

Роль факторов роста при спаечном процессе в брюшной полости

Дремина Н.Н.¹, Шурыгин М.Г.¹, Чепурных Е.Е.^{1,2}, Шурыгина И.А.¹

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

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Дремина Наталья Николаевна, e-mail: iscst@mail.ru

Резюме

Факторы роста – высокоспециализированные биологически активные низкомолекулярные полипептиды, контролирующие процессы роста, развития и поддержания клеточных популяций. Систематический обзор посвящён роли различных факторов роста в развитии спаечного процесса в брюшной полости. Показано, что в развитии спаечного процесса в брюшной полости участвуют такие факторы роста, как ростовой фактор эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный ростовой фактор и фактор роста кератиноцитов. Каждый из перечисленных факторов вносит значительный вклад в процесс образования перитонеального фиброза. В развитии непосредственно спаечного процесса в брюшной полости главной молекулой является TGF-β1. На ранних сроках после повреждения перитонеальной брюшины значимое влияние оказывают вазоэндотелиальный фактор роста и фактор роста соединительной ткани. Показано, что блокирование трансформирующего фактора роста, вазоэндотелиального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, а также рецептора эпидермального фактора роста ослабляет перитонеальный фиброз.

Таким образом, повреждение любой ткани инициирует сложный многоступенчатый процесс, который регулируется большим количеством цитокинов и факторов роста. Ростовые факторы контролируют миграцию, пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток. Кроме того, они способны влиять на экспрессию других факторов, участвующих в регенеративном ответе. Понимание процесса, развивающегося при формировании спаечного процесса в брюшной полости и влияющих на него ростовых факторов имеет важное значение для дальнейшего применения их с целью предотвращения патологического процесса.

Ключевые слова: спаечная болезнь, факторы роста, соединительная ткань

Для цитирования: Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А. Роль факторов роста при спаечном процессе в брюшной полости. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 98-103. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.16

Role of Growth Factors in the Adhesive Process in the Abdominal Cavity

Dremina N.N.¹, Shurygin M.G.¹, Chepurikh E.E.^{1,2}, Shurygina I.A.¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Natalya N. Dremina, e-mail: iscst@mail.ru

Abstract

Fibroproliferative diseases have been described in the lungs, kidneys, liver, eyes, heart, skin, and abdomen. Each fibrous pathology has causal factors and pathological manifestations characteristic of this organ and this condition. However, there are common mechanisms underlying many fibrous pathologies. This gives potential value to studies focused on specific processes, among which is the adhesive process in the abdominal cavity. The study of growth factors in the formation of connective tissue contributes to a better understanding of the pathogenetic picture in this pathology.

It is shown that vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, transforming growth factor, platelet growth factor, insulin-like growth factor and keratinocyte growth factor participate in the development of abdominal adhesions. Each of these factors contributes significantly to the formation of peritoneal fibrosis.

Thus, damage to any tissue initiates a complex multistage process, which is regulated by a large number of cytokines and growth factors. Growth factors control cell migration, proliferation, differentiation, and survival. In addition, they are able to influence the expression of other factors involved in the regenerative response. Understanding the process that develops during the formation of the adhesive process in the abdominal cavity and the growth factors affecting it is important for their further use in order to prevent the pathological process.

Key words: adhesive disease, growth factors, connective tissue

For citation: Dremina N.N., Shurygin M.G., Chepurikh E.E., Shurygina I.A. Role of Growth Factors in the Adhesive Process in the Abdominal Cavity. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 98-103. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.16

ВВЕДЕНИЕ

Факторы роста – высокоспециализированные биологически активные низкомолекулярные полипептиды, контролирующие процессы роста, развития и поддержания клеточных популяций. Функционируют росто-

вые факторы как активаторы или ингибиторы роста, участвуют в клеточной дифференцировке, ангиогенезе и апоптозе, способствуют выживанию различных типов клеток, а также регулируют многие другие клеточные функции [1]. Несмотря на то, что ростовые факторы и их

многочисленные функции исследуются довольно давно, участие их в формировании спаечного процесса в брюшной полости изучено не полностью.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить систематический обзор об участии факторов роста при формировании спаечного процесса в брюшной полости.

