

УДК 615.828+578.834.1:611.77
<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2024-1-67-77>

© И. А. Аптекар, Е. Г. Костоломова, Ю. Г. Суховой,
В. И. Аптекар, Е. В. Абрамова, 2024

Изменение функциональной активности фибробластов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (в анамнезе SARS-CoV-2)

И. А. Аптекар^{1,2,*}, Е. Г. Костоломова³, Ю. Г. Суховой⁴, В. И. Аптекар^{2,3}, Е. В. Абрамова^{2,3}

¹ Тюменский институт остеопатической медицины

625048, Тюмень, ул. Попова, д. 7-а

² Тюменский институт мануальной медицины

625048, Тюмень, ул. Попова, д. 7-ф

³ Тюменский государственный медицинский университет

625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

⁴ Тюменский филиал Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии

625027, Тюмень, ул. Котовского, д. 5/2

Введение. В генезе формирования соматической дисфункции ведущая роль отводится адаптационным реакциям со стороны организма в целом и соединительной ткани в частности. Основными клетками соединительной ткани являются фибробласты, играющие важную роль в формировании структурно-функциональных характеристик соединительной ткани. Существует мнение, что после перенесенной коронавирусной инфекции изменяется адаптационная активность фибробластов в ответ на внешние воздействия.

Цель исследования — изучить изменение функциональной активности фибробластов в процессе моделируемого компрессионного воздействия на культуру фибробластов, полученную от пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию за 3–6 мес до эксперимента.

Материалы и методы. В условиях эксперимента (*in vitro*) моделировали условия компрессии в отношении культуры фибробластов, взятых у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции (в анамнезе SARS-CoV-2) и у пациентов, не имевших ее в анамнезе.

Результаты. В условиях эксперимента установлено, что фибробласты пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, обладают измененной функциональной активностью, проявляющейся снижением выделяемых гликозаминогликанов, эластина и коллагена в ответ на моделирование *in vitro* фактора компрессии.

Заключение. Установленная реакция фибробластов на компрессию позволяет обосновать необходимость устранения этого фактора в рамках остеопатической коррекции у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, в процессе лечения и реабилитации.

Ключевые слова: фибробласты, соматическая дисфункция, соединительная ткань

Источник финансирования. Исследование не финансировалось каким-либо источником.

*** Для корреспонденции:**

Игорь Александрович Аптекар

Адрес: 625048 Тюмень, ул. Попова, д. 7-ф,

Тюменский институт мануальной медицины

E-mail: aptekar72@mail.ru

*** For correspondence:**

Igor A. Aptekar

Address: Tyumen Institute of Manual Medicine,

bld. 7-f ul. Popova, Tyumen, Russia 625048

E-mail: aptekar72@mail.ru

Для цитирования: Аптекар И. А., Костоломова Е. Г., Суховой Ю. Г., Аптекар В. И., Абрамова Е. В. Изменение функциональной активности фибробластов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (в анамнезе SARS-CoV-2). Российский остеопатический журнал. 2024; 1: 67–77. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2024-1-67-77>

For citation: Aptekar I. A., Kostolomova E. G., Sukhovey Yu. G., Aptekar V. I., Abramova E. V. Change in the functional activity of fibroblasts in patients with coronavirus infection (history of SARS-CoV-2). Russian Osteopathic Journal. 2024; 1: 67–77. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2024-1-67-77>

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

Статья поступила: 26.06.2023

Статья принята в печать: 28.12.2023

Статья опубликована: 31.03.2024

UDC 615.828+578.834.1:611.77

<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2024-1-67-77>

© Igor A. Aptekar, Elena G. Kostolomova,
Yuri G. Sukhovey, Vladislav I. Aptekar,
Elena V. Abramova, 2024

Change in the functional activity of fibroblasts in patients with coronavirus infection (history of SARS-CoV-2)

Igor A. Aptekar^{1,2,*}, Elena G. Kostolomova³, Yuri G. Sukhovey⁴, Vladislav I. Aptekar^{2,3}, Elena V. Abramova^{2,3}

¹ Tyumen Institute of Osteopathic Medicine
7-a ul. Popova, Tyumen, Russia 625048

² Tyumen Institute of Manual Medicine
7-f ul. Popova, Tyumen, Russia 625048

³ Tyumen State Medical University
54 ul. Odesskaya, Tyumen, Russia 625023

⁴ Tyumen branch of the Institute of Fundamental and Clinical Immunology
5/2 ul. Kotovskogo, Tyumen, Russia 625027

Introduction. In the genesis of the formation of somatic dysfunction, the leading role is given to adaptive reactions on the part of the body as a whole and connective tissue in particular. The main cells of connective tissue are fibroblasts, which have an important role in the formation of the structural and functional characteristics of connective tissue. There is an opinion that after a coronavirus infection, the adaptive activity of fibroblasts changes in response to external influences.

