

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

ЛИЗИЛОКСИДАЗА В ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

**Дремина Н.Н.,
Трухан И.С.,
Шурыгина И.А.,
Шурыгин М.Г.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Дремина Наталья Николаевна,
e-mail: drema76@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая патология на сегодняшний день является одной из главных причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения. Одно из главных мест среди заболеваний данной патологии занимает фиброз — чрезмерное разрастание соединительной ткани. Образование фиброзной ткани определяется избыточным накоплением компонентов внеклеточного матрикса и является важной фазой репаративного процесса. Фермент лизилоксидаза и лизилоксидазоподобные белки играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, контролируя его формирование с помощью связывания волокон коллагена или эластина. Известно, что в сердце кроме кардиомиоцитов, фибробласты представляют собой самую большую популяцию клеток, среди которых синтетически активными являются собственно фибробласты и миофибробласты, вырабатывающие волокнистые структуры внеклеточного матрикса, среди которых коллаген в сердце считается преобладающим. Из всех типов коллагена самыми распространенными являются коллагены типа I и типа III, отвечающие за прочность и эластичность матриксной сети.

Лизилоксидаза включает 5 представителей: непосредственно фермент и 4 лизиоксидазоподобных белка. Фермент и его белки — это медьсодержащие аминоксидазы, которые катализируют окисление лизина, образуя прочные поперечные связи между лизиновыми фрагментами волокнистых структур внеклеточного матрикса, регулируя его гомеостаз и ремоделирование. От состава и структуры внеклеточного матрикса напрямую зависит функциональное состояние сердца. Динамические изменения в экспрессии белков происходят при различных сердечно-сосудистых патологиях; считается, что эти изменения играют ключевую роль в связанном с ними фиброзе тканей.

Терапевтическое воздействие на ферменты семейства лизилоксидазы показало многообещающие результаты на животных моделях, но находится на ранней стадии разработки и требует дальнейшего изучения.

Проанализированы базы данных PubMed и eLibrary за период 1968–2024 гг. с использованием следующих ключевых слов: лизилоксидаза, фиброз, соединительная ткань, патология сердца.

Ключевые слова: лизилоксидаза, фиброз, соединительная ткань, патология сердца

Статья поступила: 11.04.2025
Статья принята: 13.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Лизилоксидаза в патологии сердца. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 37-47. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.4

LYSYL OXIDASE IN THE PATHOLOGY OF THE HEART

**Dremina N.N.,
Trukhan I.S.,
Shurygina I.A.,
Shurygin M.G.**

Irkutsk Scientific Center of Surgery
and Traumatology (Bortsov Revolitsii str., 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya N. Dremina,
e-mail: drema76@mail.ru

RESUME

Cardiovascular pathology is currently one of the main causes of disability and mortality of the able-bodied population. Fibrosis, an overgrowth of connective tissue, occupies one of the main places among the diseases of this pathology. The formation of fibrous tissue is determined by the excessive accumulation of extracellular matrix components and is an important phase of the reparative process. The lysyl oxidase and lysyl oxidase-like proteins enzyme play an important role in the remodeling of the extracellular matrix, controlling its formation by binding collagen or elastin fibers. It is known that in the heart, in addition to cardiomyocytes, fibroblasts represent the largest population of cells, among which the synthetically active are fibroblasts and myofibroblasts, which produce fibrous structures of the extracellular matrix, among which collagen in the heart is considered predominant. Of all the types of collagen, the most common are type I and type III collagens, which are responsible for the strength and elasticity of the matrix network.

Lysyl oxidase includes 5 representatives: the enzyme itself and 4 lysyl oxidase-like proteins. The enzyme and its proteins are copper-containing amino oxidases that catalyze the oxidation of lysine, forming strong cross-links between lysine fragments of fibrous structures of the extracellular matrix, regulating its homeostasis and remodeling. The functional state of the heart directly depends on the composition and structure of the extracellular matrix. Dynamic changes in protein expression occur in various cardiovascular pathologies; It is believed that these changes play a key role in the associated tissue fibrosis.

Therapeutic effects on enzymes of the lysyl oxidase family have shown promising results in animal models, but are at an early stage of development and require further study.

The PubMed and eLibrary databases for the period 1968–2024 were analyzed using the following keywords: lysyl oxidase, fibrosis, connective tissue, heart pathology.

Key words: lysyl oxidase, fibrosis, connective tissue, heart pathology

Received: 11.04.2025
Accepted: 13.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygina I.A., Shurygin M.G. Lysyl oxidase in the pathology of the heart. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 37-47. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.4

ВВЕДЕНИЕ

Фермент лизилоксидаза и лизилоксидазоподобные белки играют одну из ключевых ролей в возникновении ряда заболеваний сердца, связанных с повышенным уровнем фермента, участвующего в сшивании коллагена, и как следствие, с неблагоприятным ремоделированием внеклеточного матрикса.

ЦЕЛЬ ОБЗОРНОЙ СТАТЬИ

Обобщение основных сведений о структуре, ферментативной активности лизилоксидазы и ее белков, рассмотрение синтеза, мест локализации в тканях, определение значимости фермента при патологии сердца, а также анализ результатов экспериментальных исследований применения белков и их ингибиторов.

В данной обзорной статье проанализированы базы данных PubMed и eLibrary за период 1968–2024 гг. с использованием следующих ключевых слов: лизилоксидаза, фиброз, соединительная ткань, патология сердца.

Фиброз представляет собой дисбаланс производства, накопления и деградации белков внеклеточного матрикса (ВКМ), включая проколлаген, фибронектин, эластин, а также нерастворимый коллаген и ферменты, которые модифицируют структурные белки ВКМ, такие как матриксные металлопротеазы (ММП) и их тканевые ингибиторы [1]. Чрезмерное разрастание соединительной ткани, в свою очередь, приводит к дисфункции тканей, органов при многих патологических состояниях, уровень смертности при которых достигает 45 % от общего количества летальных исходов [2, 3].