Определённая функция, которую выполняют ростовые факторы, зачастую отражается в их названиях. Однако многие факторы выполняют несколько функций, являясь мультипотентными в отношении различных типов клеток. Так, фактор роста эндотелия сосудов (vasoendothelial growth factor – VEGF) в организме не только активирует пролиферацию сосудистого эндотелия, но и влияет на миграцию, дифференцировку и подвижность фибробластов в процессе образования соединительной ткани, обеспечивая тем самым физиологическую регенерацию, или вырабатываются в ответ на повреждение (репаративная регенерация) [2, 3, 4]. Несмотря на тропность к клеткам эндотелия сосудов, уровень VEGF значимо влияет на продукцию коллагена при развитии постинфарктного кардиосклероза [5].

А фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor – FGF) 2-го типа может выступать как активатор ангиогенеза [6].

Таким образом, факторы роста играют важную роль в регуляции репаративного ответа. FGF и VEGF являются одними из основных регуляторов образования соединительной ткани, стимулируя миграцию фибробластов и рост грануляционной ткани. Данные ростовые факторы являются локальными активаторами процесса репарации повреждённой ткани [7].

Несмотря на общие закономерности при формировании соединительной ткани, имеются и особенности, зависящие от органной и тканевой локализации формирования соединительной ткани.

Следует заметить, что образование соединительной ткани в брюшной полости вследствие повреждения брюшины (перитонеальный фиброз) является тяжёлым осложнением [8]. При данном патологическом состоянии происходит активация эпителиально-мезенхимального перехода фибробластов в миофибробласты. По сравнению с неактивными фибробластами, миофибробласты содержат сократительные волокна, известные как стрессовые волокна, богатые гладкомышечным α -актином (α -SMA), который увеличивает их сократительную способность в зоне повреждения. Миофибробласты, возникающие также из других источников, в том числе мезенхимальных прогениторных клеток из повреждённой ткани или костного мозга, циркулирующих прогениторных клеток, характеризуются как клетки, продуцирующие большое количество внеклеточного матрикса, в частности коллагена I типа и изоформы фибронектина. Наряду с аномальной пролиферацией α -SMA, при перитонеальном фиброзе наблюдается резкое снижение количества мезотелиальных клеток, а также утолщение субмезотелиальной зоны с накоплением коллагена [9]. Как правило, миофибробласты по завершению ранозаживления подвергаются апоптозу, однако при патологических состояниях они способны сохраняться в месте повреждения и приобретают способность синтезировать компоненты внеклеточного матрикса, а также провос-

палительные и проангиогенные факторы, способствуя тем самым ухудшению состояния брюшины.

Изучение экспрессии генов факторов роста при формировании спаечного процесса в брюшной полости ограничено небольшим кругом работ. В частности, установлена экспрессия трансформирующего фактора роста (transforming growth factor beta – TGF- β) в зоне формирования спайки. Так, Takai S. (2017) с группой учёных установили, что при моделировании спаечного процесса в брюшной полости никаких изменений не наблюдалось в уровне синтеза мРНК TGF- β через 1 день после операции [10]. Через 3 дня после начала эксперимента отмечался рост TGF- β , и постепенное повышение наблюдалось до 14 дней. В то же время блокирование TGF- β 1 ослабляло перитонеальный фиброз [11, 12].

Схожую картину наблюдали и другие исследователи, которые наряду с TGF- β изучали и тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor – PDGF). Благодаря TGF и PDGF образуются матричные белки, происходит миграция фибробластов и стимуляция ангиогенеза. Именно от размера комплексов, образующихся из матричных белков, и от количества фибробластов зависит выраженность фиброзных изменений в брюшной полости и её функциональные нарушения [13].