The aim is to study changes in the functional activity of fibroblasts during a simulated compression effect on a culture of fibroblasts obtained from patients who suffered coronavirus infection 3–6 months before the experiment.

Materials and methods. Under experimental conditions (*in vitro*), compression conditions were simulated in relation to a culture of fibroblasts taken from patients who had suffered a coronavirus infection (with a history of SARS-CoV-2) and patients who had no history of coronavirus infection.

Results. Under experimental conditions, it was found that fibroblasts from patients who have suffered coronavirus infection have altered functional activity, manifested by a decrease in secreted glycosaminoglycans, elastin and collagen in response to *in vitro* modeling of the compression factor.

Conclusion. The established response of fibroblasts to compression allows us to justify the need for priority elimination of this factor as part of osteopathic correction in patients who have suffered coronavirus infection during treatment and rehabilitation.

Key words: *fibroblasts, somatic dysfunction, connective tissue*

Funding. The study was not funded by any source.

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was received 26.06.2023

The article was accepted for publication 28.12.2023

The article was published 31.03.2024

Введение

Адаптация к воздействию повреждающих факторов выражается целостным ответом организма, в том числе изменением функциональной активности основных клеточных элементов соединительной ткани — фибробластов. Адаптация (лат. *adapto* — приспосабливаю) — реакция приспособления структуры и функций организма в целом, его органов и клеточных элементов к условиям внешней среды, выражающаяся в структурно-функциональных изменениях со стороны органов, систем, тканей и клеток. Применительно к соединительной ткани адаптация на локальном уровне определяется способностью ее основных клеток — фибробластов к морфофункциональным изменениям, выработкой основных составляющих элементов межклеточного матрикса (гликозаминогликаны, протеоглики, эластин, коллаген) и формированием эластиновых и коллагеновых волокон в составе межклеточного матрикса, который является обменно-буферной системой на межклеточном уровне [1].

Адаптационные свойства фибробластов можно определить по регистрации концентрации эластина, коллагена и гликозаминогликанов (на примере растворимого CD44), продуцируемых фибробластами. Фибробласты легко культивируются и, составляя строю многих органов, являются значимыми участниками морфогенеза, создают условия микроокружения, необходимые для дифференцировки и функционирования специализированных клеток [1], формируя качественный и количественный состав межклеточного матрикса. Исследования фибробластов *in vitro* актуальны по причине того, что основные клетки соединительной ткани представляют не только самих себя и соединительную ткань, но и клеточные системы иной специализации, в частности нервные клетки [2]. Благодаря культивированию возможности исследования и диагностики расширяются за счет оценки изменения в поведении клеток, изменения биохимии матрикса и структуры соединительной ткани.

В процессе исследований, проведенных в 2018 г., при рассмотрении вопроса о возможности и пределах экстраполяции данных, полученных на культивируемых фибробластах, на условия *in vivo* [3] было показано, что:

- фибробласты *in vitro* сохраняют важнейшие черты, свойственные этим клеткам в организме;
- фибробласты *in vitro* сохраняют индивидуально-генотипические и онтогенетические свойства организма-донора;
- функциональные изменения моделируются путем создания соответствующих экспериментальных условий.

Состояние соединительной ткани и изменение в процессе адаптации морфологической и функциональной активности фибробластов после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, представляет научный и клинический интерес. Исследований функциональной активности фибробластов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции при моделировании *in vitro* повышения давления — компрессии (одного из этиологических факторов формирования соматической дисфункции) ранее не проводили.

Цель исследования — изучить изменение функциональной активности фибробластов в процессе моделируемого компрессионного воздействия на культуру фибробластов, полученную от пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию за 3–6 мес до эксперимента.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проводили на базе Тюменского филиала Научно-исследовательского института клинической иммунологии в период с 2021 г. по 2023 г. Материалы (соединительная ткань) были получены в ходе хирургических вмешательств (блефаропластика) от пациентов ($n=20$), перенесших коронавирусную инфекцию за 3–6 мес до эксперимента и не имевших сопутствующей патологии (опытная группа). Контрольная группа пациентов ($n=20$) не имела в анамнезе указаний на коронавирусную инфекцию и значимой сопутствующей патологии.

