при подобных ситуациях в других органах. Следует отметить, что обсуждаемая проблема, видимо, не касается утраты субклеточных структур путем аутофагоцитоза. Не доказана также прямая связь утраты дифференцированных клеток механизмом апоптоза с процессами их «заместительного» фиброза – неполноценной репаративной регенерацией, возможно, в связи с методическими трудностями верификации этих процессов *in vivo*.

При так называемых постдеструктивных заместительных фиброзах причинно-следственные отношения между процессами повреждения и фиброзированию (неполноценной регенерацией) кажутся логично связанными. В частности, при инфаркте миокарда некроз кардиомиоцитов сопровождается изменением содержания компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в формировании рубца: фибронектина [2], гликозаминогликанов [3] в зависимости от размеров очага некроза и гидроксипролина (маркера коллагена) в зависимости от возраста пациентов [4]. С первых дней заболевания отмечается повышение концентрации аминокислотного пептида проколлагена III типа – маркера синтеза коллагена III типа [5]. Вместе с тем имеются данные

о том, что процессы фиброзирования органов могут развиваться одновременно с процессами деструкции, но не в этих локусах. В них фиброзная ткань формируется уже после прекращения действия повреждающего фактора, то есть как заместительный фиброз. Так, например, согласно нашим наблюдениям, ранний фиброз и некрозы развивались в легких мышей параллельно после их инфицирования вирусом гриппа птиц А/Н5N1 [6, 7]. Особенно это было выражено в лимфоидных органах у одних и тех же животных [8]. Подобную закономерность наблюдали также в легких после инфицирования мышей вирусами гриппа А/Н1N1 (проявления раннего пневмофиброза) [9, 10].

Однако не всегда процессы фиброзирования развиваются в связи с деструкцией клеток и тканей. Так, ранее нами было показано, что процессы фиброзирования начинают формироваться задолго до развития процессов деструкции как в структурах, которые не принято относить к органам и тканям (туберкулезные гранулемы), так и в паренхиме органов [11–13]. На модели генерализованного БЦЖ-гранулематоза у мышей признаки фиброзирования органов обнаруживали уже на 3-и сут после инфицирования. В этот период признаков некроза в печени и легких не наблюдали. Однако количество фуксинофильных волокон в гранулемах, где деструктивные процессы отсутствовали, к 90-м сут после инфицирования увеличивалось в 19 раз, а содержание гидроксипролина в легких увеличивалось более значительно, чем в печени [14].

Репаративная регенерация структур самой соединительной ткани также представляет собой актуальную проблему, поскольку при ее разрушении тоже формируется заместительный фиброз. Но, согласно нашим наблюдениям, в эксперименте с ожоговой травмой кожи степени 3Б у крыс при соответствующем лечении (ежедневное наложение мази из окисленного декстрана с добавлением антисептика и наноразмерных алмазов) был достигнут положительный результат. Через 32 сут лечения площадь ожоговой травмы уменьшилась в 2,3 раза по сравнению с таковой у крыс в контроле, леченных патентованным средством «Пантенол». При этом у крыс, леченных окисленным декстраном, в отличие от леченных «Пантенолом», в волокнах вновь образованной соединительной ткани, выстилающей раневую поверхность, преобладали ретикулиновые и эластические волокна, но не коллагеновые как в контроле. Площадь раневой поверхности сокращалась за счет наползания вновь образован-

ных кератиноцитов, среди них образовывались волосяные фолликулы и сальные железы, чего не было в контроле (нелеченные животные), а у крыс, леченных «Пантенолом», их было в 2,5 раза меньше [15, 16]. Кроме этого, нами получены данные об антифибротических эффектах окисленных декстранов в составе гибридных молекул с гидразидами никотиновой кислоты при лечении экспериментального туберкулеза [11, 17]. Все это свидетельствует о том, что есть некоторые возможности и инструменты для изучения механизмов регуляции обменных процессов в соединительной ткани как в онтогенезе, так и условиях патологии. Однако механизмы достигнутых результатов требуют продолжения исследований.

Очевидно, что к процессам гомеостазирования соединительной ткани имеют отношение не только клетки фибробластического ряда, но и макрофаги. Лизосомальные протеазы и семейство матриксных металлопротеиназ макрофагов способны реализовать свой потенциал в случае их вероятных контактов с элементами соединительной ткани и при соответствующих условиях для взаимодействия. В настоящее время молекулярные механизмы, лежащие в основе процессов деградации коллагена, исследованы недостаточно. Метаболизм коллагена представляет собою двухстадийный процесс, который включает внеклеточное расщепление с помощью протеаз с последующим поглощением клетками СМФ и внутриклеточным этапом лизосомальной деполимеризации. Внеклеточная деградация коллагена предполагает этап идентификации специфических сайтов расщепления ферментами матриксных металлопротеиназ (ММРаз) [18].

Большинство ММРаз состоят из каталитического домена и домена гемопексина [19]. Предполагается, что домен гемопексина связывает и разматывает коллаген, обеспечивая доступ к сайтам расщепления. Фрагменты расщепленного фибриллярного коллагена быстро денатурируются (теряют свою тройную спиральную структуру) при 37 °С и затем могут быть дополнительно расщеплены катепсинами [20]. Лизосомальные протеазы также могут быть активны и во внеклеточном пространстве при кислых значениях рН среды. Синтез и секреция катепсинов сопряжены с локусами воспаления и расщепляют коллаген I и III типов. Вместе с тем не существует логичных и определенных представлений о роли лизосомальных гидролаз, равно как и металлопротеиназ в процессах гомеостазирования соединительной ткани [21].

