

Взаимосвязь изменений межклеточного матрикса и морфометрических параметров респираторного отдела легких при операциях с искусственным кровообращением

Е.А. Геренг¹, И.В. Мильто¹, О.Н. Серебрякова¹, А.Н. Дзюман¹, М.А. Бянкина¹,
Н.О. Каменщиков², И.В. Кравченко², Ю.К. Подоксеннов², Б.Н. Козлов²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² НИИ кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского
центра РАН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Резюме

Цель исследования – установить взаимосвязи морфологических параметров межклеточного матрикса и респираторного отдела легких при моделировании кардиохирургических операций с искусственным кровообращением в эксперименте. **Материал и методы.** Самцам овцы домашней ($n = 6$) проведена процедура искусственного кровообращения длительностью 1,5 ч. На этапе предоперационной подготовки, а также в послеоперационном периоде животные находились на искусственной вентиляции легких. Через 60 минут после восстановления естественного кровообращения отбирали фрагменты легкого для гистологического исследования. На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по ван Гизону, с помощью компьютерной морфометрии оценивали тканевые параметры респираторного отдела легких – средний линейный перехват воздушных пространств ацинусов (MLI) и объемную плотность межальвеолярных перегородок ($V_{v_{sep}}$), а также удельный объем коллагеновых волокон межклеточного матрикса. Содержание в легких матриксных металлопротеиназ-2 (ММП-2) и -9 (ММП-9) оценивали методом иммуногистохимии. Оценку взаимосвязей между исследуемыми параметрами проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. **Результаты.** В легких овец после процедуры искусственного кровообращения отмечали гистологические признаки эмфизематозного расширения ацинусов и деструкции коллагеновых волокон межальвеолярных перегородок, положительную иммуногистохимическую реакцию на ММП-2 и ММП-9. Выявлены статистически значимые корреляции между интенсивностью иммунного окрашивания на матриксные металлопротеиназы и удельным объемом коллагеновых волокон ($r_s = -0,706$, $p = 0,0152$ для ММП-2 и $r_s = -0,779$, $p = 0,0047$ для ММП-9), а также структурными параметрами респираторного отдела ($r_s = 0,752$, $p = 0,0076$ для MLI и ММП-2, $r_s = 0,861$, $p = 0,0007$ для MLI и ММП-9, $r_s = -0,738$, $p = 0,0095$ для $V_{v_{sep}}$ и ММП-2, $r_s = -0,843$, $p = 0,0011$ для $V_{v_{sep}}$ и ММП-9). Между $V_{v_{sep}}$ и удельным объемом коллагеновых волокон также обнаружена статистически значимая взаимосвязь ($r_s = 0,709$, $p = 0,0146$). **Заключение.** Разрушение коллагеновых волокон интерстиция легких под действием матриксных металлопротеиназ связано с развитием эмфизематозного расширения легочных ацинусов при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, коллагеновые волокна, эмфизематозное расширение ацинусов, ишемически-реперфузионное повреждение, постперфузионный легочный синдром.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнялась в рамках финансирования лаборатории за 2024 год (приказ № 76 от 08.02.24), а также в составе государственного задания по фундаментальным научным исследованиям (тема № 122123000017-3).

Благодарности. Исследование инициировано и проводилось в лаборатории фундаментальных и прикладных морфологических исследований на кафедре морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета, а также в НИИ кардиологии Томского национального исследовательского центра.

Автор для переписки. Геренг Е.А., e-mail: e-gereng@mail.ru

Для цитирования. Геренг Е.А., Мильто И.В., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Бянкина М.А., Каменщиков Н.О., Кравченко И.В., Подоксеннов Ю.К., Козлов Б.Н. Взаимосвязь изменений межклеточного

матрикса и морфометрических параметров респираторного отдела легких при операциях с искусственным кровообращением. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):55–62. doi: 10.18699/SSMJ20260206

Relationship between changes in the intercellular matrix and morphometric parameters of the respiratory section of the lungs during operations with artificial circulation

E.A. Gereng¹, I.V. Milto¹, O.N. Serebryakova¹, A.N. Dzyuman¹, M.A. Byankina¹, N.O. Kamenshchikov², I.V. Kravchenko², Yu.K. Podoksenov², B.N. Kozlov²