Образование фиброзной ткани определяется чрезмерным накоплением компонентов ВКМ и является важной фазой репаративного процесса. При незначительном или неповторяющемся повреждении реакция заживления считается эффективной и приводит к временному избыточному накоплению компонентов ВКМ, которые затем разрушаются, способствуя восстановлению относительно нормальной архитектуры поврежденной ткани, как в случае мелкоочагового инфаркта миокарда [4]. Однако если травма постоянно повторяется или является значительной, компоненты ВКМ продолжают чрезмерно образовываться и накапливаться, что приводит к серьезному нарушению тканевой архитектуры и тяжелой дисфункции поврежденных органов.

Сердечно-сосудистая патология на протяжении многих лет является одной из ведущих причин глобальной смертности трудоспособного населения всех экономически развитых стран и вносит значительный вклад в снижение качества жизни людей [5, 6]. Проблема избыточного образования соединительной ткани при патологии сердечно-сосудистой системы является на настоящий момент чрезвычайно актуальной [7]. Так, после обширного или трансмурального инфаркта миокарда накопление соединительной ткани преобладает над ее деградацией, в итоге миокард постепенно замещается

соединительной тканью и становится не способным «расслабляться» в фазу диастолы. В то же время часть миокарда, которая замещается соединительной тканью, также становится «выключенной» из фазы сокращения ввиду отсутствия или крайне малого количества кардиомиоцитов. В конечном счете, стенки сердца становятся ригидными, что приводит к сердечной недостаточности как по систолическому типу, так и по диастолическому [8].

В некоторых случаях инфаркт миокарда может привести к острому перикардиту, вызывая воспаление перикардиальной сумки. Если воспаление продолжается длительное время, более 6 месяцев, то заболевание переходит в хроническую форму, при которой развивается фиброз перикарда (констриктивный перикардит): висцеральный и париетальный листки при этом утолщаются, повышается жесткость перикарда. Иногда возникает адгезия висцерального и париетального листков друг к другу, к миокарду, диафрагме, плевре или тканям средостения, сдавливая верхнюю, нижнюю полые вены и портальную вену. Недостаточное наполнение левого желудочка при констриктивном перикардите приводит к снижению ударного объема, сердечного выброса и артериального давления. Вследствие снижения рабочей нагрузки на мышечные волокна наблюдается атрофия миокарда и уменьшение массы сердца, что в отсутствие перикардотомии или неэффективности другого лечения приводит к сердечной недостаточности, инвалидизации, а в некоторых случаях к летальному исходу [9].

Известно, что за формирование соединительной ткани отвечают клетки фибробластического ряда, к которым относятся прогениторные клетки, малодифференцированные фибробласты, собственно (дифференцированные) фибробласты, миофибробласты, фиброциты и фиброкласты [10]. Непосредственно в сердце, кроме кардиомиоцитов, фибробласты представляют собой самую большую популяцию клеток. Фибробласты сердца – основные клетки, продуцирующие ВКМ, играют ключевую роль в сохранении целостности сети ВКМ. На сегодняшний день в норме существует пять основных локализаций фибробластов сердца: адвентиция, интерстиция, предсердие, фиброзное кольцо и клапаны [11]. Из всего дифферона клеток синтетически активными являются собственно фибробласты и миофибробласты, вырабатывающие волокнистые структуры ВКМ, среди которых коллаген в сердце считается преобладающим.

Коллаген — фибриллярный белок, составляющий до 45 % всех белков организма млекопитающих, составляет основу внеклеточного матрикса сердца. Дословно термин «коллаген» обозначает «производить клей» и первое упоминание данного термина датируется еще XIX веком. Коллаген имеет молекулярную массу ~ 300 кДа, длину 300 нм, толщину 1,5 нм и состоит из трех полипептидных α -цепей, образующих тройную спираль молекул тропоколлагена [12]. Ключевые функции в регулировании сборки фибриллярного коллагена выполняют протеогликаны, участвующие в регулировании размера коллагеновых волокон. На сегодняшний день

идентифицировано 40 генов коллагена позвоночных, которые образуют 29 различных гомо- и/или гетеротримерных молекул, среди которых самыми распространенными считаются коллагены типа I и типа III. Коллаген I типа составляет примерно 85 % от общего количества коллагенов миокарда и отвечает за формирование толстых волокон, которые придают ему прочность на растяжение. Коллаген III типа, занимающий 11 % от общего количества белка в нормальном сердце, собирается в виде тонких волокон и отвечает за эластичность матричной сети. Оставшиеся проценты приходятся на коллаген IV, V и VI типов. Коллаген IV типа находится в базальной мембране, где образует сетчатую структуру, придавая мембране механическую стабильность. Коллаген VI типа организует фибриллярные коллагены, образуя филаментную сеть, закрепляет их в базальной мембране. Коллаген V типа образует гетеротипические фибриллы с коллагеном I типа и регулирует его фибрилlogenез [13].

Коллаген включает в себя целое семейство гликопротеинов, которые характеризуются тремя особенностями:

1. аминокислотная повторяющаяся последовательность $[Gly-X-Y]_n$;
2. положения X и Y заняты пролином и гидроксипролином соответственно;
3. правосторонняя тройная спираль образуется из трех левосторонних полипролиновых α -цепочек одинаковой длины, что придает коллагену уникальную четвертичную структуру.

Синтезируются коллагены в виде больших молекул-предшественников проколлагена, цепи которого могут быть как одинаковыми (проколлаген типа III), так и разными (проколлаген типа I). После синтеза в рибосоме проколлаген модифицируется в эндоплазматическом ретикулуле путем гликозилирования тройных спиралей и гидроксирования остатков пролина и лизина для повышения стабильности спирали. Затем через аппарат Гольджи, посредством экзоцитоза, проколлаген экспортируется во внеклеточное пространство, где подвергается ферментативному расщеплению amino- и карбокси-концов проколлагеновыми N- и C-протеиназами соответственно, после чего коллаген собирается в фибриллы. Коллагеновые фибриллы преобразуются в зрелые коллагены путем межмолекулярного и внутримолекулярного сшивания, что повышает прочность и стабильность коллагеновых волокон. Необходимо отметить, что зрелый фибриллярный коллаген отличается высокой стабильностью с периодом полувыведения 80–120 дней [14].