Отдельной и важной, хотя очевидно и связанной с ранее изложенной информацией представляется проблема вероятной общности разных патологических форм соединительной ткани при ее состояниях, квалифицируемых как склероз, фиброз, цирроз, келоидные рубцы. Можно предположить, что их объединяет изначально одинаковое строение, но в дальнейшем различия структурного состояния и химического состава, детерминируются свойствами окружающей среды и трофического пространства, то есть внеклеточного матрикса. Кроме того, видимо, имеет значение и фактор времени существования соединительной ткани, детерминирующий частоту вероятных патологических коллизий с ней. Возможно, эти процессы могут происходить постепенно либо быстро и реализовываться по единообразному сценарию изначально путем деструктуризации молекул соединительной ткани в различной степени и с разной скоростью. При наличии условий они могут быть инфильтрированы различными молекулами при непосредственном контакте. Однако факторы и механизмы дестабилизации нормальной структуры соединительной ткани вне связи с прямыми химическими и физическими воздействиями остаются плохо изученными.

Проблема трофики соединительной ткани и потенциальных факторов, обуславливающих данное состояние, чрезвычайно важна. Так, изменения гомеостаза соединительной ткани могут быть вне связи с какой-либо патологией и обусловлены физиологическим старением организма. У крыс в возрасте 1–12 мес обнаружены существенные различия в обмене коллагена. Так, обмен коллагена I–II типов снижался, тогда как IV–V типов и бигликана повышался у старых крыс по сравнению с молодыми. При этом обмен коллагена III и VI типов и эластина не был связан с возрастом. Поддержание гомеостаза соединительной ткани в условиях патологии и развития организма представляет собой сложный механизм и, вероятно, не всегда успешный. Так, при моделировании фиброза печени путем отравления тетрахлорметаном у крыс было выявлено увеличение содержания коллагенов I, III–VI типов и бигликана. Обнаружено, что по мере роста организма формируется тонкий баланс между отдельными коллагенами и протеогликанами, но он легко нарушается при формировании фиброза печени [22].

Фактор окружающей среды также чрезвычайно важен в детерминации гомеостаза соединительной ткани. Анализ основных компонентов

внеклеточного матрикса у практически здоровых жителей Арктики работоспособного возраста обнаружил их возрастную зависимость – изменялись их соотношения и количество. С увеличением возраста содержание общих глюкозамингликанов и гиалуронана, фибронектина, гидроксипролина и его фракций возрастало. При этом содержание коллагена IV типа существенно не изменялось, оставаясь высоким во всех возрастных группах [23]. Наличие положительной корреляционной связи между компонентами внеклеточного матрикса и показателями биологического старения свидетельствует о взаимосвязи двух процессов – старения, которое на европейском севере, видимо, ускорено [24], и патологического ремоделирования внеклеточного матрикса, поскольку последнее связано с ускоренным старением. Наряду с этим повышенное содержание общих гликозаминогликанов, гиалуронана и коллагена IV типа, а также общего и пептидно-связанного гидроксипролина у северян относительно подобных параметров у жителей Западной Сибири позволяет предполагать у северян ускоренный метаболизм основных компонентов внеклеточного матрикса [23]. Проблемы трофики и обновления структур соединительной ткани чрезвычайно важны еще и потому, что эти факторы могут детерминировать динамику и исход таких состояний как, например, аневризма аорты и других сосудов, аневризмы желудочков сердца после формирования трансмурального инфаркта миокарда и в последующем крупноочагового кардиосклероза и т.д. Эти структуры живые, и поддержание их жизнеспособности предполагает некие механизмы поддержания оптимальной диффузии в них кислорода, аминокислот, глюкозы, микроэлементов и др., возможно, процессов репарации структур соединительной ткани. Следует принимать во внимание, что внеклеточный матрикс детерминирует трофику многих клеток органов в постсосудистом пространстве, а также эффекты гормонов, цитокинов и других сигнальных молекул, равно как и транслокацию лекарственных средств ко многим клеткам в многоклеточном организме. В этой связи представляется оправданным выделять во внеклеточном матриксе его важнейшую функцию – функцию интегративно-буферной метаболической среды, включающей гликоконъюгаты (гликопротеины и протеогликаны, воду с растворенными в ней молекулами и солями) [25].

Причастность макрофагов и фибропластических клеток к процессам воспаления и фиброобразования исследуют давно. Касаясь проблемы

факторов и механизмов инициации процесса синтеза соединительной ткани в условиях патологии, предполагают, что таковыми являются продукты некроза клеток и структур, разных по химическому составу, либо продукты переваривания этих структур в макрофагах после их захвата. Это инициирует эндоцитозную активность, синтез и секрецию макрофагами ряда провоспалительных цитокинов, а также лизосомальных ферментов и ростовых факторов. Последние детерминируют пролиферативную и синтетическую активность фибробластов, миофибробластов и жиронакапливающих клеток, возможно, иных клеток – продуктов эпителиально-мезенхимальной трансформации [26, 27]. Таким образом, существует некая способность фагоцитирующих клеток участвовать в инициации процесса фиброгенеза, сопряженная с реализацией ими своего процесса переваривания, или отдельных его этапов. Однако гибель клеток в результате апоптоза и поглощение апоптотических тел макрофагами как будто бы не ассоциируются с индукцией воспаления и заместительным фиброзом. Хотя есть экспериментальные данные, подтверждающие, что в определенных случаях апоптоз влечет за собой активацию иммунного ответа.