¹ Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moskovsky path, 2

² Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634012, Tomsk, Kievskaya st., 111a

Abstract

Aim of the study was to establish the interrelations of morphological parameters of the intercellular matrix and the respiratory part of the lungs in the modeling of cardiac surgery with artificial circulation in the experiment. **Material and methods.** Male domestic sheep ($n = 6$) underwent a 1.5-hour artificial circulation procedure. During the preoperative preparation phase and the post-operative period, the animals were on artificial lung ventilation. 60 minutes after the restoration of natural circulation, lung fragments were collected for histological examination. On sections stained with hematoxylin and eosin, as well as by van Gieson, the tissue parameters of the respiratory part of the lungs were evaluated using computer morphometry: the average linear intercept of the air spaces of the acini (MLI) and the volumetric density of the interalveolar septa ($V_{v_{sep}}$), as well as the specific volume of collagen fibers of the intercellular matrix. The content of matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) and -9 (MMP-9) in the lungs was assessed using immunohistochemistry. The relationships between the studied parameters were evaluated using the Spearman rank correlation coefficient. **Results.** In the lungs of sheep after the procedure of artificial circulation, histological signs of emphysematous expansion of acini and destruction of collagen fibers of interalveolar septa were noted, positive immunohistochemical reaction to MMP-2 and MMP-9. Statistically significant correlations were found between the intensity of immune staining for matrix metalloproteinases and the specific volume of collagen fibers ($r_s = -0,706, p = 0,0152$ for MMP-2 and $r_s = -0,779, p = 0,0047$ for MMP-9), as well as the structural parameters of the respiratory department ($r_s = 0,752, p = 0,0076$ for MLI и MMP-2, $r_s = 0,861, p = 0,0007$ for MLI и MMP-9, $r_s = -0,738, p = 0,0095$ for $V_{v_{sep}}$ и MMP-2, $r_s = -0,843, p = 0,0011$ for $V_{v_{sep}}$ и MMP-9). Statistically significant relationship also has been revealed between $V_{v_{sep}}$ and the specific volume of collagen fibers ($r_s = 0,709, p = 0,0146$). **Conclusions.** Destruction of the collagen fibers of the lung interstitium under the action of matrix metalloproteinases is associated with the development of emphysematous expansion of the pulmonary acini in cardiac surgery with artificial circulation.

Key words: matrix metalloproteinases, collagen fibers, emphysematous expansion of acini, ischemic-reperfusion injury, post-perfusion pulmonary syndrome.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the laboratory funding for 2024 (order No. 76 of 08.02.24), as well as as part of the state assignment for fundamental scientific research (topic No. 122123000017-3).

Acknowledgments. The study was initiated and conducted in the Laboratory of Fundamental and Applied Morphological Research at the Department of Morphology and General Pathology of the Siberian State Medical University, as well as at the Cardiology Research Institute of the Tomsk National Medical Research Center.

Correspondence author. Gereng E.A., e-mail: e-gereng@mail.ru

Citation. Gereng E.A., Milto I.V., Serebryakova O.N., Dzyuman A.N., Byankina M.A., Kamenshchikov N.O., Kravchenko I.V., Podoksenov Yu.K., Kozlov B.N. Relationship between changes in the intercellular matrix and morphometric parameters of the respiratory section of the lungs during operations with artificial circulation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(2):55–62. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260206

Введение

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) легких возникает вследствие первично развивающейся ишемии органа с последующим восстановлением кровотока (реперфузии). Проблема ИРП наиболее актуальна в кардиохирургии, где она принимает форму постреперфузионного легочного синдрома. К морфологическим признакам этого синдрома относят интерстициальный отек легких, изменения легочной микроциркуляции, скопление в легких полиморфно-клеточных инфильтратов. Клеточные и молекулярные нарушения, возникающие в легких, приводят к функциональным расстройствам, обуславливая снижение легочного комплаенса и нарушение газообмена. В наиболее распространенных схемах подключения аппарат искусственного кровообращения (ИК) осуществляет полную функциональную и анатомическую замену малого круга кровообращения [1, 2]. Парадоксально, но восстановление кровотока приводит к негативным последствиям, многократно превышающим исходное ишемическое повреждение [3, 4].