В исследовании использовали следующее оборудование: проточный цитофлюориметр «CytoFLEX» («Beckman Coulter», США); CO₂-инкубатор («Sanyo», Япония); герметичную камеру («StemCell Technologies», США), мультигазовый инкубатор («Sanyo», Япония), 5 % O₂; инвертированный микроскоп «СКХ-41» («Olympus», Япония).

Первичную культуру дермальных фибробластов получали путем механической дезагрегации и последующей ферментативной обработки. Стандартное культивирование проводили при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂ с использованием CO₂-инкубатора («Sanyo», Япония). В работе использовали клетки 4–6-го пассажа. Каждый эксперимент воспроизводили 20 раз с дублированием аналитических измерений. Прижизненную визуализацию фибробластов и визуализацию фиксированных и окрашенных по Романовскому–Гимзе их препаратов проводили с помощью инвертированного микроскопа «СКХ-41» («Olympus», Япония). Жизнеспособность клеток после каждого пассажа оценивали микроскопированием по окрашиванию их трипановым синим. Контролировали процессы апоптоза и некроза, оценивая число апоптотных и некротических клеток методом проточной цитофлюориметрии на проточном цитофлюориметре «CytoFLEX» («Beckman Coulter», США) с помощью набора «Annexin V-APC» («Beckman Coulter», USA) согласно инструкции производителя.

Иммунофенотипирование культивируемых фибробластов проводили на проточном цитофлюориметре «CytoFLEX» («Beckman Coulter», США) с помощью моноклональных антител к CD29, CD44, CD90, CD105, специфичных для мультипотентной мезенхимальной стволовой/стромальной клетки (МСК), и CD34, CD45 — маркеров гемопоэтических клеток [2, 4]. Пролиферативную активность изучали по времени удвоения популяции клеток и по состоянию их клеточного цикла [5].

Способность фибробластов к продукции эластина, коллагена 1-го типа (COL1) и растворимого CD44var (v6) определяли в супернатанте после каждого пассажа методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ELISA» (USA) по методике производителя.

В процессе подготовки фибробластов к условиям эксперимента принимали во внимание, что скорость роста и свойства фибробластов в культуре зависят от таких факторов, как число пассажей, способ культивирования, тип используемых сред и сывороток, возраст донора, область проведения биопсии [6].

Для определения пролиферативного потенциала клеточной культуры используют понятие эффективности клонирования, которая представляет собой долю клеток, способных образовывать колонии из 16 клеток и более в течение 18 сут. Эффективность клонирования в значительной степени зависит от таких факторов, как условия культивирования, число пассажей, тип используемой сыворотки. При одинаковых условиях она является очень точной и воспроизводимой характеристикой штамма клеток [6].

Для фибробластов эффективность клонирования в процессе культивирования плавно нарастает, достигая максимума на 5-м пассаже, затем образуется плато и следует спад. Такие изменения связаны с кинетикой роста фибробластов: к 5-му пассажу постепенно увеличивается доля активно делящихся клеток в силу их селективного преимущества, затем наблюдают постепенное истощение их пролиферативного потенциала и увеличение функционального. Полученная в процессе эксперимента клеточная популяция была гетерогенна, так как выделенные фибробласты находились на разных стадиях развития (небольшие веретеновидные активно делящиеся клетки-предшественники; более крупные веретеновидные созревающие клетки; крупные плащевидные зрелые фиброциты).

Также установлено, что основной пул клеток находился в G0-фазе, 9,5–19 % культуры постоянно делится, что соответствует характеристике дифференцированных фибробластов. Индекс ДНК¹ в среднем составил 1,96 %, что характеризует нормально развивающуюся культуру. Субпопуляционный состав культуры фибробластов характеризовался экспрессией мезенхимных (CD44, CD29,

¹ Индекс ДНК используют для оценки целостности молекул ДНК; нарушение проявляется в виде фрагментации ДНК; в норме показатель не должен превышать 20 %.

CD90, CD105) и отсутствием эпителиальных, гемопозитических и лейкоцитарных (CD31, CD34, CD45, HLA-DR) маркеров.

Важным свойством, характеризующим функциональное состояние клеточной популяции, является синтез коллагена, эластина и гликозаминогликанов (на примере растворимых рецепторов CD44). Известно, что при длительном культивировании фибробласты теряют способность синтезировать белки внеклеточного матрикса, возникает риск накопления в клетках хромосомных аномалий [7].

Морфологически после 5–6-го пассажа фибробласты формируют сплошной монослой, в клетках появляются более крупные вакуоли. Очевидно, что при этом растет и секреторная активность клеток, так как в культуральной среде увеличивается концентрация коллагена и эластина. В связи с этим наиболее пригодными для исследования являются фибробласты, находящиеся в процессе культивирования на более ранних пассажах (обычно 4–6-м).