Наряду с ферментативным механизмом, который активируется конечными продуктами гликирования, одно из ведущих мест отводится ферменту лизилоксидазе (LOX), являющейся членом семейства трансглутаминаз ферментативного механизма, придающей волокнам коллагена дополнительную химическую и механическую стабильность благодаря образованию поперечных связей как между составляющими молекулами, так и внутри них [15].

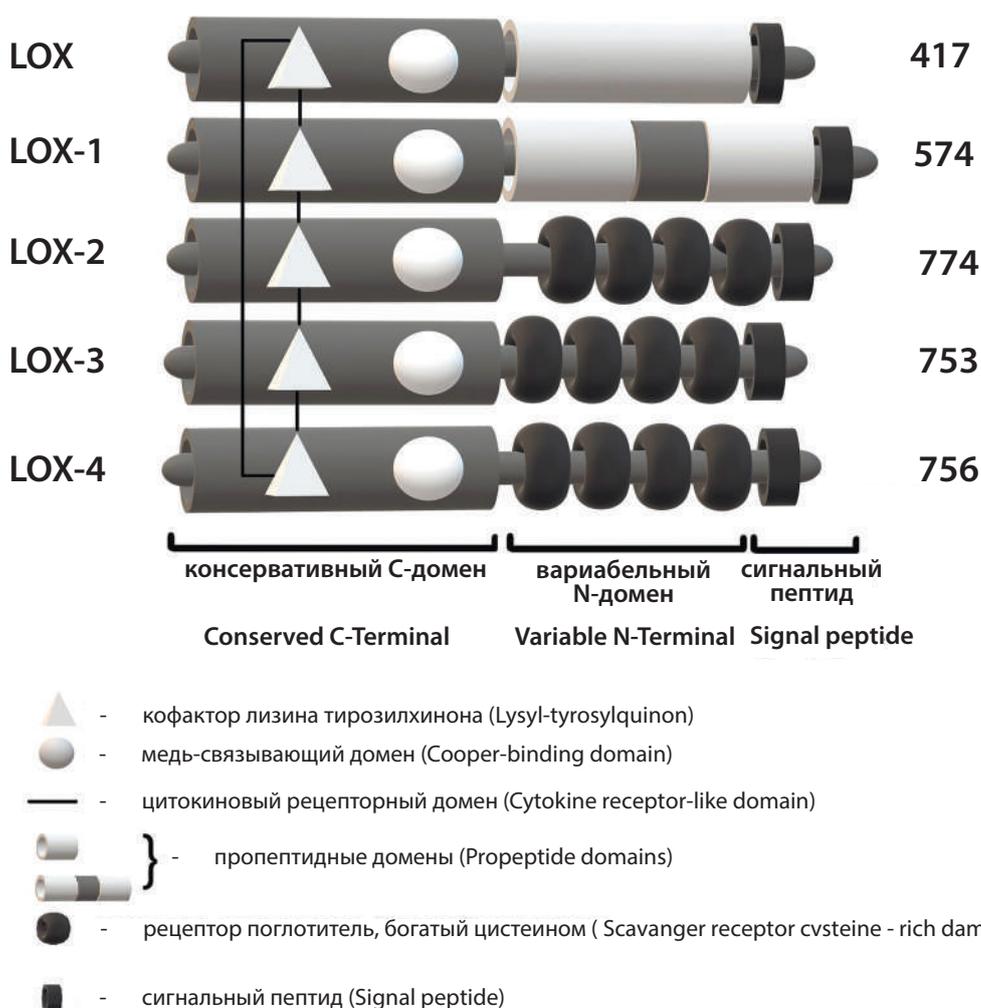
Фермент лизилоксидаза относится к семейству медь-зависимых ферментов, которые регулируют гомеостаз и ремоделирование ВКМ. Зрелая форма LOX происходит из предшественника, который кодируется консервативным геном, локализованным в хромосоме 5q23 человека. У млекопитающих семейство лизилоксидаз включает пять представителей: собственно фермент лизилоксидаза (LOX) и четыре лизилоксидазоподобных белка (LOXL-1-4). Существует также LOXL-5, который встречается только у некоторых видов рыб [16].

LOX находится преимущественно в скелетных мышцах, сердце, почках и легких. LOXL-1 – в поджелудочной железе, скелетных мышцах, селезенке, сердце, легких. LOXL-2 экспрессируется в клетках яичек, яичников, тимуса, кожи и легких. LOXL-3 и LOXL-4 преобладают в яичниках, матке, яичках, сердце, поджелудочной железе и скелетных мышцах. Наиболее распространенной формой в сердце является непосредственно фермент LOX и считается единственным, который использует коллаген в качестве субстрата.

Впервые LOX был идентифицирован Пиннеллом и Мартином, как фермент, участвующий в сшивании коллагена и эластина внеклеточного матрикса соединительной ткани [17]. Химическая структура семейства LOX включает в себя три домена: N-концевой домен, N-концевой сигнальный пептид и высококонсервативный C-концевой домен, необходимый для каталитической активности. Каталитический домен включает цитокиновый рецептороподобный домен (CRL – cytokine receptor-like), функция которого до конца не известна, кофактор-фрагмент лизилтирозилхинона (LTQ – Lysine Tyrosylquinone Cofactor) – карбонильный кофактор, необходимый для каталитической активности, медь-связывающий фрагмент, в составе которого находятся пять гистидинов: H289, H292, H294, H296, H303 и двенадцать остатков цистеина, десять из которых находятся в центре каталитического домена, а два – в пропептидном домене (Рис.) [18, 19].