Важнейшими модуляторами трансэндотелиальной миграции и инфильтрации тканей лейкоцитами являются матриксные металлопротеиназы (ММП), однако их влияние на изменения межклеточного матрикса при ИРП остается малоизученным. В связи с этим актуальным представляется исследование изменений, происходящих при ишемии-реперфузии в легочном интерстиции, а также оценка того, как эти изменения отражаются на структурно-функциональных нарушениях легких. Цель исследования – оценить взаимосвязь изменений межклеточного матрикса и параметров респираторного отдела легких при моделировании кардиохирургических операций с искусственным кровообращением в эксперименте.

Материал и методы

Шести самцам овцы домашней (*Ovis aries*) массой 30–34 кг проведена процедура ИК и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по методике, аналогичной принятой в клинике для кардиохирургических пациентов. Исследование выполнено в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, протокол № 230 от 28.06.2022.

Перед началом эксперимента животных наркотизировали масочной ингаляцией севофлурана. В дальнейшем выполняли прямую ларингоскопию с последующей оротрахеальной интубацией и подключением животного к аппарату ИВЛ Puritan Bennett 760 (Medtronic, США). Хирургический доступ обеспечивали торакотомией в 4–5 правом межреберье. Аппарат ИК подключали к кровеносной системе экспериментального животного по схеме «аорта – верхняя полая вена – нижняя полая вена». ИК длилось 90 мин, через 60 мин после отлучения от аппарата ИВЛ забирали гистологический материал и выводили животных из эксперимента (на фоне хирургической стадии наркоза).

Материалом для гистологического исследования служили фрагменты краниальной, средней и каудальной долей правого легкого, которые фиксировали 24 ч в 10%-м растворе формалина на фосфатном буфере, pH 7,4, промывали в проточной воде, обезжировали в растворе «Изопреп» и заливали в парафиновую смесь «Гистомикс». Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–5 мкм. Для обзорной гистологической оценки состояния легких, а также морфометрического исследования тканевых параметров респираторного отдела срезы окрашивали гематоксилином Джилла и эозином («Биовитрум»). Выявление коллагеновых волокон, оценку их состояния и количества производили с помощью окрашивания по ван Гизону («Биовитрум»). На парафиновых срезах толщиной 4 мкм выполняли иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных мышинных антител к ММП-2 и ММП-9 (Thermo Fisher Scientific, США). Ядра докрашивали гематоксилином («ПраймБиоМед») [5].

Микроскопию выполняли с помощью светового микроскопа Axioskop 40 (Carl Zeiss, ФРГ). Количественную оценку тканевых параметров и результатов иммуногистохимической реакции проводили в программе Fiji (ImageJ) (NIH, США). Структуру респираторных отделов легких исследовали на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, с помощью определения среднего линейного перехвата воздушных пространств (mean linear intercept, MLI) и объемной плотности межальвеолярных перегородок (Vvsep). На фотографиях срезов, окрашенных по ван Гизону, определяли удельный объем коллагеновых волокон межклеточного матрикса с помощью инструмента Colour Threshold. Интенсивность иммуногистохимической реакции на матриксные металлопротеиназы определяли в ImageJ с помощью команды Colour Deconvolution по относительной площади иммунопозитивных участков (ММП-2)

и количеству положительно окрашенных клеток в воспалительном инфильтрате (MMP-9), результаты измерений преобразовывали в баллы [6].

Статистическую обработку проводили в пакете программ Statistica 12 (StatSoft, США). Взаимосвязь исследуемых признаков попарно оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости коэффициента корреляции принимали равным $p < 0,05$.

Результаты

При морфологическом исследовании на гистологических препаратах животных наблюдались

участки ателектазов, характеризующиеся интерстициальным отеком, полнокровием сосудов и воспалительной инфильтрацией межальвеолярных перегородок, которые способствуют сдавлению альвеол. Другие участки ацинуса, напротив, эмфизематозно расширены. Многие альвеолы имели деформированный просвет и перерастянутые стенки с множественными разрывами (рис. 1, б). Морфометрические параметры респираторного отдела (V_{vsep} и MLI) демонстрировали выраженную отрицательную взаимосвязь ($r_s = -0,891$, $p = 0,0002$). Изменения этих показателей указывали на обнаруженные нами эмфизематозные изменения с противоположных сторон. Уменьшение V_{vsep} свидетельствует об их истончении и разры-