В настоящее время белки суперсемейства TGF- β считаются основными стимуляторами процесса фиброза в органах и тканях человека. Сам TGF- β секретируется клетками в неактивной форме, ассоциированный с LAP (latency-associated pro-peptide – ассоциированный с латентностью пептид – белок, полученный из N-концевой области продукта гена TGF- β). При разрыве данной связи или изменении pH в кислую сторону и происходит активация трансформирующего ростового фактора, который включает в себя три изоформы: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3. Действие трансформирующего фактора роста происходит посредством семейства внутриклеточных белков Smad, которые активируются при связывании изоформ TGF- β с соответствующими рецепторами TGF- β R на поверхности клетки [14]. Активированная сигнальная система в клеточном ядре обеспечивает выработку белков-эффекторов. Одним из таких белков является α -SMA, экспрессию которого стимулирует воздействие TGF- β , благодаря которому и происходит трансформация фибробласта в миофибробласт.

В развитии непосредственно спаечного процесса в брюшной полости главной молекулой является TGF- β 1, так как именно он ингибирует пролиферацию мезотелиальных клеток, регенерацию мезотелиального слоя и чрезмерная экспрессия его коррелирует с более худшими прогнозами. Гистологический анализ биоптатов париетальной брюшины экспериментальных животных, подвергнутых воздействию данного ростового фактора подтвердил потерю монослоя мезотелиальных клеток и увеличение толщины перитонеальной мембраны по сравнению с животными контрольной группы, которым вводили физиологический раствор. В то же время введение TGF- β 1 – блокирующих пептидов экспериментальным животным значительно улучшило состояние брюшины и сохранило мезотелий [15].

Наряду с TGF- β 1 на ранних сроках после повреждения перитонеальной брюшины значимое влияние оказывает VEGF и фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor – CTGF). CTGF, как и VEGF,

является мультипотентным фактором, влияя на пролиферацию, миграцию, продукцию матрикса, ангиогенез, адгезию и формирование грануляционной ткани, а также чрезмерно экспрессируется при различных фиброзных состояниях. Так, выявлено, что при фиброзе в перитонеальной брюшине экспрессия генов CTGF повышена в 35 раз, TGF- β 1 – в 24 раза и VEGF – в 77 раз [16], а максимальное повышение CTGF отмечено в сроки от 6 до 15 дней [17]. Известно, что CTGF обладает синергизмом с TGF- β 1 благодаря взаимодействию с интегрином альфа-V [18]. В эксперименте исследователями было доказано, что при внутрибрюшинном введении одновременно CTGF и TGF- β 2 активировался фиброзный процесс и наблюдалось образование спаек.

По мнению некоторых исследователей, фиброзные изменения всё же начинаются с активации VEGF. На начальной стадии процесса резко повышается уровень транскрипции и экспрессии VEGF-A, происходит миграция и пролиферация эндотелиоцитов. Активированные тромбоциты и макрофаги высвобождают VEGF-A и фактор некроза опухоли TNF- α , который индуцирует экспрессию VEGF-A в фибробластах. Другие цитокины и факторы роста, действуют как паракринные факторы, повышающие экспрессию VEGF-A, что в итоге стимулирует повышенную выработку коллагена в образующейся ткани [19].

Кроме того, в перитонеальных мезотелиальных клетках и перитонеальных макрофагах были обнаружены гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF), два рецептора к HB-EGF и рецептор EGF (EGFR). Отмечено, что взаимодействие эпидермального фактора роста (epidermal growth factor – EGF), HB-EGF и перитонеальных мезотелиоцитов индуцирует морфологическое изменение каждого фактора в сторону фибробластического фенотипа. Экспрессия EGFR была изучена в эксперименте по моделированию перитонеального фиброза, в котором выявлено, что фосфорилирование EGFR наблюдалось уже на 7-е сутки, постепенно нарастало и достигало максимума на 35-е сутки, в то время как экспрессия общего EGFR увеличивалась с 14-х суток с максимальными показателями также на 35-е сутки. Введение специфического ингибитора EGFR – гефитиниба сразу после моделирования перитонеального фиброза предотвращает начало патологического процесса, а введение препарата непосредственно при развитии перитонеального фиброза останавливает прогрессирующее последнего [20]. В эксперименте доказано, что толщина субмезотелиальной зоны у крыс при введении гефитиниба была достоверно меньше в сравнении с контрольной группой животных. Воздействие гефитинибом наряду с ингибированием утолщения субмезотелиальной зоны, уменьшает площадь коллагеновых волокон, снижая экспрессию коллагена I типа и α -SMA, TGF- β 1, подавляет продукцию воспалительных цитокинов и инфильтрацию макрофагов в брюшине, а также воздействует на ангиогенез, ингибируя экспрессию VEGF в брюшине.