Апонекроз, или иммуногенная клеточная гибель, сопряжен с активацией макрофагов как по классическому провоспалительному типу M1, так и по альтернативному, или репаративному пути, M2. Очевидно, макрофаги являются фактором детерминации в инициации процесса фиброза путем секреции фактора некроза опухоли (TNF) α , интерлейкина (IL) IL-6, IL-1 β , трансформирующего фактора роста (TGF) β 1 и тромбоцитарного фактора роста (PDGF), индуцируя пролиферацию миофибробластов, которые участвуют в синтезе коллагена [28]. Тканевые макрофаги секретируют ММРаза, которые способствуют деградации внеклеточного матрикса, и поэтому привлекают все больше воспалительных клеток к месту повреждения и воспаления, создавая условия для формирования фиброзной ткани [29]. По всей видимости для экспрессии, синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, ростовых факторов и лизосомальных ферментов достаточно только акта эндоцитоза макрофагами биосовместимых ингредиентов любой природы, а процесс переваривания не столь важен, но важен факт эндоцитоза, биосовместимости и времени пребывания поглощенного фактора в вакуолярном аппарате макрофага. Роль продолжительности этих процессов (пребывания и переваривания) или просто пребывания в вакуолярном аппарате макрофагов

эндоцитированных объектов, и последствия этого могут быть чрезвычайно важными аспектами обсуждаемой проблемы. Макрофаги с учетом их клиринговой функции и способности избирательного и неизбирательного, в том числе, захвата различных факторов биологической и небιологической природы могут определять «судьбу» поглощенного материала: перевариванием либо путем регургитации, возможно, сохранения в качестве остаточных телец неопределенно долго.

Для реализации всех этих процессов, видимо, необходимы время и некие механизмы «принятия и реализации решений», но каковы они? Возможно, что все это при условии биосовместимости поглощенного материала будет проявляться неспецифической активацией обменных процессов у макрофагов, равно как и увеличением синтеза лизосомальных гидролаз, провоспалительных цитокинов и ростовых факторов. Так, в наших экспериментах *in vitro* было показано, что сокультивирование перитонеальных макрофагов с наноразмерными алмазами было сопряжено с их захватом и модуляцией провоспалительного и профиброгенного статуса макрофагов. Это проявлялось стимуляцией экспрессии колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и интерферона (IFN) γ , а также повышением экспрессии, синтеза и секреции ростовых факторов – эпидермального (EGF), трансформирующего (TGF β 1/TGF- β) и кератиноцитов (KGF/FGF-7), потенциально способных модулировать процессы воспаления, регенерации и фиброобразования.

Примечательно, что все это сопровождалось увеличением экспрессии, продукции и стимуляцией секреции макрофагами лизосомальных ферментов: катепсина В, катепсина D и металлопротеиназ MMP-1 и MMP-9, которые также способны модулировать процессы повреждения, регенерации и фиброобразования. При этом наблюдали отсутствие прямой зависимости между синтезом и секрецией протеаз. Следует также отметить, что экспрессия провоспалительного цитокина IL-1 α несколько снижалась, а экспрессия TNF- α , не изменялась [30–32]. При сокультивировании перитонеальных макрофагов с микобактериями вакцины БЦЖ регистрировали некоторое увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1 α), выраженное увеличение экспрессии ростовых факторов (bFGF, TGF- β), лизосомальных протеаз MMP-1 и катепсина D [33]. В первом случае (наноразмерные алмазы) – это биосовместимый, но не биодеградируемый фактор, тогда как микобактерии в составе вакцины

БЦЖ – биосовместимый, но медленно биодеградируемый в вакуолярном аппарате фагоцитирующих клеток фактор [11].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что захват химически инертного, небιодеградабельного агента через 24 ч был сопряжен с активацией экспрессии, синтеза и секреции протеаз, активных при разной по величине рН среды, увеличением продукции ряда ростовых факторов. Что примечательно, это происходило без увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов. Захват медленно биодеградируемого фактора (БЦЖ) также был сопряжен с увеличением экспрессии как про-, так и антифибротических факторов. Складывается впечатление, что у макрофагов клиринговая функция, процессы эндоцитоза, внутриклеточного переваривания либо сегрегации специфичных по своей природе факторов – продуктов распада собственных (организма) структур и возможно, живых организмов (бактерий, вирусов и пр.) – биосовместимых, относительно быстро или медленно деградируемых лизосомальными ферментами веществ (зимозана, декстранов и др.), а также небιодеградируемых факторов (угля, кремния, алмазов, асбеста и др.), сопряжены с неспецифической активацией вероятного сигнального пути. По-видимому, это реализуется экспрессией и увеличением синтеза белков – лизосомальных гидролаз (с оптимумами активности при кислом и (или) нейтральной рН), а также одновременно ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию, дифференцирование, фибропластическую активность клеток фибробластического ряда, возможно, активированных метаболитов кислорода.