Известно, что гистидины H292, H294, H296 необходимы для образования LTQ, которому требуются медь и кислород, в то время как гистидин H289 не участвует в образовании LTQ и не активирует его, а H303 является общим основанием в каталитическом механизме [20]. Мутация этого остатка вызывает частичную или полную потерю включения меди в LOX в зависимости от мутации и снижение или полное ингибирование образования LTQ [21].

Вариабельные N-концевые домены структурно не связаны. LOX и LOXL-1 имеют отличительные пропептидные домены, в то время как LOXL-2, LOXL-3 и LOXL-4 содержат четыре консервативных рецептора-поглотителя, богатых цистеином (SRCR – scavenger receptor cysteine-rich), которые участвуют в клеточной адгезии и межбелковых взаимодействиях, однако до конца биологическая функция не ясна. Основываясь на этих различиях, белки LOX можно разделить на два подсемейства: сходства между LOX и LOXL-1 предполагают, что они существуют обособленно, в то время



417, 574, 774, 753, 756 - количество аминокислот в белке (Amino acids in proteine)

РИС.

Строение фермента лизилоксидаза и лизилоксидазоподобных белков

FIG.

The structure of the enzyme lysyl oxidase and lysyl oxidase-like proteins

как LOXL-2, 3 и 4 связаны друг с другом как второе подсемейство LOX [22].

Решающее значение для активности фермента LOX имеет медь. Ионы меди входят в состав фермента в аппарате Гольджи и требуются для получения LTQ, который находится в центре активного домена [20]. Дефицит меди у грызунов напрямую связан с уменьшением сшивок коллагена в результате снижения активности LOX, что приводит к развитию синдрома с множественными артериальными аневризмами, сходными с последствиями генетической LOX-дисфункции. Сообщается, что диета с дефицитом меди уменьшает сшивание коллагена и увеличивает деградацию эластина в аорте цыплят, в то время как добавки меди восстанавливают внутри- и межколлагеновые связи. Активность LOX и сшивание коллагена в сердечных тканях также зависят от пола и углеводного состава рациона у крыс с дефицитом меди [18]. Наряду с этим в переносе ионов меди активное участие принимает фибулин-4 – белок внеклеточного матрикса, который необходим

для образования LTQ в LOX и способствует ферментативной активности LOX как *in vitro*, так и *in vivo*. Без фибулина-4 эффективность переноса ионов меди и последующее образование LTQ значительно снижаются, что приводит к образованию неактивной формы LOX. Так, в эксперименте выявлено, что у мышей с дефицитом фибулина-4 нарушается сшивание коллагена и эластина, приводя к аневризме аорты и эмфиземе легких в перинатальный период [23].

Синтез LOX. Активация/ингибирование. Синтезируется LOX фиброгенными клетками в виде неактивного предшественника массой 50 кДа. Посттрансляционно фермент модифицируется в аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме, для выхода из которого необходим пропептидный домен, обеспечивающий растворимость про-LOX во время синтеза и секреции, поскольку зрелый фермент имеет плохую растворимость в физиологических буферах [24]. После расщепления сигнального пептида, включения меди, неактивная форма про-LOX транслоцируется

во внеклеточное пространство, с образованием активной каталитической формы LOX массой 30 кДа, способствующей образованию поперечных связей в коллагене и эластине [25]. Внутриклеточные формы активного LOX также были обнаружены в цитозоле и ядрах [14].

Регулировать активность LOX можно на трех уровнях: собственно синтез про-LOX фибробластами и миофибробластами, внеклеточная конверсия предшественника в активную форму фермента и прямая стимуляция/ингибирование активности LOX [16]. Так, на протеолитическую активацию про-LOX влияет белок ВКМ фибронектин [26, 25]. Фибронектин способствует взаимодействию LOX и костного морфогенетического белка 1 (BMP1) и, несмотря на то, что фибронектин не является субстратом для LOX, в эксперименте была выявлена их колокализация и взаимодействие в нормальных тканях. Наряду с этим, у эмбриональных мышечных с нулевым фибронектином отмечено значительное снижение протеолитической активности профермента LOX, что свидетельствует о значимости фибронектина на специфическое микроокружение для регулирования каталитической активности про-LOX. LOX помогает и другим белкам – фибулину, фибромодулину, – в сшивании коллагена и эластина [27].

Косвенную роль в гомеостазе коллагена играет тромбоспондин-1, напрямую влияя на образование коллагеновых фибрилл [28]. Подавляют активность фермента LOX такие ингибиторы как фенилгидразин и b-аминопропионитрил [20].

LOX при патологии сердца. LOX является внеклеточным катализатором образования поперечных связей в фибриллярном коллагене и эластине. При этом считается, что поперечные связи эластина необратимы, в то время как коллагеновые поперечные связи поддаются конструктивным изменениям [18]. Катализ семейства LOX высоко специфичен именно к остаткам лизина и гидроксизина.

Межмолекулярное сшивание, опосредованное LOX, может происходить между различными типами коллагена, такими как коллагены I и II, I и III, I и V, II и IX, II и XI типов [25].

Фибриллярные коллагены ВКМ образуют сложную сеть, которая обеспечивает структурную и биохимическую поддержку клеткам сердца и регулирует клеточную сигнализацию. Функциональное состояние сердца напрямую зависит как от состава ВКМ, так и от его структуры, и любое нарушение гомеостаза ВКМ может приводить к патологии. Независимо от характера и площади, повреждение тканей сердца приводит к повышению активности фибробластов, что характеризуется синтезом коллагена и его избыточным накоплением, а также повышением экспрессии ферментов LOX, приводит к увеличению числа поперечных связей и делает фибриллярный коллаген менее склонным к деградации матриксными металлопротеиназами (ММП). Этот процесс в итоге изменяет биомеханические свойства ВКМ, повышает жесткость миокарда и определяет, как диастолическую, так и систолическую дисфункцию [29]. По сути, образующийся фиброз, активированный

белками LOX, характерен для всех форм сердечных заболеваний. Он нарушает функции левого желудочка и способствует прогрессированию сердечной недостаточности (СН).