Этапы эксперимента. 1) Были получены материалы от пациентов ($n=20$), перенесших коронавирусную инфекцию за 3–6 мес до эксперимента (опытная группа), и от пациентов ($n=20$), у которых в анамнезе не было перенесенной коронавирусной инфекции (контрольная группа). 2) Моделирование условий компрессии осуществляли за счет повышения давления в замкнутой системе: культуральные флаконы помещали в эксикатор, где с помощью насоса создавали условия повышенного давления (2 атмосферы). 3) Экспозицию культур фибробластов пациентов опытной и контрольной групп в среде в условиях повышенного давления (2 атмосферы) осуществляли однократно в течение 1 ч (1-й эксперимент), 12 ч (2-й эксперимент) и 24 ч (3-й эксперимент). 4) Затем клетки культивировали в стандартных условиях при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂ с использованием CO₂-инкубатора («Sanyo», Япония).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Excel и Statistica 7.0. Использовали методы непараметрической статистики (критерии Манна–Уитни, Вилкоксона). В качестве характеристик полученных выборок использовали среднее, стандартное отклонение, стандартную ошибку среднего. Минимальным уровнем значимости указанных критериев считали $p=0,05$.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.) и одобрено этическим комитетом Тюменского института остеопатической медицины. От каждого участника исследования получено информированное согласие.

Результаты и обсуждение

В опытной группе синтез фибробластами эластина, коллагена и гиалуроновой кислоты был снижен на начальном этапе, что выражалось в повышении уровня растворимого CD44 (рецептора гиалуроновой кислоты) в межклеточном матриксе, то есть можно было предположить, что адаптационные функции фибробластов находились на более низком уровне по сравнению с контрольной группой.

В процессе эксперимента установлено, что культивирование фибробластов в условиях повышенного давления приводит к снижению их функциональной и морфологической активности, повышению пролиферативной активности и жизнеспособности клеток с сохранением их иммунотипа. После помещения культуры фибробластов в нормоксические условия ($t=37$ °C в атмосфере 5 % CO₂) после культивирования в условиях повышенного давления в течение 1, 12 и 24 ч было отмечено снижение уровня коллагена, эластина и растворимых рецепторов CD44.

Уровень эластина имел одинаковую динамику в опытной и контрольной группах сразу после культивирования в условиях повышенного давления в течение 1-го часа (повышение), а также через 1 ч (снижение) и 12 ч (вновь повышение) после помещения в нормоксические условия (табл. 1). Однако через 72 ч после помещения в нормоксические условия в опытной группе отмечено статистически значимое снижение уровня эластина по сравнению с исходными данными, тогда как в контрольной группе уровень эластина вернулся к исходным значениям.

Таблица 1

Концентрация эластина в межклеточной жидкости при изменении давления (компрессии) в течение 1, 12 и 24 ч, нг/мл

Table 1

The concentration of elastin in the intercellular fluid with a change in pressure (compression) for 1, 12 and 24 hours, ng/ml

Группа	Исходное значение	При давлении до 2 атмосфер	Инкубация при нормальных условиях CO ₂ -инкубатор, 37°C, 5% CO ₂			
Время экспозиции		1 ч	1 ч	12 ч	24 ч	72 ч
Опытная, n=20	225±17	388±22	170±23	215±18	217±16	99±11*
Контрольная, n=20	270±19	350±24	163±19	296±61	250±13	276±16
Время экспозиции		12 ч	1 ч	12 ч	24 ч	72 ч
Опытная, n=20	225±17	19±1,2*	33±10	71±17	175±19	208±17
Контрольная, n=20	270±19	17±2,9*	29±3,4	63±19	199±25	260±20
Время экспозиции		24 ч	1 ч	12 ч	24 ч	72 ч
Опытная, n=20	225±17	6,1±1,5*	6±0,8	10,9±1,0	119±18	237±29
Контрольная, n=20	270±19	4,9±1,3*	4±0,2	9,7±0,3	101±15	240±36

* p<0,05 при сравнении с исходным значением

* p<0,05 when compared with the original value

После культивирования в условиях повышенного давления в течение 12 и 24 ч динамика уровня эластина в опытной и контрольной группах была одинакова: статистически значимое снижение на фоне экспозиции, постепенное нарастание уровня через 1, 12 и 24 ч после помещения в нормоксические условия, с восстановлением практически исходных значений через 72 ч.