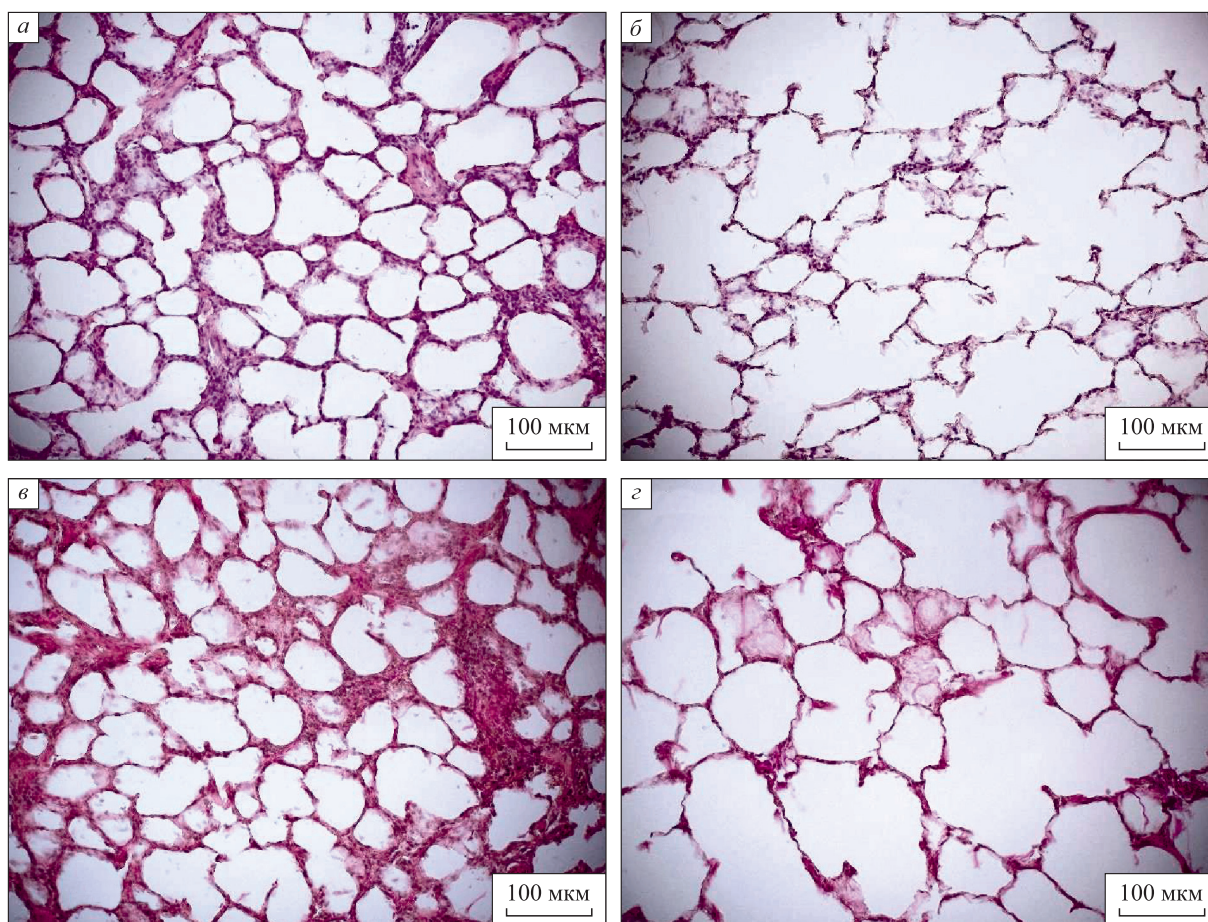


Рис. 1. Состояние респираторного отдела легких овец после 1,5-часовой процедуры ИК и последующей 60-минутной реперфузии. Увеличение $\times 200$. Окрашивание гематоксилином и эозином (а, б), по ван Гизону (в, з). Нормальная толщина межальвеолярных перегородок (а); эмфизематозное расширение ацинусов (б); удовлетворительное качество коллагеновых волокон в межальвеолярных перегородках (в); истончение и разрывы коллагеновых волокон межальвеолярных перегородок (з)