При образовании жесткой фиброзной ткани большое значение имеют фиброгенные факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста β – TGF- β (Transforming growth factor beta). Гиперэкспрессия TGF- β увеличивает выработку коллагена I и III типов, а также экспрессию BMP1, тем самым индуцирует выраженные фиброзные изменения [30]. Наряду с этим, TGF- β активирует тенасцин-С. Так, в процессе ремоделирования миокарда интерстициальные фибробласты в зоне перехода от интактных клеток к поврежденным кардиомиоцитам являются основным источником тенасцина-С. Уникален тенасцин-С тем, что не экспрессируется в большинстве тканей взрослого человека, а индуцируется только в местах воспаления [31]. Тенасцин-С, синтезируемый интерстициальными клетками на ранней стадии, активирует фибробласты, миофибробласты, способствует миграции в поврежденные участки аутокринным и паракринным способом, ухудшая неблагоприятное ремоделирование поврежденного миокарда провоспалительными и профибротическими эффектами [32]. Наряду с тенасцином-С, значительный вклад в образование фиброзной ткани при ремоделировании миокарда вносит фактор некроза опухоли TNF α (Tumor necrosis factor) – провоспалительный цитокин, который увеличивает экспрессию LOX в фибробластах сердца через сигнальные пути TGF- β и PI3Kinase. TNF- α способствует развитию фиброза за счет как прямого воздействия на сердечные фибробласты, так и за счет воздействия на другие типы клеток миокарда. Данный фактор не индуцирует непосредственно матрично-синтетическую программу в сердечных фибробластах, а скорее снижает синтез коллагена и стимулирует экспрессию MMP. Таким образом, TNF- α -опосредованный фиброз может отражать реакцию на деградацию ВКМ [2].

Роль семейства LOX в степени поперечных сшивков определяет тесную связь между экспрессией/активностью LOX, жесткостью миокарда и нарушенной функцией левого желудочка (ЛЖ). LOX участвует в фиброзном процессе, который объясняет терминальную стадию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Повышение уровня мРНК и фермента LOX в миокарде у пациентов с ДКМП и СН ассоциировалось с увеличением как экспрессии TGF- β , так и содержания коллагена. Отмечалась положительная корреляция между уровнями LOX и количеством сшивков в коллагене, а также между степенью коллагеновых связей и жесткостью ткани левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью сердца и хронической СН. Стоит заметить, что не количество коллагена, а именно образование поперечных связей благодаря LOX коррелирует с нарушением систолической и диастолической функции. У пациентов с СН и нормальной фракцией выброса отмечалось увеличение содержания коллагена I типа в миокарде и степень сшивания, а также более высокая экспрессия

LOX, что было связано с ухудшением диастолической функции сердца [29, 33]. Наряду с этим, у пациентов с гипертонической болезнью сердца и СН наблюдалась чрезмерная экспрессия провоспалительного цитокина остеопонтина в миокарде, что коррелирует с повышенной экспрессией LOX, более высоким содержанием устойчивого к деградации коллагена, а также с жесткостью левого желудочка и изменением систолической функции [34]. Большое количество экспериментальных работ подтвердили взаимосвязь повышенной экспрессии LOX, степенью сшивания коллагена, жесткостью миокарда и ухудшением как систолической, так и диастолической функции. Так, на модели крыс с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было отмечено значительное повышение активности LOX и уровня индексов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), включая активность ренина в плазме, ангиотензин-превращающий фермент 2, ангиотензин II и альдостерон у пациентов с ХСН [35].

Схожие результаты были получены на трансгенных мышцах со сверхэкспрессией LOX. Исследователи определяли влияние фермента на функцию желудочков и гипертрофию миокарда. Так, у мышей наблюдалась высокая экспрессия трансгена в кардиомиоцитах и фибробластах сердца, что связано с повышенной активностью LOX и H_2O_2 , а также с перепрограммированием фибробластов сердца. Гиперэкспрессия LOX способствовала возрастному концентрическому ремоделированию левого желудочка и нарушению диастолической функции. Кроме того, трансгенез LOX усугублял гипертрофию миокарда и его дисфункцию, что вызывало более сильную фиброзную реакцию, которая характеризовалась повышенным отложением коллагена и наличием большого количества поперечных сшивок, а также высокой экспрессией фиброзных маркеров [36].

Недавние исследования свидетельствуют также о том, что LOX и LOXL вносят значительный вклад в патологическую кальцификацию различных мягких тканей, в том числе и сердечно-сосудистых. В сердечно-сосудистой системе патологическая кальцификация способна образовываться как в интиме сосудов, так и в створках сердечных клапанов, способствуя разрушению тканей и влияя на их механические свойства. Ранее считалось, что кальцификация сердечно-сосудистой системы является пассивным процессом, который возникает в результате осаждения кальция и фосфатов, связанных с возрастными изменениями. Однако исследования показали, что кальцификация сосудов — это активный процесс, при котором в кальцифицированных створках сердечных клапанов наблюдается повышенная экспрессия LOX и LOXL [37].

Ингибиторы LOX. Восстановление поврежденных тканей без фиброза было бы идеальным вариантом, однако при хронических воспалительных заболеваниях и после хирургического вмешательства восстановление не может происходить только за счет регенерации паренхиматозных клеток. Следовательно, разработка терапевтических стратегий, предотвращающих прогрессирование фиброза в процессе восстановления,

представляет собой большой интерес. В настоящее время многочисленные исследования направлены на разработку специфических ингибиторов LOX и LOXL для уменьшения количества нерастворимого сшитого коллагена в качестве терапевтического подхода к сердечным заболеваниям.