Можно предположить, что время пребывания в вакуолярном аппарате факторов биологической и небιологической природы имеет большое значение в детерминации функционального статуса фагоцитирующих клеток и самой возможности сохранения их жизнеспособности после акта поглощения, особенно небιодеградируемых факторов. По крайней мере, об этом свидетельствуют данные о так называемых пылевых гранулематозах с выраженными фибротическими осложнениями [34], равно как и о гранулематозах, инициируемых грибами, микобактериями туберкулеза, имеющими свои системы «антидеградации» в виде факторов, препятствующих слиянию первичных эндосом с лизосомами, например, у микобактерий туберкулеза. Примечательно, что при использовании эффективных противотуберкулезных средств, подавляющих микобактерии, размеры гранулем и их количество резко

уменьшались, и это не было сопряжено с процессами деструкции. Это было сопряжено с элиминацией фактора, активирующего макрофаги – живых *M. tuberculosis* [11]. При захвате макрофагами всех биосовместимых факторов инициация ответной реакции макрофагов реализуется, видимо, сходными механизмами. На ранних этапах – гиперактивацией макрофагов, возможно, всей СМФ, и последующей стимуляцией пролиферации фибробластов, их фибропластической активности еще в донекротическую фазу, как при БЦЖ-гранулематозе. Далее при развитии состояния гипоксии и ишемии макрофагов и их производных в гранулемах в связи с нарушениями трофики их эпителиодно-клеточного «ядра» развиваются локальные процессы деструкции макрофагов и лишь затем развивается заместительный фиброз в этих локусах [11]. Поскольку захваченный, генерирующий активацию макрофагов фактор как при гранулематозах, так и при других патологических состояниях, активирующих клетки СМФ, по разным причинам может продолжать персистировать в переваривающем аппарате макрофагов, а повышенная численность макрофагов в гранулемах постоянно поддерживается за счет костномозговых предшественников, повреждение и фиброзирование в этом варианте развития патологического процесса, очевидно, «самоподдерживаются». При этом процессы деструкции в гранулемах также «самоподдерживаются» секретацией лизосомальных гидролаз активированными макрофагами в связи с закислением окружающей макрофаги среды в гранулемах с их гигантским гидролитическим потенциалом. Но активность многочисленного и сложно организованного семейства ММРаз в отношении волокон соединительной ткани или их предшественников поэтому, в условиях локуса воспаления с «кислым» рН среды, видимо, не может быть реализована. Но эти ферменты, вероятно, могут играть чрезвычайно важную роль в преобразованиях всех производных внеклеточного матрикса вне локусов воспаления.

Полученный нами выраженный антифибротический эффект от профилактического введения модифицированного декстрана мышам перед их инфицированием вирусами гриппа, является значимым фактом, свидетельствующим о возможности регуляции процесса фиброирования. Возможно, антифибротический эффект в этих экспериментах был сопряжен с механизмами препятствия «сборке» молекул коллагена вне локусов деструкции в органах в условиях гиперактивации СМФ [7, 35]. Вероятно, подобный меха-

низм реализовался и в экспериментах по лечению туберкулеза гибридными молекулами гидразида изоникотиновой кислоты и модифицированного декстрана. В этих экспериментах был получен выраженный антифибротический эффект [11, 17]. Наряду с этим можно допустить и другой механизм, связанный с действием декстрана в качестве антагониста взаимодействия «протеогликан-патоген» [37]. Микобактерии туберкулеза при осуществлении инвазии реализуют некий механизм «хоуминга», прилипая к клеткам организма-хозяина с помощью адгезина гепарин-связывающего гемагглютинаина (НВНА), который также способствует диссеминации инфекции [38]. Выступая в роли имитатора поверхностно расположенных гепарансульфатных протеогликанов клеток, декстран может связываться с НВНА и предупреждать инфицирование [39], образование гранулем и нарушение метаболизма основных структур соединительной ткани и внеклеточного матрикса, что предупреждает фиброзирование органов. Полагают, что протеогликаны и гликозамингликаны представляют интригующую цель для разработки новых подходов в получении диагностических и терапевтических агентов при инфекционных заболеваниях [40]. Исследования взаимодействий «глюкозамин гликан» позволит создавать новые методы лечения, способные более эффективно затруднять или блокировать инфекции, содействовать преодолению устойчивости к противомикробным средствам [39].

Нельзя исключить также причастность к процессу фиброирования механизмов эпителиально- и эндотелиально-мезенхимальной трансформации клеток, при которой было обнаружено, что именно макрофаги являются наиболее активными в экспрессии SMAD-факторов, реализующих сигнальный путь данного процесса [10, 41]. Вместе с тем не понятна сопряженность всех этих процессов экспрессии, синтеза и секреции макрофагами лизосомальных гидролаз, ростовых факторов и SMAD-факторов, а также детерминации их профибротических и антифибротических проявлений с механизмами гомеостаза в системе соединительной ткани по масштабу и времени. Не ясны также механизмы и факторы очевидной органоспецифичности проявлений процесса фиброирования [11, 42]. Приведенные свидетельства того, что активация фибропластических процессов изначально может быть не сопряжена с наличием деструктивных процессов означает, что этот процесс (фиброирования) не может быть квалифи-

цирован как репаративная регенерация, даже неполноценная.

Следует подчеркнуть, что процессы фиброзируются развиваются только в многоклеточном организме, состоящем из клеток различных типов, часть из которых имеет непосредственный контакт с внешней средой, а для других такой внешней средой, видимо, являются рядом расположенные клетки (того или иного гистотипа) и внеклеточный матрикс, либо инородные тела. При этом очевидно, что при утрате клеток одного или нескольких клеток других гистотипов механизмом некроза, фиброз развивается по заместительному принципу. Но при этом вне зоны некроза и, вообще, еще до формирования некроза в организме при наличии в нем активированных макрофагов среди неповрежденных клеток паренхимы, пролиферируют и активируются конститутивные фибробласты и синтез ими структур соединительной ткани.