В другом исследовании группой учёных было доказано, что локальное применение эпидермального фактора роста (epidermal growth factor – EGF) в составе желатиновой лекарственной плёнки снижало интенсивность спайкообразования в брюшной полости [21].

Аналогичный эффект отмечен при интраперитонеальном применении препарата Bevacizumab – рекомбинантных моноклональных антител типа IgG1,

блокирующих VEGF, также снижает интенсивность спайкообразования в брюшной полости [22]. Так, в группе экспериментальных животных с применением препарата Bevacizumab выявлено статистически значимое снижение образования фиброза, как при макроскопическом, так и при микроскопическом исследовании. В настоящее время рекомбинантные моноклональные антитела рассматриваются как эффективное средство профилактики внутрибрюшного фиброза, однако наблюдаются и различные побочные эффекты. Следовательно, данный препарат как ингибитор VEGF и потенциальный терапевтический препарат требует дальнейшего исследования.

Аналогичная картина наблюдалась при блокаде инсулиноподобного фактора роста (insulin-like growth factor – IGF-1), который участвует в эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. В пределах повреждённой ткани IGF-1 стимулирует пролиферацию кератиноцитов и фибробластов, участвует в фиброгенезе и образовании грануляционной ткани. Результаты данного исследования показали, что внутрибрюшинное введение блокаторов IGF-1 значительно снижает образование спаек в брюшной полости [23].

Не остался в стороне и фактор роста кератиноцитов (keratinocyte growth factor – KGF). Доказано, что KGF, являясь членом семейства факторов роста фибробластов и более известен как FGF-7, улучшает пролиферацию мезотелиальных клеток, которые усиливают фибролитическую активность для подавления послеоперационного фиброза [24]. Так, введение экспериментальным животным KGF после операции по моделированию спаечного процесса значительно снижало внутрибрюшинное спайкообразование и отложение фибрина, а также улучшало репарацию мезотелиальных клеток. Уровни экспрессии TGF- β 1, фибриногена и α -SMA, а также мПНК в брюшине или адгезионных тканях крыс также были снижены после введения KGF. Применение фактора роста кератиноцитов наряду с подавлением внутрибрюшного фиброза позволяет также предотвратить послеоперационное кровотечение. Данное исследование позволяет предположить, что введение KGF может быть перспективной фармакотерапевтической стратегией профилактики абдоминальных спаек, что заслуживает дальнейшего изучения и имеет потенциальную ценность в клиническом применении.

Также KGF способствует пролиферации и росту эпителиальных клеток и увеличивает скорость эпителизации [25]. Являясь мощным митогеном для различных типов эпителиальных клеток, данный ростовой фактор регулирует миграцию и дифференцировку эпителиоцитов и защищает клетки от различных повреждений в стрессовых условиях.

FGF2, являясь одним из основных цитокинов, способствующих пролиферации и миграции фибробластов, в то же время признан мощным антифибротическим средством при нанесении на кожные раны. И хотя роль FGF2 как эффективного антифибротического средства ясна, механизмы, лежащие в основе его терапевтических эффектов, до конца не изучены. Известно, что FGF2 является антагонистом перехода фибробластов и их предшественников в миофибробласты, а также способствует апоптозу последних.