Отмечена одинаковая динамика уровня коллагена в опытной и контрольной группах сразу после культивирования в условиях повышенного давления в течение 1-го часа (повышение), а также через 1 ч (статистически значимое снижение от достигнутого после экспозиции уровня), 12 ч (вновь повышение) и 24 ч (повышение) после помещения в нормоксические условия (табл. 2). Однако через 72 ч после помещения в нормоксические условия в опытной группе отмечено сохранение уровня коллагена ниже исходного, тогда как в контрольной группе уровень коллагена вернулся к исходным значениям.

После культивирования в условиях повышенного давления в течение 12 ч динамика уровня коллагена в опытной и контрольной группах была одинакова: статистически значимое снижение на фоне экспозиции, максимальное достоверное снижение уровня через 1 ч после помещения в нормоксические условия, постепенное нарастание уровня через 12, 24 и 72 ч после помещения в нормоксические условия. При этом в опытной группе отмечено практически полное восстановление исходных значений через 72 ч.

После культивирования в условиях повышенного давления в течение 24 ч динамика уровня коллагена в опытной и контрольной группах также была одинакова: статистически значимое снижение уровня на фоне экспозиции, максимальное достоверное снижение уровня через 1 ч после помещения в нормоксические условия, постепенное нарастание уровня через 12, 24 и 72 ч после помещения в нормоксические условия. При этом в обеих группах восстановления исходного уровня коллагена через 72 ч не произошло, сохранились статистически значимо более низкие значения уровня коллагена.

Таблица 2

Концентрация коллагена в межклеточной жидкости при изменении давления (компрессии) в течение 1, 12 и 24 ч, нг/мл

Table 2

The concentration of collagen in the intercellular fluid with a change in pressure (compression) during 1, 12 and 24 hours, ng/ml

Группа	Исходное значение	При давлении до 2 атмосфер	Инкубация при нормальных условиях CO ₂ -инкубатор, 37 °С, 5 % CO ₂			
Время экспозиции		1 ч	1 ч	12 ч	24 ч	72 ч
Опытная, n=20	305±20	466±23	168±12*	239±16	250±19	259±22
Контрольная, n=20	364±25	496±33	182±21*	290±35	299±21	350±11
Время экспозиции		12 ч	1 ч	12 ч	24 ч	72 ч
Опытная, n=20	305±20	92±21*	80±15*	211±34	267±29	280±21
Контрольная, n=20	364±25	89±13*	74±12*	200±40	255±20	284±18
Время экспозиции		24 ч	1 ч	12 ч	24 ч	72 ч
Опытная, n=20	305±20	43±1,4*	33±1,6*	48±3,3	106±8	111±12*
Контрольная, n=20	364±25	39±1,2*	29±0,9*	41±5,4	90±11	104±19*

* p<0,05 при сравнении с исходным значением

* p<0,05 when compared with the original value

Отмечена одинаковая динамика уровня CD44 в опытной и контрольной группах сразу после культивирования в условиях повышенного давления в течение 1-го часа (повышение), а также через 1 ч (сохранение достигнутого после экспозиции уровня), 12, 24 и 72 ч после помещения в нормоксические условия (постепенное снижение), табл. 3. При этом через 72 ч после помещения в нормоксические условия в обеих группах отмечено сохранение уровня CD44 ниже исходного.

Аналогичная динамика уровня CD44 в опытной и контрольной группах выявлена после культивирования в условиях повышенного давления в течение 12 и 24 ч. В обеих группах не произошло восстановления исходного уровня коллагена через 72 ч. При этом статистически значимых изменений уровня CD44 в опытной и контрольной группах вне зависимости от длительности экспозиции не выявлено.

Обсуждение. Изучение изменения состава межклеточного вещества за счет выработки культурой фибробластов эластана, коллагена и растворимого CD44 в условиях повышения давления в системе показало, что давление, оказываемое на систему, приводит к более высокой активации синтеза фибробластами компонентов внеклеточного матрикса — как коллагена, так и эластана — в опытной группе по сравнению с контрольной. После прекращения воздействия (компрессии) на культуру клеток наблюдали угнетение синтеза коллагена, эластана и водорастворимого CD44 после 1 ч инкубации в нормальных условиях ($t=37^{\circ}\text{C}$ в атмосфере 5 % CO₂) с восстановлением их продукции до нормальных единиц после 12 ч культивирования.