Таким образом, можно полагать, что процесс фиброзируются является неспецифической реакцией организма, и инициируется активированными макрофагами в многоклеточном организме, «целью» которого в самом общем виде, вероятно, является изолирование клеток от контактов с внешней средой при потенциальной или реальной их возможности, как фактора нарушения гомеостаза в организме. Допустимо, что внешней средой макрофагами могут «восприниматься» не только живые организмы, но и контакты с неживыми структурами (протезы и пр.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы «Исследование молекулярно-клеточных основ патогенеза новых и наиболее распространенных на территории Сибири инфекционных заболеваний вирусной этиологии для разработки средств их специфической и неспецифической профилактики» (№ гос. регистрации 01201353865, уникальный № научной темы 0535-2014-0008), а также в рамках научно-исследовательской работы «Разработка новых молекулярно-наносомальных фармацевтических композиций направленного транспорта лекарственных средств для лечения гранулема-

тозов инфекционной этиологии и их осложнений на основе изучения молекулярно-клеточных механизмов патогенеза» (№ гос. регистрации 01201353866, уникальный № научной темы 0535-2014-0007).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Струков А.И., Серов В.В., Саркисов Д.С. Общая патология человека: руководство / под ред. АМН ССР. М.: Медицина, 1982: 656.
2. Kim L.B., Serov V.V., Sarkisov D.S. Obshchaya patologiya cheloveka: rukovodstvo [General pathology of man: a guide] / pod red. AMN SSR. M.: Medicina Publ., 1982: 656 (in Russian).
3. Ким Л.Б., Березовская Г.А., Лайвин А.Н., Цыба Л.П., Котова И.И., Калмыкова Е.Ю., Куликов В.Ю. Динамика содержания фибронектина у больных в процессе раннего постинфарктного ремоделирования // *Бюллетень СО РАМН*. 2002; 4: 63–66.
4. Kim L.B., Berezovskaya G.A., Lajvin A.N., Cyba L.P., Kotova I.I., Kalmykova E.YU., Kulikov V.Yu. Dinamika sodержaniya fibronektina u bol'nyh v processe rannego postinfarktnogo remodelirovaniya [Dynamics of fibronectin content in patients in the process of early postmyocardial remodeling] // *Byulleten' SO RAMN*. 2002; 4: 63–66 (in Russian).
5. Ким Л.Б., Лайвин А.Н., Березовская Г.А., Цыба Л.П., Котова И.И., Куликов В.Ю. Динамика содержания гликозаминогликанов и активность церулоплазмينا у больных в процессе раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка // *Бюллетень СО РАМН*. 2003; 3: 24–28.
6. Kim L.B., Lajvin A.N., Berezovskaya G.A., Cyba L.P., Kotova I.I., Kulikov V.Yu. Dinamika sodержaniya glikozaminoglikanov i aktivnost' ceruloplazminpa u bol'nyh v processe rannego postinfarktnogo remodelirovaniya levogo zheludochka [Dynamics of glycosaminoglycan content and activity of ceruloplasmin in patients during early postinfarction remodeling of the left ventricle] // *Byulleten' SO RAMN*. 2003; 3: 24–28 (in Russian).
7. Путятина А.Н., Ким Л.Б. Биохимические маркеры постинфарктного заместительного фиброза у мужчин различного возраста // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011; 4: 57–60.
8. Putyatina A.N., Kim L.B. Biohimicheskie markery postinfarktnogo zamestitel'nogo fibroza u muzhchin razlichnogo vozrasta [Biochemical markers of postinfarction replacement fibrosis in men of various ages] // *Patologiya krovoobrascheniya i kardiobirurgiya – Pathology of Blood Circulation and Cardiosurgery*. 2011; 4: 57–60 (in Russian).
9. Uusimaa P., Risteli J., Niemeld M., Lumme J., Ikdheimo M., Jounela A., Peuhkurinen K. Collagen Scar Formation After Acute Myocardial Infarction: Relationships to Infarct Size, Left Ventricular Function, and Coronary Artery Patency // *Circulation*. 1997; 96 (8): 2565–2572.