В эксперименте на животных продемонстрировано, что FGF2 ускорил заживление кожной раны, одновременно снизил выработку коллагена I и III типов в сравнении с контрольной группой животных. А введение данного ростового фактора в послеоперационные раны приводило к увеличению апоптоза фибробластов грануляционной ткани и последующему уменьшению фиброза ткани, благодаря способности снижать количество aberrантных миофибробластов путём апоптоза [26].

Кроме того, FGF2 нарушает или предотвращает передачу сигналов TGF- β в фибробластах, являющуюся, как известно, первичным химическим медиатором активации фибробластов, а также одним из главных фигурантов в различных состояниях, связанных с избыточным ростом соединительной ткани.

Последние данные свидетельствуют о том, что некоторые антифибротические эффекты FGF2 могут протекать через микроРНК-опосредованные механизмы. МикроРНК являются некодирующими РНК, обладающими способностью регулировать экспрессию генов специфичным для последовательности образом, и вовлечены в различные состояния, включая фиброз [27, 28].

Кроме того, доказано, что введение экзогенного FGF2 в культуру взрослых человеческих дермальных фибробластов приводит к существенному понижению экспрессии базального интегрин $\alpha 11$, участвующего в дифференцировке фибробластов в миофибробласты при патологическом фиброзе [29].

Существуют также сообщения о том, что FGF-2 регулирует экспрессию других цитокинов, участвующих в фиброзе. В жировых стволовых клетках, которые, как и фибробласты, получены из мезенхимальных предшественников, FGF2 регулирует экспрессию антифибротического цитокина HGF (hepatocyte growth factor), который зависит от активности JNK (c-Jun N-terminal kinase). In vivo ингибирование JNK, HGF или FGF-2 в мышинной модели ишемии-реперфузии жировой ткани приводило к значительному увеличению выраженности фиброза.

На сегодняшний день не возникает сомнения в том, что FGF-2 является антифибротическим фактором. Однако многие механизмы при этом до конца не ясны и требуется более тонкое понимание как FGF-2 смещает каскад реакций от патологического фиброза к функциональной регенерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение любой ткани инициирует сложный многоступенчатый процесс, который регулируется большим количеством цитокинов и факторов роста. Ростовые факторы контролируют миграцию, пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток. Кроме того, они способны влиять на экспрессию других факторов, участвующих в регенеративном ответе. Понимание процесса, развивающегося при формировании спаечного процесса в брюшной полости и влияющих на него ростовых факторов имеет важное значение для дальнейшего применения их с целью предотвратить патологический процесс, способствуя регенерации органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maddaluno L, Urwyler C, Werner S. Fibroblast growth factors: key players in regeneration and tissue repair. *Development*. 2017; 144(22): 4047-4060. doi: 10.1242/dev.152587

2. Zhao J, Hu L, Liu J, Gong N, Chen L. The effects of cytokines in adipose stem cell-conditioned medium on the migration and proliferation of skin fibroblasts in vitro. *BioMed. Research. International*. 2013; 2013: 578479. doi: 10.1155/2013/578479

3. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*. 2019; 176(6): 1248-1264. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021

4. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Динамика факторов роста эндотелия сосудов и фибробластического фактора роста при экспериментальном инфаркте миокарда. *Acta Biomedica Scientifica*. 2007; 6(58): 169-174.

5. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на уровень коллагенообразования в процессе развития постинфарктного кардиосклероза. *Сибирский медицинский журнал*. 2008; 78(3): 53-55.

6. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда. *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 30(6): 89-92.

7. Dolivo DM, Larson SA, Dominko T. Fibroblast growth factor 2 as an antifibrotic: antagonism of myofibroblast differentiation and suppression of pro-fibrotic gene expression. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017; 38: 49-58. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.09.003

8. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Григорьев Е.Г. Госпитальная эпидемиология спаечной болезни брюшной полости. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1. 4(110): 115-118.