Восстановление уровня коллагена, эластана и растворимого CD44 до первоначального уровня экспрессии происходит, как правило, через 72 ч. При этом восстановление функциональной, синтетической активности фибробластов у пациентов опытной группы происходит в более коротком временном диапазоне. В практическом плане этот факт позволяет понять, почему после коррекции соматической дисфункции максимальное время экспозиции процесса восстановления основных

Таблица 3

Концентрация водорастворимого CD44 в межклеточной жидкости при изменении давления (компрессии) в течение 1, 12 и 24 ч, нг/мл

Table 3

The concentration of water-soluble CD44 in the intercellular fluid with a change in pressure (compression) during 1, 12 and 24 hours, ng/ml

Группа	Исходное значение	При давлении до 2 атмосфер	Инкубация при нормальных условиях CO ₂ -инкубатор, 37°C, 5% CO ₂			
Время экспозиции		1 ч	1 ч	12 ч	24 ч	72 ч
Опытная, n=20	6±0,5	8±0,8	8±0,3	5±0,3	5±0,1	4±0,6
Контрольная, n=20	5±0,4	6±0,3	5±0,3	5±0,2	4±0,3	4±0,3
Время экспозиции		12 ч	1 ч	12 ч	24 ч	72 ч
Опытная, n=20	6±0,5	8±0,9	8±0,5	7±0,9	6±0,5	5±0,3
Контрольная, n=20	5±0,4	9±0,7	7±0,9	5±0,4	5±0,3	4±0,1
Время экспозиции		24 ч	1 ч	12 ч	24 ч	72 ч
Опытная, n=20	6±0,5	8±0,5	8±0,4	7±0,4	6±0,3	4±0,4
Контрольная, n=20	5±0,4	8±0,3	9±0,1	6±0,2	5±0,5	4±0,2

клеток соединительной ткани составляет 72 ч. Данный феномен можно объяснить увеличением секреторной активности клеток, так как в культуральной среде, в ответ на повышение давления, увеличивалась концентрация коллагена, эластина и гликозаминогликанов.

Длительное воздействие фактора повышенного давления (компрессии), наблюдаемое при воздействии повреждающих факторов различного генеза (в том числе во время заболевания, вызванного SARS-CoV-2), приводит к тому, что адаптационный ответ происходит в непрерывном режиме. Таким образом, можно заключить, что у пациентов, перенесших SARS-CoV-2, адаптационные способности основных клеток соединительной ткани в части выработки фибробластами эластина и коллагена ниже, чем у пациентов контрольной группы.

В ответ на воздействие компрессии у пациентов опытной группы более выражено угнетение выработки фибробластами эластина, коллагена, а также в процессе функциональной адаптации значительно изменяется выработка гликозаминогликанов, что было рассмотрено на примере увеличения концентрации растворимого CD44.

Компрессия является одним из факторов, лежащих в основе формирования компонентов соматической дисфункции [8–10]. Таким образом, полученные результаты позволяют на основании биохимических данных рекомендовать в остеопатической практике устранять последствия компрессии в ходе остеопатической коррекции.

Заключение

Подводя итоги исследования, перечислим основные характеристики поведения фибробластов при моделировании воздействия внешнего фактора в виде повышения давления (маркера компрессии).

- Основная реакция фибробластов на воздействие формируется в течение 24 (48) ч.
- Основным этапом восстановления функциональной активности после устранения внешнего фактора (компрессии) происходит в течение первых 72 ч.

- Фибробласты адаптируются морфологически (меняя форму) и изменяют локальную среду обитания (межклеточное вещество) в ответ на изменение условий окружающей среды за счёт изменения соотношения эластина и коллагена.
- Первоначальные показатели функциональной активности фибробластов в опытной группе ниже по сравнению с контрольной группой при сравнении показателей эластина и коллагена, и выше — при сравнении показателей, характеризующих число синтезируемых фибробластами растворимых рецепторов CD44.
- В процессе адаптации основных клеток соединительной ткани в постковидном периоде выражено угнетение выработки фибробластами эластина, коллагена и гликозаминогликанов на начальном уровне после перенесенного в анамнезе SARS-CoV-2.
- После нахождения культуры фибробластов в условиях повышенного давления в течение 24 ч, происходит практически полное угнетение синтеза коллагена и эластина. Последующее культивирование в нормальных условиях приводит к постепенному восстановлению продукции эластина до контрольных цифр и умеренному восстановлению синтеза коллагена и гликозаминогликанов, что составляет $\frac{1}{3}$ от первоначальных показателей.

Компрессия оказывает повреждающее воздействие на фибробласты, их жизнеспособность и формирование межклеточного вещества. Полученные результаты позволяют рекомендовать в процессе остеопатической коррекции устранять фактор компрессии в организме как одну из этиологических предпосылок формирования соматических дисфункций.