Ингибиторы LOX классифицируются на две группы: первичные амины [бензиламины, таурин, аллиламины и β -аминопропионитрил (BAPN)] и гидразины (производные тиосемикарбазида, семикарбазида и изониазида) [18]. Наиболее часто используемым ингибитором LOX является BAPN, который впервые был использован для инактивации LOX еще в начале 1970-х годов прошлого столетия [38]. BAPN считается необратимым ингибитором и подавляет LOX напрямую, образуя необратимую ковалентную связь в каталитическом центре фермента, блокируя превращение лизила в аллизильные остатки в белках субстрата. В итоге BAPN ограничивает количество поперечных сшивок коллагена, что благоприятно влияет на жесткость миокарда, нарушает организацию коллагеновых волокон, снижает синтез коллагена I типа и экспрессию профибротических медиаторов в сосудистых клетках и кардиомиоцитах, а также уменьшает гипертрофию сердца, вызванную инфузией Ang II *in vivo* [39-41]. Однако существуют исследования, доказывающие, что BAPN вызывает различные патологии в восходящей и нисходящей областях грудного отдела аорты экспериментальных животных. Так, после введения BAPN патология аорты в восходящем отделе характеризовалась расширением просвета и разрывом эластических волокон. В нисходящем отделе грудной клетки часто наблюдались расслоения с образованием ложного просвета, отложением коллагена и ремоделированием стенки, окружающей ложный просвет [42]. Несмотря на то, что BAPN уменьшает количество поперечных сшивок коллагена, снижая жесткость миокарда, уровень выживаемости кардиомиоцитов в субэндокардиальной области при этом также снижается. Известно, что субэндокардиальная область считается более уязвимой к ишемическим повреждениям. Основная часть клеток сердца при ишемии погибает, в то время как выжившие кардиомиоциты изменяют свою форму с палочковидной на округлую, а их межклеточные соединения разрушаются. Палочковидная форма клеток отвечает за сокращение сердца и изменение клеточной формы на округлую указывает на снижение их сократительной способности. Измененный внеклеточный матрикс с избыточным содержанием LOX и отложением коллагена I и III типов способствует выживанию кардиомиоцитов данной области [43].

На процесс развития фиброза влияет моноклональное антитело для ингибирования активности LOXL-2, которое значительно снижает активацию фибробластов, предотвращает интерстициальный фиброз, улучшая систолическую и диастолическую функции [44].

На фиброз сердца влияют и такие препараты, как иризин и салидрозид. В процессе эксперимента было выявлено, что данные препараты обладают кардиопротекторным действием, подавляют чрезмерное разрастание

соединительной ткани сердца, уменьшают толщину межжелудочковой перегородки за счет инактивации белка LOXL-2 и сигнального пути TGF- β /Smad [45, 46].

Наряду с прямыми ингибиторами фермента исследуют опосредованное влияние некоторых веществ. Например, через блокирование экспрессии TGF- β (пирфенидон и траниласт) в эксперименте наблюдались антифибротические эффекты, связанные со сниженной экспрессией LOX. Также блокада β -гликана рецептора TGF- β пептидом P144 связана со снижением экспрессии мРНК LOX как предшественника, так и активной формы белка LOX, а также с уменьшением сшивания коллагена и отложением его в миокарде. Стоит заметить, что введение P144 не сопровождалось ни токсическими, ни иммунологическими изменениями, что позволяет предположить, что пептиды, полученные из β -гликанов, могут представлять собой новую стратегию для подавления LOX и предотвращения фиброза миокарда [16].

Положительная корреляция в модели инфаркта миокарда у крыс *in vivo* наблюдалась между LOX и белком внеклеточного матрикса периостином. Экспрессия периостина и лизилоксидазы повышалась в фиброзной ткани левого желудочка. В результате эксперимента исследователи выявили, что подавление экспрессии периостина устраняет повышение уровня LOX [47].

Некоторые лекарственные средства также могут опосредованно ингибировать LOX. Так, диуретик Торасемид® снижал экспрессию фактора роста соединительной ткани (CTGF) и профибротического miR-21, а также экспрессию LOX, что связано с профилактикой фиброза предсердий и снижением распространенности фибрилляции предсердий у мышей [48]. Метаболиты лозартана (EXP3179, EXP3174) снижают фиброз миокарда, жесткость левого желудочка, сшивание коллагена, а также экспрессию CTGF и LOX у пациентов с артериальной гипертензией [49].

Поскольку фермент LOX и LOXL функционально зависят от меди, существует предположение, что подавление включения меди в эти белки является эффективной стратегией борьбы с различными заболеваниями, связанными с фиброзом. Так, применение хелатора меди тетраиомолибдата может ослабить фиброз, подавляя опосредованное LOX сшивание коллагена и эластина [50].

В сердечно-сосудистую патологию вовлечены и так называемые длинные некодирующие РНК, значительное повышение экспрессии которых связано с увеличением фиброза сердца после инфаркта миокарда у экспериментальных животных. Ингибирование длинных некодирующих РНК способствует уменьшению фиброза сердечной мышцы и восстановлению функции сердца в постинфарктный период [51].

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании биосинтеза и отложения внеклеточного коллагена, включающий в себя анализ внеклеточных ферментативных процессов. В контексте

понимания регуляции отложения коллагена в миокарде все еще необходима дополнительная информация о роли LOX в различных биологических процессах. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования относительно вклада LOX в нарушения поперечной сшивки коллагена и отложения, присутствующие при сердечных заболеваниях, развивающихся с фиброзом миокарда. Возможность разработки генетических или биохимических и визуализирующих маркеров экспрессии и активности LOX миокарда может помочь изучить его вклад в диагностику и прогностическое лечение пациентов с сердечными заболеваниями. Наконец, более глубокое знание структуры/функции LOX, а также основных механизмов, участвующих в дисрегуляции LOX миокарда, также требуется для создания эффективных терапевтических стратегий, нацеленных на фермент для предотвращения последствий его чрезмерной профибротической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной статье были рассмотрены основные сведения о структуре, ферментативной активности лизилоксидазы и 4-х лизилоксидазоподобных белков, описаны синтез фермента и места локализации в тканях. Определена значимость фермента лизилоксидаза при патологии сердца, а также проведен анализ результатов экспериментальных исследований применения белков и их ингибиторов.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Матриксная металлопротеаза 9 и ремоделирование при инфаркте миокарда. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 2(90-1): 138-141. [Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN, Kanya OV. Matrix metalloproteinase 9 and remodeling in myocardial infarction. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2013; 2(90-1):138-141. (In Russ.)].
2. Frangiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021; 117(6): 1450-1488. doi: 10.1093/cvr/cvaa324
3. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature*. 2020; 587(7835): 555-566. doi: 10.1038/s41586-020-2938-9
4. Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2009; 19(8): 247-52. doi: 10.1016/j.tcm.2010.02.005
5. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbas N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Bur-