9. Tomino Y. Mechanisms and interventions in peritoneal fibrosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 16(1): 109-114. doi: 10.1007/s10157-011-0533-y

10. Takai S, Yoshino M, Takao K, Yoshikawa K, Jin D. Periostin antisense oligonucleotide prevents adhesion formation after surgery in mice. *J Pharmacol Sci*. 2017; 133(2): 65-69. doi: 10.1016/j.jpsh.2016.10.009

11. Lv ZD, Zhao WJ, Jin LY, Wang WJ, Dong Q, Li N, Xu H.M, Wang HB. Blocking TGF- $\beta 1$ by P17 peptides attenuates gastric cancer cell induced peritoneal fibrosis and prevents peritoneal dissemination in vitro and in vivo. *Biomed Pharmacother*. 2017; 88: 27-33. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.039

12. Bianchi E, Boekelheide K, Sigman M, Lamb DJ, Hall SJ, Hwang K. Ghrelin inhibits post-operative adhesions via blockage of the TGF- β signaling pathway. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153968. doi: 10.1371/journal.pone.0153968

13. Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека. *Вестник РАМН*. 2015; (1): 26-31.

14. Ma TT, Meng XM. TGF- β /Smad and renal fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1165: 347-364. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_16

15. Loureiro J, Aguilera A, Selgas R, Sandoval P, Albar-Vizcaíno P, Pérez-Lozano ML, et al. Blocking TGF- $\beta 1$ protects the peritoneal membrane from dialysate-induced damage. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(9): 1682-1695. doi: 10.1681/ASN.2010111197

16. Abrahams AC, Habib SM, Dendooven A, Riser BL, van der Veer JW, Toorop RJ, et al. Patients with encapsulating peritoneal sclerosis have increased peritoneal expression of connective tissue growth factor (CCN2), transforming growth factor- $\beta 1$, and vascular endothelial growth factor. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112050. doi: 10.1371/journal.pone.0112050

17. Thaler K, Mack JA, Berho M, Grotendorst G, Wexner SD, Abramson SR. Coincidence of connective tissue growth factor expression with fibrosis and angiogenesis in postoperative peritoneal adhesion formation. *Eur Surg Res*. 2005; 37(4): 235-241.

18. Wang Q, Usinger W, Nichols B, Gray J, Xu L, Seeley TW, Brenner M, Guo G, Zhang W, Oliver N, Lin A, Yeowell D. Cooperative interaction of CTGF and TGF-beta in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011; 4(1): 4. doi: org/10.1186/1755-1536-4-4

19. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008; 16(5): 585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x

20. Wang L, Liu N, Xiong C, Xu L, Shi Y, Qiu A, Zang X, Mao H, Zhuang S. Inhibition of EGF receptor blocks the development and progression of peritoneal fibrosis. *JASN*. 2016; 27(9): 2631-2644. doi.org/10.1681/ASN.2015030299

21. Uguralp S, Akin M, Karabulut AB, Harma B, Kiziltay A, Kiran TR, Hasirci N. Reduction of peritoneal adhesions by sustained and local administration of epidermal growth factor. *Pediatr Surg Int*. 2008; 24(2): 191-197.

22. Acun G, Ozdemir H, Sunamak O, Ozdemir ZU, Baskan E, Yazı M, Savas B, Berberoglu U. The effect of single-dose intraperitoneal bevacizumab on peritoneal adhesion formation. *Rev Invest Clin*. 2018; 70(6): 279-284. doi: 10.24875/RIC.18002589

23. Gimbel ML, Chelius D, Hunt TK, Spencer EM. A novel approach to reducing postoperative intraperitoneal adhesions through the inhibition of insulinlike growth factor I activity. *Arch Surg*. 2001; 136(3): 311-317.

24. Wei G, Zhou C, Wang G, Fan L, Wang K, Li X. Keratinocyte growth factor combined with a sodium hyaluronate gel inhibits postoperative intra-abdominal adhesions. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(10): 1611. doi.org/10.3390/ijms17101611

25. Yen TT, Thao DT, Thuoc TL. An overview on keratinocyte growth factor: from the molecular properties to clinical applications. *Protein Pept Lett*. 2014; 21(3): 306-317.