Fig. 1. The condition of the respiratory zone of sheep lungs after a 1.5-hour artificial circulation followed by a 60-minute reperfusion. Magnification $\times 200$. Hematoxylin and eosin staining (а, б), van Gieson staining (в, з). Normal thickness of the interalveolar septa (а); emphysematous enlargement of the acinuses (б); satisfactory quality of collagen fibers in the interalveolar septa (в); thinning and tearing of collagen fibers of the interalveolar septa (з)

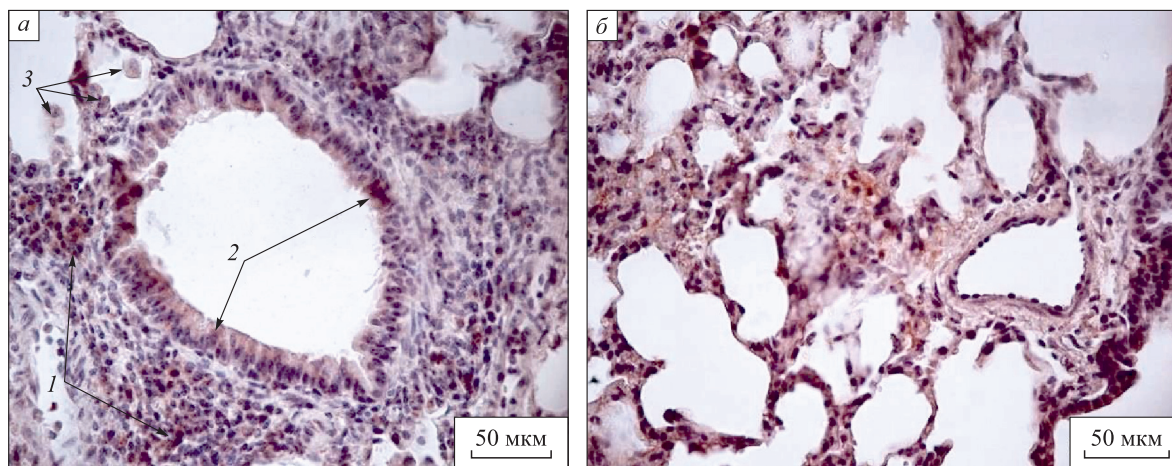


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция на MMP-9 (а) и MMP-2 (б) в гистологических препаратах респираторного отдела легких овец после 1,5-часовой процедуры ИК и последующей 60-минутной реперфузии. Увеличение $\times 400$. а – положительное окрашивание в цитоплазме клеток лимфогистиоцитарного инфильтрата (1), эпителиоцитов бронхов (2), слабо положительная реакция в цитоплазме альвеолярных макрофагов (3); б – диффузное положительное окрашивание в интерстициальной и периваскулярной строме

Fig. 2. Immunohistochemical reaction to MMP-9 (a) and MMP-2 (б) in histological preparations of the respiratory section of the sheep's lungs after a 1.5-hour artificial circulation and subsequent 60-minute reperfusion. Magnification $\times 400$. а – positive staining in the cytoplasm of lymphohistiocytic infiltrate cells (1), bronchial epithelial cells (2), weakly positive staining in the cytoplasm of alveolar macrophages (3); б – diffuse positive staining in the interstitial and perivascular stroma

вах, увеличение MLI, в свою очередь, говорит о расширении воздушных пространств.

На срезах с более однородной структурой легочной паренхимы, где стенки альвеол формировали нормальную толщину (рис. 1, а), волокна коллагена в межалвеолярных перегородках и стенках респираторных бронхиол отличались лучшим качеством: были ярко окрашены, с четкими контурами и плотно прилегали друг к другу (рис. 1, в). Напротив, на срезах, демонстрирующих ярко выраженные эмфизематозные изменения, коллагеновые волокна в этих структурах были значительно истончены, имели бледно-розовое окрашивание и нечеткие контуры. Множественные разрывы коллагеновых волокон создавали «эффект бахромы» на стенках альвеол за счет выступающих в просвет свободных концов волокнистых фрагментов (рис. 1, з). Vv_{sep} и удельный объем коллагеновых волокон находились в тесной положительной взаимосвязи ($r_s = 0,709, p = 0,0146$).