- den of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159): 1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
6. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(20): 2529-2532. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
 7. Shurygina IA, Trukhan IS, Dremina NN, Shurygin MG. Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating the connective tissue growth. *Advances in health and disease*. New York. 2023: 99-122.
 8. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Постинфарктный кардиосклероз – от патофизиологии к регенеративной медицине. *Российская академия наук*. Иркутск, 2017: 288. [Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN, Kanya OV. Postinfarction cardiosclerosis – from pathophysiology to regenerative medicine. *Russian Academy of Sciences*. Irkutsk, 2018: 288. (In Russ.)].
 9. Gillombardo CB, Hoit BD. Constrictive pericarditis in the new millennium. *J Cardiol*. 2024; 83(4): 219-227. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.09.003
 10. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 3: 8-12. [Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Kanya OV. Fibroblasts and their role in the development of connective tissue. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2012; 3: 8-12. (In Russ.)].
 11. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. *Annu Rev Physiol*. 2020; 82: 63-78. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034527
 12. 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; 3: 53-55. [Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN. The effect of vascular endothelial growth factor on the level of collagen formation during the development of postinfarction cardiosclerosis. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2008; 3: 53-55. (In Russ.)].
 13. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol*. 2018; 68-69: 490-506. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.013
 14. Rodríguez C, Martínez-González J. The Role of Lysyl Oxidase Enzymes in Cardiac Function and Remodeling. *Cells*. 2019; 8(12): 1483. doi: 10.3390/cells8121483
 15. Soroushanova A, Delgado LM, Wu Z, Shologu N, Kshirsagar A, Raghunath R, et al. The Collagen Suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development. *Adv Mater*. 2019; 31(1): e1801651. doi: 10.1002/adma.201801651
 16. López B, González A, Hermida N, Valencia F, Teresa E, Díez J. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299(1): H1-9. doi: 10.1152/ajpheart.00335.2010
 17. Pinnell SR, Martin GR. The cross-linking of collagen and elastin: enzymatic conversion of lysine in peptide linkage to alpha-amino adipic-delta-semialdehyde (allysine) by an extract from bone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1968; 61: 708-716. doi: 10.1073/pnas.61.2.708
 18. Al-U'datt D, Allen BG, Nattel S. Role of the lysyl oxidase enzyme family in cardiac function and disease. *Cardiovasc Res*. 2019; 115(13): 1820-1837. doi: 10.1093/cvr/cvz176
 19. Martínez-González J, Varona S, Cañes L, Galán M, Briones AM, Cachafeiro V, et al. Emerging Roles of Lysyl Oxidases in the Cardiovascular System: New Concepts and Therapeutic Challenges. *Biomolecules*. 2019; 9(10): 610. doi: 10.3390/biom9100610
 20. Lopez KM, Greenaway FT. Identification of the copper-binding ligands of lysyl oxidase. *Journal of Neural Transmission*. 2010; 118(7): 1101-1109. doi: 10.1007/s00702-010-0559-4
 21. Oldfield RN, Johnston KA, Limones J, Ghilarducci C, Lopez KM. Identification of Histidine 303 as the Catalytic Base of Lysyl Oxidase via Site-Directed Mutagenesis. *The Protein Journal*. 2018; 37: 47-57. doi: 10.1007/s10930-017-9749-3
 22. Greene AG, Eivers SB, Dervan EWJ, O'Brien CJ, Wallace DM. Lysyl Oxidase Like 1: Biological roles and regulation. *Exp Eye Res*. 2020; 193: 107975. doi: 10.1016/j.exer.2020.107975
 23. Noda K, Kitagawa K, Miki T, Horiguchi M, O Akama T, Taniguchi T, et al. A matricellular protein fibulin-4 is essential for the activation of lysyl oxidase. *Sci Adv*. 2020; 6(48): eabc1404. doi: 10.1126/sciadv.abc1404
 24. Trackman PC. Functional importance of lysyl oxidase family propeptide regions. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2017; 12(1): 45-53. doi: 10.1007/s12079-017-0424-4
 25. Vallet SD, Ricard-Blum S. Lysyl oxidases: from enzyme activity to extracellular matrix cross-links. *Essays Biochem*. 2019; 63(3): 349-364. doi: 10.1042/EBC20180050
 26. Fogelgren B, Polgár N, Szauter KM, Újfaludi Z, Laczkó R, Fong KSK, et al. Cellular Fibronectin Binds to Lysyl Oxidase with high affinity and is critical for its proteolytic activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280(26): 24690-24697. doi: 10.1074/jbc.M412979200
 27. Kalamajski S, Bihan D, Bonna A, Rubin K, Farnsdale RW. Fibromodulin interacts with collagen cross-linking sites and activates lysyl oxidase. *J Biol Chem*. 2016; 291(15): 7951-60. doi: 10.1074/jbc.M115.693408
 28. Rosini S, Pugh N, Bonna AM, Hulmes DJS, Farnsdale RW, Adams JC. Thrombospondin-1 promotes matrix homeostasis by interacting with collagen and lysyl oxidase precursors and collagen cross-linking sites. *Sci Signal*. 2018; 11(532): eaar2566. doi: 10.1126/scisignal.aar2566
 29. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kühl U, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(8): 977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.024
 30. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med*. 2020; 217(3): e20190103. doi: 10.1084/jem.20190103
 31. Moretti L, Stalfort J, Barker TH, Ababayehu D. The interplay of fibroblasts, the extracellular matrix, and in-