6. Шестопалова Л.В., Шкурупий В.А., Шаркова Т.В., Потапова О.В., Зайковская А.В., Шестопалов А.М. Структурные изменения легких у мышей, инфицированных вирусом гриппа птиц H5N1 субтипа // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2008; 6: 3–10.
- Shestopalova L. V., Shkurupij V.A., Sharkova T.V., Potapova O.V., Zajkovskaya A.V., Shestopalov A.M. Strukturnye izmeneniya legkih u myshey, inficirovannyh virusom gripa ptic H5N1 subtipa [Structural changes in lungs in mice infected with the avian influenza virus H5N1 subtype] // *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina*. 2008; 6: 3–10 (in Russian).
7. Anikina A.G., Potapova O.V., Shkurupy V.A. Morphofunctional characteristics of fibroblasts and fibrogenesis in the lungs of mice infected with influenza A/H5N1 A/goose/Krasnoozerskoye/627/05 virus // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154 (3): 361–364.
8. Потапова О.В., Шкурупий В.А., Лузгина Н.Г., Шестопапов А.М., Дроздов И.Г., Одарченко И.В., Шестопалова Л.В. Структурные изменения в лимфоидных органах мышей, инфицированных вирусом гриппа птиц H5N1-субтипа a/goose/krasnoozerskoye/627/05 // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2008; 133 (5): 162–165.
- Potapova O.V., Spkurupij V.A., Luzgina N.G., Shestopalov A.M., Drozdov I.G., Odarchenko I.V., Spestopalova L.V. Strukturnye izmeneniya v limfoidnyh organah myshey, inficirovannyh virusom gripa ptic H5N1-subtipa a/goose/krasnoozerskoye/627/05 [Structural changes in the lymphoid organs of mice infected with the avian influenza virus H5N1 subtype a / goose / krasnoozerskoye / 627/05] // *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal – The Siberian Scientific Medical Journal*. 2008; 133 (5): 162–165 (in Russian).
9. Аникина А.Г., Потапова О.В., Ковнер А.В., Черданцева Л.А., Шаркова Т.В., Шкурупий В.А., Иванов Г.Я. Иммуноморфологические особенности постинфекционного пневмофиброза у человека при гриппе А/Н1N1 // *Фундаментальные исследования*. 2014; 10: 18–23.
- Anikina A.G., Potapova O.V., Kovner A.V., Shehdanceva L.A., Sparkova T.V., Spkurupij V.A., Ivanov G.YA. Immunomorfologicheskie osobennost i postinfekcionnogo pnevmofibroza u cheloveka pri grippe A/H1N1 // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental Research*. 2014; 10: 18–23 (in Russian).
10. Shatskaya E.V., Kovner A.V., Potapova O.V., Cherdantseva L.A., Shkurupy V.A., Shestopalov A.M. Study of SMAD-dependent signal pathway in the development of early pulmonary fibrosis in mice infected with influenza A/H1N1 virus // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 162 (5): 647–649. DOI: 10.1007/s10517-017-3678-1.
11. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: Издательство РАМН, 2007: 536.
- Shkurupij V.A. Tuberkuleznyj granulematoz. Citofiziologiya i adresnaya terapiya. [Tuberculosis granulomatosis. Cytophysiology and targeted therapy]. M.: Izdatel'stvo RAMN Publ., 2007: 536 (in Russian).
12. Shkurupy V.A., Nadeev A.P., Karpov M.A., Bugrимова Y.S. Experimental cytomorphological studies of the reaction of mononuclear phagocyte system in granulomatosis of mixed (silicotic and tuberculous) etiology // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010; 149 (4): 462–465.
13. Ковнер А.В., Потапова О.В., Шкурупий В.А. Патоморфологические изменения легких и функциональный статус легочных макрофагов при генерализованной форме кандидоза, вызванного *Candida albicans* // *Успехи современного естествознания*. 2014; 12: 335–339.
- Kovner A.V., Potapova O.V., Shkurupij V.A. Patomorfologicheskie izmeneniya legkih i funktsional'nyj status legochnyh makrofagov pri generalizovannoj forme kandidoza, vyzvannogo *Candida albicans* [Pathomorphological changes in the lung and functional status of pulmonary macrophages in the generalized candidiasis form caused by *Candida albicans*] // *Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya – Advances in Current Natural Sciences*. 2014; 12: 335–339 (in Russian).
14. Шкурупий В.А., Ким Л.Б., Потапова О.В., Шаркова Т.В., Путятина А.Н., Никонова И.К. Исследование фибротических осложнений и концентрации гидроксипролина в печени мышей в различные периоды развития генерализованного БЦЖ-гранулематоза // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 157 (4): 463–467.
- Shkurupij V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Sharkova T.V., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Issledovanie fibroticheskikh oslozhnenij i koncentracii gidroksiprolina v pecheni myshey v razlichnye periody razvitiya generalizovannogo BCG-granulematoza // *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 157 (4): 463–467 (in Russian).
15. Шкурупий В.А., Жарков А.С., Троицкий А.В., Певченко Б.В., Беляев В.Н. Композиция для лечения ожогов. Патент № 2559087 от 02.09.2014 г.
- Shkurupij V.A., Zharkov A.S., Troickij A.V., Pevchenko B.V., Belyaev V.N. Kompoziciya dlya lecheniya ozhogov [Composition for the treatment of burns]. Patent № 2559087 ot 02.09.2014 (in Russian).
16. Шкурупий В.А. Карпов М.А., Троицкий А.В., Архипов С.А., Нецадим Д.В. Исследование эффективности композиции на основе окисленного декстрана при лечении термического ожога кожи крыс ПШБ степени //

- Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 158 (11): 576–579.
- Shkurupij V.A., Karpov M.A., Troickij A.V., Arhipov S.A., Neshchadim D.V. Issledovanie ehffektivnosti kompozicii na osnove okislennogo dekstrana pri lechenii termicheskogo ozhoga kozhi kryss IIIB stepeni [A study of the effectiveness of a composition based on oxidized dextran in the treatment of thermal skin burn of rats IIIB degree] // *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 158 (11): 576–579 (in Russian).
17. Шкурупий В.А., Курунов Ю.Н., Пупышев А.Б., Панасенко С.Г., Козьяев М.А., Шорина Г.Н. Средство для лечения туберкулеза с низким уровнем фибротических осложнений. Патент РФ № 2185166 от 03.04.2000 г.
- Spkurupij V.A., Kurunov YU.N., Pupyshv A.B., Panasenko S.G., Kozyaev M.A., Sporina G.N. Sredstvo dlya lecheniya tuberkuleza s nizkim urovnem fibroticheskikh oslozhnenij [An agent for the treatment of tuberculosis with a low level of fibrotic complications]. Patent RF № 2185166 ot 03.04.2000 (in Russian).
18. Giannandrea M., Parks W.C. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis // *Dis. Model. Mech.* 2014; 7 (2): 193–203. DOI: 10.1242/dmm.012062.
19. Hu J., Van den Steen P.E., Sang Q.X., Opdenakker G. Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2007; 6 (6): 480–498.
20. Mott J.D., Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases // *Curr Opin Cell Biol.* 2004; 16 (5): 558–564. DOI: 10.1016/j.ceb.2004.07.010
21. Robert S., Gicquel T., Victoni T., Valenza S., Barreto E., Bailly-Maotre B., Boichot E., Lagente V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis // *Biosci. Rep.* 2016; 36 (4): 00360. DOI: 10.1042/BSR20160107.
22. Karsdal M.A., Genovese F., Madsen E.A. Manon-Jensen T., Schuppan D. Collagen and tissue turnover as a function of age: Implications for fibrosis // *J. Hepatol.* 2016; 64 (1): 103–109.
23. Ким Л.Б., Белишева Н.К., Русских Г.С., Путятина А.Н., Кожин П.М., Цыпышева О.Б. Возрастная динамика основных компонентов внеклеточного матрикса у жителей Российской Арктики // *Успехи геронтологии*. 2017; 30 (3): 332–340.
- Kim L.B., Belisheva N.K., Russkikh G.S., Putyatina A.N., Kozhin P.M., Tsypysheva O.B. Vozrastnaya dinamika osnovnykh komponentov vnekletochnogo matriksa u zhitel'ey Rossijskoj Arktiki [Age dynamics of the main components of the extracellular matrix in the inhabitants of the Russian Arctic] // *Uspekhi gerontologii – The Successes of Gerontology*. 2017; 30 (3): 332–340 (in Russian).
24. Kim L.B., Belisheva N.K., Putyatina A.N., Russkikh G.S., Kozhin P.M., Tsypysheva O.B. Quality of Life for Men of Different Ages in the European Russian North and Its Relationsip with Self-Rated Health and Hormonal Status // *Advances in Gerontology*, 2016; 6 (4): 343–351. DOI: 10.1134/S207905701604007X).
25. Омельченко Н.Н., Слуцкий Л.И., Миронова С.П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. I. М., 2009. 380 с.
- Omel'chenko N.N., Sluckij L.I., Mironova S.P. Soedinitel'naya tkan' (gistofiziologiya i biohimiya) [Connective tissue (histophysiology and biochemistry)]. Т. I. М., 2009: 380 (in Russian).
26. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // *Am. J. Patbol.* 2011; 179 (3): 1074–1080. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.06.001.
27. Stone R.C., Pastar I., Ojeh N., Chen V., Liu S., Garzon K.I., Tomic-Canic M. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis // *Cell. Tissue. Res.* 2016; 365 (3): 495–506. DOI: 10.1007/s00441-016-2464-0.
28. Sun Y.Y., Li X.F., Meng X.M., Huang C., Zhang L., Li J. Macrophage Phenotype in Liver Injury and Repair // *Scand. J. Immunol.* 2017; 85 (3): 166–174. DOI: 10.1111/sji.12468.
29. Gwyer Findlay E., Hussell T. Macrophage-mediated inflammation and disease: a focus on the lung // *Mediators Inflamm.* 2012; 140937. DOI: 10.1155/2012/140937.
30. Шкурупий В.А., Архипов С.А., Ахраменко Е.С., Троицкий А.В. Исследование влияния частиц наноразмерных алмазов на макрофаги *in vitro* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 158 (10): 503–506.
31. Shkurupij V.A., Arhipov S.A., Ahramenko E.S., Troickij A.V. Issledovanie vliyaniya chastic nanorazmernihalmazov na makrofagi *in vitro* [Investigation of the influence of nano-sized diamond particles on macrophages *in vitro*] // *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 158 (10): 503–506 (in Russian).
32. Нецадим Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С., Троицкий А.В. Модифицирующее влияние наноразмерных алмазов на гидролитический потенциал макрофагов *in vitro* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (3): 383–385.
- Neshchadim D.V., Arhipov S.A., Shkurupij V.A., Ahramenko E.S., Troickij A.V. Modificiruyushchee vliyanie nanorazmernihalmazov na gidroliticheskij potencial makrofagov *in vitro* [Modifying effect of nanosized diamonds on the hydrolytic potential of macrophages *in vitro*] // *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159 (3): 383–385 (in Russian).
33. Нецадим Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С., Троицкий А.В., Карпов М.А. Исследование влияния наноалмазов на прорегенераторный потенциал макрофагов *in vitro* // *Фундаментальные исследования*. 2015; 2 (6): 1222–1226.
- Neshchadim D.V., Arhipov S.A., Shkurupij V.A., Ahramenko E.S., Troickij A.V., Karpov M.A. Issledovanie vliyani-