Вклад авторов:

И. А. Аптекарь — научное руководство исследованием, разработка дизайна исследования, подготовка данных для статистической обработки, участие в статистической обработке, написание и редактирование статьи

Е. Г. Костоломова — участие в статистическом анализе собранных данных, редактирование статьи

Ю. Г. Суховей — научное руководство исследованием, разработка дизайна исследования, участие в статистическом анализе собранных данных, редактирование статьи

В. И. Аптекарь — обзор публикаций по теме статьи, сбор фактического материала, подготовка данных для статистической обработки, написание статьи

Е. В. Абрамова — обзор публикаций по теме статьи, сбор фактического материала, подготовка данных для статистической обработки, участие в статистической обработке, написание статьи

Авторы одобрили финальную версию статьи для публикации, согласны нести ответственность за все аспекты работы и обеспечить гарантию, что все вопросы относительно точности и достоверности любого фрагмента работы надлежащим образом исследованы и решены.

Authors' contributions:

Igor A. Aptekar — scientific supervision of the study, development of the study design, preparation of data for statistical processing, participation in the statistical processing, writing and editing the text of the article

Elena G. Kostolomova — participation in the statistical analysis of the collected data, editing the text of the article

Yuri G. Sukhovey — scientific supervision of the study, development of the study design, participation in the statistical analysis of the collected data, editing the text of the article

Vladislav I. Aptekar — review of publications on the topic of the article, collection of factual material, preparation of data for statistical processing, writing the text of the article

Elena V. Abramova — review of publications on the topic of the article, collection of factual material, preparation of data for statistical processing, participation in the statistical processing, writing the text of the article

The authors have approved the final version of the article for publication, agree to be responsible for all aspects of the work and ensure that all questions regarding the accuracy and reliability of any fragment of the work are properly investigated and resolved.

Литература/References

1. Омеляненко Н. П., Слущкий Л. И. Соединительная ткань: гистофизиология и биохимия (в 2-х т.). М.: Известия; 2009; 638 с.
[Omelyanenko N. P., Slutsky L. I. Connective tissue: histophysiology and biochemistry (in 2 vol.). M.: Izvestia; 2009; 638 p. (in russ.)].
2. Бозо И. Я., Деев Р. В., Пинаев Г. П. Фибробласт — специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? Цитология. 2010; 52 (2): 99–109.
[Bozo I. Ya., Deev R. V., Pinaev G. P. Is fibroblast a specialized cell or a functional state of cells of mesenchymal origin? Cytology. 2010; 52 (2): 99–109 (in russ.)].
3. Аптекар И. А., Костоломова Е. Г., Суховей Ю. Г. Изменение функциональной активности фибробластов в процессе моделирования компрессии, гиперкапнии и гипоксии. Рос. остеопат. журн. 2019; 1–2: 72–84.
[Aptekar I. A., Kostolomov E. G., Sukhovey Yu. G. Change in the functional activity of fibroblasts in the process of modeling of compression, hypercapnia and hypoxia. Russ. Osteopath. J. 2019; 1–2: 72–84 (in russ.)].
4. Sorrell M., Caplan A. Fibroblasts — a diverse population at the center of it all. Int. Rev. Cell. Molec. Biol. 2009; 276: 161–214.
5. Кудрявцев И. В., Хайдуков С. В., Зурочка А. В., Черешнев В. А. Применение метода проточной цитофлуориметрии для оценки пролиферативной активности клеток в медико-биологических исследованиях. Рос. иммунол. журн. 2012; 6 (14), (3–1): 21–40.
[Kudryavtsev I. V., Khaidukov S. V., Zurochka A. V., Chereshnev V. A. Application of the flow cytometry method to assess the proliferative activity of cells in biomedical research. Russ. Immunol. J. 2012; 6 (14), (3–1): 21–40 (in russ.)].
6. Адамс Р. Методы культуры клеток для биохимиков. М.: Мир; 1983; 263 с.
[Adams R. L. P. Cell culture for biochemists. M.: Mir; 1983; 263 p. (in russ.)].
7. Бочков Н. П. Цитогенетический контроль безопасности стволовых клеток // В сб.: Стволовые клетки: законодательство, исследования и инновации. Международные перспективы сотрудничества. М.: Британский Совет: Посольство Великобритании в РФ; 2007. <http://www.cbio.ru/modules/mydownloads/visit.php?lid=73>
[Bochkov N. P. Cytogenetic control of stem cell safety // In: Stem cells: policy, research and innovations. European Union — Russian Federation perspectives. M.: British Council: British Embassy in the Russian Federation; 2007. <http://www.cbio.ru/modules/mydownloads/visit.php?lid=73> (in russ.)].
8. Мохов Д. Е., Белаш В. О., Аптекар И. А., Ненашкина Э. Н., Потехина Ю. П., Трегубова Е. С., Беляев А. Ф. Соматическая дисфункция: Клинические рекомендации 2023. Рос. остеопат. журн. 2023; 2: 8–90. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2023-2-8-90>
[Mokhov D. E., Belash V. O., Aptekar I. A., Nenashkina E. N., Potekhina Yu. P., Tregubova E. S., Belyaev A. F. Somatic Dysfunction: Clinical Guidelines 2023. Russian Osteopathic Journal. 2023; 2: 8–90. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2023-2-8-90> (in russ.)].
9. Аптекар И. А. Принципы и методы остеопатии. Часть 1. Биомеханический метод: Учеб. пособие. Тюмень: Тюменский дом печати; 2020; 139 с.
[Aptekar I. A. Principles and methods of osteopathy. Part 1. Biomechanical method: Textbook. Tyumen: Tyumen House of Printing; 2020; 139 p. (in russ.)].
10. Мохов Д. Е., Аптекар И. А., Белаш В. О., Литвинов И. А., Могельницкий А. С., Потехина Ю. П., Тарасов Н. А., Тарасова В. В., Трегубова Е. С., Устинов А. В. Основы остеопатии: Учебник для ординаторов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020; 400 с.
[Mokhov D. E., Aptekar I. A., Belash V. O., Litvinov I. A., Mogelnitsky A. S., Potekhina Yu. P., Tarasov N. A., Tarasova V. V., Tregubova E. S., Ustinov A. V. The basics of osteopathy: A textbook for residents. M.: GEOTAR-Media; 2020; 400 p. (in russ.)].