- flammation in scar formation. *J Biol Chem.* 2022; 298(2): 101530. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101530
32. Bhattacharyya S, Midwood KS, Varga J. Tenascin-C in fibrosis in multiple organs: Translational implications. *Semin Cell Dev Biol.* 2022; 128: 130-136. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.03.019
33. Laczko R, Csiszar K. Lysyl Oxidase (LOX): Functional Contributions to Signaling Pathways. *Biomolecules.* 2020; 10(8): 1093. doi: 10.3390/biom10081093
34. Mohamed IA, Gadeau A-P, Hasan A, Abdulrahman N, Mraiche F. Osteopontin: a promising therapeutic target in Cardiac Fibrosis. *Cells.* 2019; 8(12): 1558. doi: 10.3390/cells8121558
35. Lu M, Qin Q, Yao J, Sun L, Qin X. Induction of LOX by TGF- β 1/Smad/AP-1 signaling aggravates rat myocardial fibrosis and heart failure. *IUBMB Life.* 2019; 71(11): 1729-1739. doi: 10.1002/iub.2112
36. Galán M, Varona S, Guadall A, Orriols M, Navas M, Aguiló S, et al. Lysyl oxidase overexpression accelerates cardiac remodeling and aggravates angiotensin II-induced hypertrophy. *FASEB J.* 2017; 31(9): 3787-3799. doi: 10.1096/fj.201601157RR
37. Faure E, Busso N, Nasi S. Roles of Lysyl oxidases (LOX(L)) in pathologic calcification. *Biomed Pharmacother.* 2024; 181: 117719. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117719
38. Narayanan AS, Siegel RC, Martin GR. On the inhibition of lysyl oxidase by α -aminopropionitrile. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972; 46(2): 745-51. doi: 10.1016/s0006-291x(72)80203-1
39. Ohmura H, Yasukawa H, Minami T, Sugi Y, Oba T, Nagata T, et al. Cardiomyocyte-specific transgenic expression of lysyl oxidase-like protein-1 induces cardiac hypertrophy in mice. *Hypertens Res.* 2012; 35(11): 1063-8. doi: 10.1038/hr.2012.92
40. El Hajj EC, El Hajj MC, Ninh VK, Gardner JD. Cardioprotective effects of lysyl oxidase inhibition against volume overload-induced extracellular matrix remodeling. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016; 241(5): 539-49. doi: 10.1177/1535370215616511
41. Harlow CR, Wu X, van Deemter M, Gardiner F, Poland C, Green R, et al. Targeting lysyl oxidase reduces peritoneal fibrosis. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0183013. doi: 10.1371/journal.pone.0183013
42. Franklin MK, Sawada H, Ito S, Howatt DA, Amio-ka N, Liang C-L, et al. β -Aminopropionitrile Induces Distinct Pathologies in the Ascending and Descending Thoracic Aortic Regions of Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024; 44(7): 1555-1569. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.320402
43. Chu Q, Xiao Y, Song X, Kang YJ. Extracellular matrix remodeling is associated with the survival of cardiomyocytes in the subendocardial region of the ischemic myocardium. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021; 246(24): 2579-2588. doi: 10.1177/15353702211042020
44. Yang J, Savvatis K, Kang JS, Fan P, Zhong H, Schwartz K, et al. Targeting LOXL2 for cardiac interstitial fibrosis and heart failure treatment. *Nat Commun.* 2016; 7: 13710. doi: 10.1038/ncomms13710
45. Wu Y, Luo J, Song X, Gu W, Wang S, Hao S, et al. Irisin attenuates angiotensin II-induced atrial fibrillation and atrial fibrosis via LOXL2 and TGF β 1/Smad2/3 signaling pathways. *Iran J Basic Med Sci.* 2023; 26(6): 717-724. doi: 10.22038/IJBMS.2023.68639.14967
46. Hai Z, Wu Y, Ning Z. Salidroside attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation vulnerability induced by angiotensin-II through inhibition of LOXL2-TGF- β 1-Smad2/3 pathway. *Heliyon.* 2023; 9(11): e21220. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21220
47. Radhakrishnan S, Shenoy SJ, Devidasan I, Shaji BV, Gopal S, Sreekumaran S, et al. Periostin regulates lysyl oxidase through ERK1/2 MAPK-dependent serum response factor in activated cardiac fibroblasts. *Cell Biochem Funct.* 2024; 42(4): e4066. doi: 10.1002/cbf.4066
48. Adam O, Zimmer C, Hanke N, Hartmann RW, Klemmer B, Böhm M, et al. Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 85: 140-50. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.05.019
49. Miguel-Carrasco JL, Beaumont J, José GS, Moreno MU, López B, González A, et al. Mechanisms underlying the cardiac antifibrotic effects of losartan metabolites. *Sci Rep.* 2017; 7: 41865. doi: 10.1038/srep41865
50. Yang N, Cao D-F, Yin X-X, Zhou H-H, Mao X-Y. Lysyl oxidases: Emerging biomarkers and therapeutic targets for various diseases. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131: 110791. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110791
51. Ma T, Qiu F, Gong Y, Cao H, Dai G, Sun D, et al. Therapeutic silencing of lncRNA RMST alleviates cardiac fibrosis and improves heart function after myocardial infarction in mice and swine. *Theranostics.* 2023; 13(11): 3826-3843. doi: 10.7150/thno.82543

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: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Трухан Ирина Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: predel4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0270-404X>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: mshurygin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Information about the authors

Natalya N. Dremina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of cell technologies and regenerative medicine of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Irina S. Trukhan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of cell technologies and regenerative medicine of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: predel4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0270-404X>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

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