- ya nanoalmazov na proregeneratornyj potencial makrofagov in vitro [Investigation of the effect of nanodiamonds on the progenerator potential of macrophages in vitro] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental Research*. 2015; 2 (6): 1222–1226 (in Russian).
34. Ильин Д.А., Архипов С.А., Шкурупий В.А. Исследование экспрессии: интерлейкин 1 α , β FGF, TGF- β 1, IFN- γ , MMP-1, CathD многоядерными макрофагами *in vitro* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 5.
- П'ин Д.А., Архипов С.А., Шкурупий В.А. Исследование экспрессии: интерлейкин 1 α , β FGF, TGF- β 1, IFN- γ , MMP-1, CathD многоядерными макрофагами *in vitro* [Expression studies: interleukin 1 α , β FGF, TGF- β 1, IFN- γ , MMP-1, CathD by multinucleated macrophages *in vitro*] // *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017, 5 (in Russian).
35. Архипов С.А., Шкурупий В.А., Бугримова Ю.С. Влияние предварительной нагрузки макрофагов частицами диоксида кремния на фагоцитоз микобактерий штамма БЦЖ макрофагами и их антимикобактериальную активность // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2010; 2: 103–106.
- Arhipov S.A., Shkurupij V.A., Bugrimova Yu.S. Vliyanie predvaritel'noj nagruzki makrofagov chasticami dioksida kremniya na fagocitov mikobakterij shtamma BCZH makrofagami i ih antimikobakterial'nyu aktivnost' [Effect of preload of macrophages with silica particles on phagocytes of mycobacteria of BCG strain by macrophages and their antimycobacterial activity] // *Kl-tochnye tekhnologii v biologii i medicine – Cell Technologies in Biology and Medicine*. 2010; 2: 103–106 (in Russian).
36. Potapova O.V., Shkurupiy V.A., Sharkova T.V., Troitskiy A.V., Lusgina N.G., Shestopalov A.M. Preventive efficacy of oxidized dextran and pathomorphological processes in mouse lungs in avian influenza A/H5N1 // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011; 150 (6): 707–710.
37. Shkurupiy V.A., Nadeev A.P., Karpov M.A. Analysis of Fibrotic Depositions in Granulomas in Chronic Silicotuberculosis in Mice // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010; 149 (5): 659–661.
38. Bartlett A.H., Park P.W. Proteoglycans in host-pathogen interactions: molecular mechanisms and therapeutic implications // *Expert Rev Mol Med*. 2010; 12: e5. DOI: 10.1017/S1462399409001367.
39. Menozzi F.D., Reddy V.M., Cayet D., Raze D., Debrerie A.S., Dehouck M.P., Cecchelli R., Loch C. Mycobacterium tuberculosis heparin-binding haemagglutinin adhesion (HBHA) triggers receptor-mediated transcytosis without altering the integrity of tight junctions // *Microbes Infect.* 2006; 8: 1–9. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.03.023.
40. Garcha B., Merayo-Lloves J., Martin C., Alcalde I., Quirys L.M., Vazquez F. Surface Proteoglycans as Mediators in Bacterial Pathogens Infections // *Front Microbiol.* 2016; 7: 220. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00220. eCollection 2016.
41. Kamhi E., Joo E.J., Dordick J.S., Linhardt R.J. Glycosaminoglycans in infectious disease // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2013; 88 (4): 928–943. DOI: 10.1111/brv.12034.
42. Derynck R., Muthusamy B.P., Saeteurn K.Y. Signaling pathway cooperation in TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition // *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2014; 31: 56–66. DOI: 10.1016/j.ceb.2014.09.001.
43. Shkurupiy V.A., Kim L.B., Nikonova I.K., Potapova O.V., Cherdantseva L.A., Sharkova T.V. Hydroxyproline Content and Fibrogenesis in Mouse Liver and Lungs during the Early Stages of BCG Granulomatosis // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 154 (3): 299–302.

Поступила в редакцию 14.06.2017
Утверждена к печати 08.11.2017

Шкурупий Вячеслав Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель НИИЭКМ; НГМУ, г. Новосибирск.

Ким Лена Борисовна, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, рук. группы биохимии соединительной ткани, НИИЭКМ, г. Новосибирск.

Ковнер Анна Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний, НИИЭКМ, г. Новосибирск.

Черданцева Лилия Александровна, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, и.о. зав. лабораторией структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний, НИИЭКМ, г. Новосибирск.

(✉) Шкурупий Вячеслав Алексеевич, e-mail: sck@centercem.ru.

УДК 616-018.2

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-75-85

For citation: Shkurupy V.A., Kim L.B., Kovner A.V., Cherdantseva L.A. Connective tissue and the problems of its pathological conditions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 75–85.

Connective tissue and the problems of its pathological conditions

Shkurupy V.A.^{1,2}, Kim L.B.¹, Kovner A.V.¹, Cherdantseva L.A.¹

¹ *Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (RIECM)
2, Str. Timakova, Novosibirsk, 630117, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University (NSMU)
52, Krasnuy Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation*

ABSTRACT

This review and discussion article focuses on the physiology and pathology of connective tissue system and its interaction with mononuclear phagocyte system (MPS) in initiation and development of fibrosis. The study presents the perspective on fibrotic conditions as hypertrophied nonspecific body reactions aimed at maintaining homeostasis and initiated by pathologic (in terms of scale and duration of manifestations) activation of MPS cells resulting from their endocytosis of biocompatible factors of different origin accompanied by nonspecific activation of expression, synthesis, and secretion of lysosomal enzymes and growth factors by MPS cells. This perspective is supported by the authors' own findings as well as evidence published in studies of other authors. Authors' findings support and illustrate the above conclusions using data on the modulation of functional status of macrophages and fibroblasts as well as data on prevention and correction of fibrotic processes in different experimental pathologic conditions.

Key words: connective tissue, fibrosis, extracellular matrix, macrophages, fibroblasts.

Received June 14, 2017
Accepted November 08, 2017

Shkurupy Vyacheslav A., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Supervisor of the RIECM; NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

Kim Lena B., DM, Chief Research Officer, Head of the Connective Tissue Biochemistry Group, RIECM, Novosibirsk, Russian Federation.

Kovner A.V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Structural Foundations of the Pathogenesis of Socially Significant Diseases, RIECM, Novosibirsk, Russian Federation.

Cherdantseva L.A., PhD, Leading Researcher, Acting, Head of the Laboratory of Structural Foundations of the Pathogenesis of Socially Significant Diseases, RIECM, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Shkurupy Vyacheslav A.**, , e-mail: sck@centercem.ru.