Все исследуемые срезы демонстрировали положительную реакцию на MMP-2 и MMP-9. MMP-9 имела цитоплазматическую локализацию, мы выявляли положительное окрашивание в клетках воспалительного инфильтрата и в альвеолярных макрофагах и менее выраженную пози-

тивную реакцию в эпителии бронхов (рис. 2, а). MMP-2-положительные участки были равномерно распределены в интерстициальной строме и образовывали ярко выраженные скопления вокруг кровеносных сосудов (рис. 2, б). Интенсивность иммунного окрашивания на MMP-9 в большинстве срезов оценивалась 2–3 баллами и была выше, чем интенсивность реакции на MMP-2 (1 балл). При этом содержание металлопротеиназ в отдельных срезах изменялось однонаправленно ($r_s = 0,813, p = 0,0024$).

Результаты корреляционного анализа также подтверждали коллагенолитическую активность металлопротеиназ. Выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между удельным объемом коллагеновых волокон и интенсивностью иммуногистохимической реакции на MMP-2 ($r_s = -0,706, p = 0,0152$) и MMP-9 ($r_s = -0,779, p = 0,0047$), а также между содержанием обеих металлопротеиназ и структурными параметрами легочной паренхимы: в случае MLI эта связь закономерно оказалась положительной ($r_s = 0,752, p = 0,0076$ для MMP-2 и $r_s = 0,861, p = 0,0007$ для MMP-9), а для Vv_{sep} – отрицательной ($r_s = -0,738, p = 0,0095$ для MMP-2 и $r_s = -0,843, p = 0,0011$ для MMP-9).

Обсуждение

Ишемия и последующая реперфузия создают условия, способствующие деструкции матрикса. Мигрирующие в легкие лейкоциты продуцируют протеолитические ферменты (ММР, эластаза нейтрофилов), расщепляющие структурные белки интерстиция [7]. ИК способствует как увеличению синтеза ММР, так и их активации. Массивный выброс провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), кислородных радикалов стимулирует экспрессию металлопротеиназ, которые вовлекаются в протеазный каскад воспаления [8–10]. Важно отметить, что в условиях воспаления нарушается баланс между ММР и их ингибиторами. Протеолитическая активность металлопротеиназ становится неконтролируемой, разрушаются как базальные мембраны, так и интерстициальный матрикс легких [11].

Результаты нашего исследования подтверждают участие ММР-2 и ММР-9 в патогенезе постперфузионного легочного синдрома. Интенсивная иммуногистохимическая реакция свидетельствует об их высоком содержании в легких после процедуры ИК, а выраженная отрицательная корреляция с объемом коллагеновых волокон – о высокой активности. Описанную нами положительную взаимосвязь между содержанием ММР-2 и ММР-9, вероятно, можно объяснить целым рядом «иных» причин – например, тем, что синтез обеих металлопротеиназ индуцируется одними и теми же цитокинами.

Настоящее исследование свидетельствует, что главный источник ММР-9 в легких при ИРП – это мигрирующие лейкоциты. ММР-2 же чаще всего попадает в легкие через проницаемую сосудистую стенку в результате экстравазации из плазмы. Повышенная проницаемость сосудистых стенок важна для миграции лейкоцитов и частично вызвана этим процессом. Следовательно, выявленное нами повышение содержания ММР-9 и ММР-2 в легких является результатом неразрывно связанных механизмов [12]. Итак, однонаправленные изменения концентрации металлопротеиназ в разных срезах указывают на общие механизмы ее увеличения. Общие связи с другими параметрами показывают согласованность активности ММР-2 и ММР-9 в остром периоде ИРП легких.