Сведения об авторах:

Игорь Александрович Аптекар, доцент, канд. мед. наук, директор Тюменского института мануальной медицины; директор Тюменского института остеопатической медицины, врач-остеопат, невролог, врач мануальной терапии
eLibrary SPIN: 5829-8121
ORCID ID: 0009-0000-3612-402X

Information about authors:

Igor A. Aptekar, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, General Manager of Tyumen Institute of Manual Medicine; General Manager of Tyumen Institute of Osteopathic Medicine, osteopathic physician, neurologist, manual therapist
eLibrary SPIN: 5829-8121
ORCID ID: 0009-0000-3612-402X

Елена Геннадьевна Костоломова, канд. биол. наук,
доцент кафедры микробиологии Института
фармации Тюменского государственного
медицинского университета
eLibrary SPIN: 7836-4850
ORCID ID: 0000-0002-0237-5522
Scopus Author ID: 44061604000

Юрий Геннадьевич Суховей, докт. мед. наук,
профессор, директор Тюменского филиала
Научно-исследовательского института
фундаментальной и клинической иммунологии
Library SPIN: 1164-4164

Владислав Игоревич Аптекар,
аспирант кафедры анатомии человека,
топографической анатомии и оперативной хирургии
с курсом остеопатии Института фундаментальной
медицины Тюменского государственного
медицинского университета; Тюменский институт
мануальной медицины, врач-остеопат
ORCID ID: 0009-0001-9992-1162

Елена Витальевна Абрамова, канд. мед. наук,
доцент, доцент кафедры детских болезней
и поликлинической педиатрии Института
материнства и детства Тюменского
государственного медицинского университета;
заведующий отделением детской остеопатии
Тюменского института мануальной медицины,
педиатр, врач-остеопат
ORCID ID: 0009-0009-3630-1810

Elena G. Kostolomova, Cand. Sci. (Biol.),
Associate Professor of the Department
of Microbiology, Institute of Pharmacy,
Tyumen State Medical University
eLibrary SPIN: 7836-4850
ORCID ID: 0000-0002-0237-5522
Scopus Author ID: 44061604000

Yuri G. Sukhovey, Dr. Sci. (Med.),
Professor, Director of the Tyumen branch
of the Research Institute of Fundamental
and Clinical Immunology
eLibrary SPIN: 1164-4164

Vladislav I. Aptekar,
postgraduate student of the Department
of Human Anatomy, Topographic Anatomy
and Operative Surgery with a Course of Osteopathy,
Institute of Fundamental Medicine, Tyumen State
Medical University; Tyumen Institute of Manual
Medicine, osteopathic physician
ORCID ID: 0009-0001-9992-1162

Elena V. Abramova, Cand. Sci. (Med.),
Associate Professor of the Department
of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics,
Institute of Motherhood and Childhood,
Tyumen State Medical University;
the Head of the Osteopathic Children's
Tyumen Institute of Manual Medicine,
osteopathic physician, pediatrician
ORCID ID: 0009-0009-3630-1810