26. Ishiguro S, Akasaka Y, Kiguchi H, Suzuki T, Imaizumi R, Ishikawa Y, Ito K, Ishii T. Basic fibroblast growth factor induces down-regulation of alpha-smooth muscle actin and reduction of myofibroblast areas in open skin wounds. *Wound Repair Regen*. 2009; 17(4): 617-625. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00511.x

27. Li Y, Kowdley KV. Micro RNAs in common human diseases. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2012; 10(5): 246-253. doi: 10.1016/j.gpb.2012.07.005

28. O'Reilly S. Micro RNAs in fibrosis: opportunities and challenges. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18:11. doi: 10.1186/s13075-016-0929-x

29. Grella A, Kole D, Holmes W, Dominko T. FGF2 overrides TGFβ1-driven integrin ITGA11 expression in human dermal fibroblasts. *J Cell Biochem*. 2016; 117(4): 1000-1008. doi: 10.1002/jcb.25386

REFERENCES

1. Maddaluno L, Urwyler C, Werner S. Fibroblast growth factors: key players in regeneration and tissue repair. *Development*. 2017; 144(22): 4047-4060. doi: 10.1242/dev.152587

2. Zhao J, Hu L, Liu J, Gong N, Chen L. The effects of cytokines in adipose stem cell-conditioned medium on the migration and proliferation of skin fibroblasts in vitro. *BioMed. Research. International*. 2013; 2013: 578479. doi: 10.1155/2013/578479

3. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*. 2019; 176(6): 1248-1264. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021

4. Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN. Dynamics of vascular endothelial growth factors and fibroblastic growth factor in experimental myocardial infarction. *Acta Biomedica Scientifica*. 2007; 6(58): 169-174. (In Russ.)

5. Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN. Influence of vascular endothelial growth factor on the level of collagen formation during the development of postinfarction cardioclerosis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 78(3): 53-55. (In Russ.)

6. Shurygin MG, Shurygina IA. Fibroblast growth factor as a stimulator of angiogenesis in myocardial infarction. *Byulleten' SO RAMN*. 2010; 30(6): 89-92. (In Russ.)

7. Dolivo DM, Larson SA, Dominko T. Fibroblast growth factor 2 as an antifibrotic: antagonism of myofibroblast differentiation and suppression of pro-fibrotic gene expression. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017; 38: 49-58. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.09.003

8. Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Grigoryev EG. Hospital epidemiology of peritoneal commissures in abdominal cavity. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2016; 1. 4(110): 115-118. (In Russ.)

9. Tomino Y. Mechanisms and interventions in peritoneal fibrosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 16(1): 109-114. doi: 10.1007/s10157-011-0533-y

10. Takai S, Yoshino M, Takao K, Yoshikawa K, Jin D. Periostin antisense oligonucleotide prevents adhesion formation after surgery in mice. *J Pharmacol Sci*. 2017; 133(2): 65-69. doi: 10.1016/j.jphs.2016.10.009

11. Lv ZD, Zhao WJ, Jin LY, Wang WJ, Dong Q, Li N, Xu H.M, Wang HB. Blocking TGF-β1 by P17 peptides attenuates gastric cancer cell induced peritoneal fibrosis and prevents peritoneal dissemination in vitro and in vivo. *Biomed Pharmacother*. 2017; 88: 27-33. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.039

12. Bianchi E, Boekelheide K, Sigman M, Lamb DJ, Hall SJ, Hwang K. Ghrelin inhibits post-operative adhesions via blockage of the TGF-β signaling pathway. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153968. doi: 10.1371/journal.pone.0153968

13. Sakharov VN, Litvitskiy PF. The role of different phenotypes of macrophages in the development of human diseases. *Vestnik RAMN*. 2015; (1): 26-31

14. Ma TT, Meng XM. TGF-β/Smad and renal fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1165: 347-364. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_16

15. Loureiro J, Aguilera A, Selgas R, Sandoval P, Albar-Vizcaino P, Pérez-Lozano ML, et al. Blocking TGF-β1 protects the peritoneal membrane from dialysate-induced damage. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(9): 1682-1695. doi: 10.1681/ASN.2010111197