В рамках настоящего исследования получены данные, указывающие на взаимосвязь между ММР-опосредованным лизисом коллагена и наблюдаемыми при ИРП эмфизематозными изменениями. Наиболее комплексной является выявленная нами отрицательная зависимость между интенсивностью иммуногистохимической реак-

ции на ММР-2 и ММР-9 и структурными параметрами легочной паренхимы, которая учитывает большое количество факторов. Помимо уже описанной деструкции коллагена, металлопротеиназы осуществляют лизис эластических волокон. Изменение молекулярной организации эластина приводит к снижению пластичности и растяжимости альвеолярных стенок [13]. Изменения в межклеточном матриксе неизбежно приводят к нарушениям морфологии и функции легочной паренхимы. Деградация соединительнотканых волокон стенок альвеол становится причиной эмфизематозного изменения легких. Исследования, включая наше, показывают, что ММР играют важную роль в развитии постперфузионного легочного синдрома. Показано, что их протеолитическая активность значительно влияет на прогрессирование эмфиземы [14, 15].

Воспаление также является важным фактором в патогенезе эмфиземы и ИРП. Однако если при классической эмфиземе речь идет о длительном, хроническом воспалении, то при ИРП воспаление острое и чрезвычайно интенсивное. Важнейшим фактором кардиохирургического вмешательства, который может объяснить столь стремительное развитие эмфизематозных изменений (в нашем эксперименте время от индукции ишемии до взятия гистологического материала составило 2,5 ч), мы считаем применение ИВЛ. Аппарат ИВЛ обеспечивает принудительный вдох, создавая положительное давление подаваемой газовой смеси. Многократно повторяющиеся в течение ИВЛ циклы расширения-спадения альвеол приводят к повреждению их стенок по механизму shear-stress [1, 2, 4, 9, 15].

Заключение

Воспаление, интерстициальный отек, процессы свободнорадикального окисления и, не в последнюю очередь, протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ создают располагающий фон для механической травматизации альвеол избыточным давлением в ходе использования аппарата ИВЛ. Повреждающее действие ИК и ИВЛ значительно накладываются и усиливают друг друга, приводя к нарушениям морфологии респираторных отделов легких.

Список литературы / References

1. Куликов О.А., Балашов В.П., Агеев В.П., Семенова Е.В., Шляпкина В.И., Замышляев П.С., Ломачкина М.С., Летин А.В. Морфология легких при экспериментальном остром повреждении и его фармакокоррекции. *Морфол. ведомости*. 2020;28(2):64–73. doi: 10.20340/mv-mn.2020.28(2):64–73