16. Abrahams AC, Habib SM, Dendooven A, Riser BL, van der Veer JW, Toorop RJ, et al. Patients with encapsulating peritoneal sclerosis have increased peritoneal expression of connective tissue growth factor (CCN2), transforming growth factor-β1, and vascular endothelial growth factor. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112050. doi: 10.1371/journal.pone.0112050

17. Thaler K, Mack JA, Berho M, Grotendorst G, Wexner SD, Abramson SR. Coincidence of connective tissue growth factor expression with fibrosis and angiogenesis in postoperative peritoneal adhesion formation. *Eur Surg Res*. 2005; 37(4): 235-241.

18. Wang Q, Usinger W, Nichols B, Gray J, Xu L, Seeley TW, Brenner M, Guo G, Zhang W, Oliver N, Lin A, Yeowell D. Cooperative interaction of CTGF and TGF-beta in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011; 4(1): 4. doi.org/10.1186/1755-1536-4-4

19. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008; 16(5): 585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x

20. Wang L, Liu N, Xiong C, Xu L, Shi Y, Qiu A, Zang X, Mao H, Zhuang S. Inhibition of EGF receptor blocks the development and progression of peritoneal fibrosis. *JASN*. 2016; 27(9): 2631-2644. doi.org/10.1681/ASN.2015030299

21. Uguralp S, Akin M, Karabulut AB, Harma B, Kiziltay A, Kiran TR, Hasirci N. Reduction of peritoneal adhesions by sustained and local administration of epidermal growth factor. *Pediatr Surg Int*. 2008; 24(2): 191-197.

22. Acun G, Ozdemir H, Sunamak O, Ozdemir ZU, Baskan E, Yazı M, Savas B, Berberoglu U. The effect of single-dose intraperitoneal bevacizumab on peritoneal adhesion formation. *Rev Invest Clin*. 2018; 70(6): 279-284. doi: 10.24875/RIC.18002589

23. Gimbel ML, Chelius D, Hunt TK, Spencer EM. A novel approach to reducing postoperative intraperitoneal adhesions through the inhibition of insulinlike growth factor I activity. *Arch Surg*. 2001; 136(3): 311-317.

24. Wei G, Zhou C, Wang G, Fan L, Wang K, Li X. Keratinocyte growth factor combined with a sodium hyaluronate gel inhibits postoperative intra-abdominal adhesions. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(10): 1611. doi.org/10.3390/ijms17101611

25. Yen TT, Thao DT, Thuoc TL. An overview on keratinocyte growth factor: from the molecular properties to clinical applications. *Protein Pept Lett*. 2014; 21(3): 306-317.

26. Ishiguro S, Akasaka Y, Kiguchi H, Suzuki T, Imaizumi R, Ishikawa Y, Ito K, Ishii T. Basic fibroblast growth factor induces

down-regulation of alpha-smooth muscle actin and reduction of myofibroblast areas in open skin wounds. *Wound Repair Regen.* 2009; 17(4): 617-625. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00511.x

27. Li Y, Kowdley KV. Micro RNAs in common human diseases. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2012; 10(5): 246-253. doi: 10.1016/j.gpb.2012.07.005

28. O'Reilly S. Micro RNAs in fibrosis: opportunities and challenges. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18:11. doi: 10.1186/s13075-016-0929-x

29. Grella A, Kole D, Holmes W, Dominko T. FGF2 overrides TGFβ1-driven integrin ITGA11 expression in human dermal fibroblasts. *J Cell Biochem.* 2016; 117(4): 1000-1008. doi: 10.1002/jcb.25386

Сведения об авторах

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Чепурных Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, учёный секретарь, ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии; доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Information about the authors

Natalya N. Dremina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Mikhail G. Shurygin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Elena E. Chepurnikh – Cand. Sc. (Med.), Academic Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.). Professor of RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Статья получена: 3.09.2019. Статья принята: 26.09.2019. Статья опубликована: 26.10.2019.

Received: 3.09.2019. Accepted: 26.09.2019. Published: 26.10.2019.