- Kulikov O.A., Balashov V.P., Ageev V.P., Semenova E.V., Shlyapkina V.I., Zamyshlyayev P.S., Lomachkina M.S., Letin A.B. The morphology of the lungs at the experimental acute injury damage and its pharmacocorrection. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter*. 2020;28(2):64–73. [In Russian]. doi: 10.20340/mv-mn.2020.28(2):64–73
2. Сабиров Р.Ш., Мавляян-Ходжаев Р.Н., Акалаев Д.М., Атаханов Ш.Э., Расстальная А.Л., Хайдарова С.Л., Парпибаев Ф.О., Султанов Х.Д. ИВЛ-индуцированные повреждения легких (экспериментальное исследование). *Общ. реаниматол.* 2014;10(6):24–31. doi: 10.15360/1813-9779-2014-6-24-31
- Sabirov R.Sh., Mavlyan-Khodjaev R.N., Akalaev D.M., Atakhanov Sh.E., Rasstalnaya A.L., Khaydarova S.L., Parpibaev F.O., Sultanov Kh.D. Ventilator lung injuries (experimental research). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014;10(6):24–31. [In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2014-6-24-31
3. Кириллов А.Г., Яворовский М.А., Выжигина Р.Н., Комаров П.В., Ногтев П.С., Багдасаров Е.Ю., Халикова Д.А., Яворовская И.И. Респираторная тактика во время искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2021;(2):40–47. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47
- Kirillov A.G., Yavorovsky M.A., Vyzhigina R.N., Komarov P.V., Nogtev P.S., Bagdasarov E.Yu., Khalikova D.A., Yavorovskaya I.I. Respiratory tactics during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Vestnik anesteziologii of reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021; 2(18): 40–47. [In Russian]. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47
4. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы и их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2016;2(6):11–22. doi: 10.14427/jipai.2016.2.11
- Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016;2(6):11–22. [In Russian]. doi:10.14427/jipai.2016.2.11
- 5 Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 382 с.
- Avtandilov G.G. Medical Morphometry. Moscow: Meditsina, 1990. 382 p. [In Russian].
6. Zhou P.C., Song N.C., Zheng Z.K., Li Y.Q., Li J.S. MMP2 and MMP9 contribute to lung ischemia-reperfusion injury via promoting pyroptosis in mice. *BMC Pulm. Med.* 2022;22(1):230. doi: 10.1186/s12890-022-02018-7
7. Wang Y., Jiao L., Qiang C., Chen C., Shen Z., Ding F., Lv L., Zhu T., Lu Y., Cui X. The role of matrix metalloproteinase 9 in fibrosis diseases and its molecular mechanisms. *Biomed. Pharmacother.* 2024;171:116116. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116116
8. Ta H.Q., Kuppusamy M.L., Sonkusare S.K., Roesser M.E., Laubach V.E. The endothelium: gatekeeper to lung ischemia-reperfusion injury. *Respir. Res.* 2024;25(1):172. doi: 10.1186/s12931-024-02776-4
9. Inoue R., Yasuma T., Fridman D'Alessandro V., Toda M., Ito T., Tomaru A., D'Alessandro-Gabazza C.N., Tsuruga T., Okano T., Takeshita A., Nishihama K., Fujimoto H., Kobayashi T., Gabazza E.C. Amelioration of pulmonary fibrosis by matrix metalloproteinase-2 overexpression. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(7):66–95. doi: 10.3390/ijms24076695
10. Qu L.-C., Jiao Y., Jiang Z.-J., Song Z.-P., Kang L., Peng Q.-H. Expression pattern of matrix metalloproteinase 9 in ischemia-reperfusion-induced acute lung injuries. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2018;11(11):12048–12058.
11. Smigiel K.S., Parks W.C. Matrix metalloproteinases and leukocyte activation. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017;147:167–195. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.01.003
12. Gharib S.A., Manicone W.C., Parks A.M. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol.* 2018;73:34–51. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.018
13. Wells J.M., Gaggar A., Blalock J.E. MMP generated matrikines. *Matrix Biol.* 2015;44–46:122–129. doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.016
14. Baidoo N., Crawley E., Knowles C.H., Sanger G.J., Belai A. Total collagen content and distribution is increased in human colon during advancing age. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0269689. doi: 10.1371/journal.pone.0269689
15. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuna J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739

Сведения об авторах:

Геренг Елена Андреевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7226-0328, e-mail: e-gereng@mail.ru
Мильто Иван Васильевич, д.б.н., ORCID: 0000-0002-9764-4392, e-mail: milto_bio@mail.ru
Серебрякова Ольга Николаевна, ORCID: 0000-0002-2924-0724, e-mail: oserebryakovan@gmail.com
Дзюман Анна Николаевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0795-0987, e-mail: dzyman@mail.ru
Бянкина Мария Александровна, ORCID: 0009-0005-4632-7396, e-mail: byankina_masha@mail.ru
Каменщиков Николай Олегович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4289-4439, e-mail: Nikolajkamenof@mail.ru
Кравченко Игорь Валерьевич, ORCID: 0000-0003-0841-4673, e-mail: kravchenko27.10.94@gmail.com
Подоксенов Юрий Кириллович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8939-2340, e-mail: uk@cardio-tomsk.ru
Козлов Борис Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0217-7737, e-mail: bnkozlov@yandex.ru

Information about the authors:

Elena A. Gereng, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7226-0328, e-mail: e-gereng@mail.ru
Ivan V. Milto, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9764-4392, e-mail: milto_bio@mail.ru
Olga N. Serebryakova, ORCID: 0000-0002-2924-0724, e-mail: oserebryakovan@gmail.com
Anna N. Dzyuman, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0795-0987, e-mail: dzyman@mail.ru
Maria A. Byankina, ORCID: 0009-0005-4632-7396, e-mail: byankina_masha@mail.ru
Nikolay O. Kamenshchikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4289-4439,
e-mail: Nikolajkamenof@mail.ru
Igor V. Kravchenko, ORCID: 0000-0003-0841-4673, e-mail: kravchenko27.10.94@gmail.com
Yuri K. Podoksenov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8939-2340,
e-mail: uk@cardio-tomsk.ru
Boris N. Kozlov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0217-7737, e-mail: bnkozlov@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.07.2025
Принята к публикации 06.02.2026

Received 15.07.2025
Accepted 06.02.2026