

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-198-204

Стромальный клеточный фактор роста: патоморфологический и клинический потенциал

О.В. Прохорова¹, А.А. Олина², Г.Х. Толибова², Т.Г. Траль²¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия²ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Хемотаксические цитокины представляют собой семейство сигнальных белков, секретируемых различными тканями организма человека. В основе их функционирования лежит способность индуцировать направленный хемотаксис в близлежащих чувствительных клетках. В обзоре рассмотрены современные научные публикации, посвященные одному из наиболее значимых гомеостатических цитокинов — стромальному фактору роста-1 (SDF-1). Продемонстрирована ведущая патогенетическая роль данного фактора в таких патологических процессах, как токсические, ишемические и некротические повреждения тканей, канцерогенез, включая механизмы инвазии и метастазирования. Показано, что SDF-1 действует как мощный индуктор ангиогенеза, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток в органах репродуктивной системы. Данный хемокин является одним из факторов-кандидатов, которые участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки эндометрия человека, т. е. реализации эпителиально-стромального взаимодействия тканевых элементов слизистой полости матки. Четкое понимание регуляторных механизмов передачи сигналов, опосредованных SDF-1 в процессе функционирования трофобласта и ангиогенезе плаценты, может помочь в разработке новых терапевтических подходов при заболеваниях, ассоциированных с беременностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стромальный фактор роста, хемокины, цитокины, патогенез, беременность, гомеостаз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Прохорова О.В., Олина А.А., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Стромальный клеточный фактор роста: патоморфологический и клинический потенциал. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):198–204. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-198-204.

Stromal cell-derived factor: pathological and clinical potentialities

O.V. Prokhorova¹, A.A. Olina², G.Kh. Tolibova², T.G. Tral'²¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation²D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology & Reproduction, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Chemotactic cytokines are a family of signaling proteins secreted by various human tissues. Their functioning is based on the ability to induce directed chemotaxis in nearby susceptible cells. This paper reviews recent published data on one of the most important homeostatic cytokines, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1). The leading role of this factor in the pathogenesis of various conditions, i.e., toxic, ischemic, and necrotic tissue damage, carcinogenesis (including the mechanisms of invasion and metastasis) is demonstrated. SDF-1 acts as a powerful inductor of angiogenesis and stimulates the proliferation of endothelial cells in reproductive organs. This chemokine is one of the candidate factors involved in the regulation of proliferation and differentiation of human endometrium, i.e., the implementation of epithelial-stromal interaction of tissue elements in uterine mucosa. Clear understanding of the regulatory mechanisms of SDF-1-mediated signaling during trophoblast functioning and placental angiogenesis may help develop novel therapeutic approaches to pregnancy-related disorders.

KEYWORDS: stromal cell-derived factor, chemokines, cytokines, pathogenesis, pregnancy, homeostasis.

FOR CITATION: Prokhorova O.V., Olina A.A., Tolibova G.Kh., Tral' T.G. Stromal cell-derived factor: pathological and clinical potentialities. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):198–204. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-198-204.

ВВЕДЕНИЕ

Хемотаксические цитокины, или хемокины, представляют собой большую группу низкомолекулярных белков массой от 8 до 12 кДа, которые способствуют миграции и адгезии популяций клеток-мишеней, вызывая их адресную активацию и дифференцировку. Известно, что в человеческом организме около 50 хемокинов взаимодействуют с 19 видами рецепторов. Хемокины выполняют свои биологические функции, активируя семейство рецепторов, связанных с белком G20 (GPCR), которые позволяют клет-

кам мигрировать в ответ на градиент концентрации хемокинов [1]. Большинство известных хемокинов связываются с несколькими рецепторами, при этом один и тот же рецептор может взаимодействовать с несколькими хемокинами.

Функционально хемокины можно разделить на воспалительные и гомеостатические (или базальные) в зависимости от их индуцируемой или конститутивной продукции соответственно. Выработка воспалительных хемокинов индуцируется при воспалении для привлечения клеток-мишеней, несущих свой родственный рецептор

к участкам повреждения. Так, например, в патогенезе заболеваний печени воспалительные хемокины играют значимую роль, обеспечивая регулирование иммунных реакций при травме гепатоцитов и контролируя прогрессирование фиброза печеночной ткани [2]. Гомеостатические хемокины экспрессируются в определенных тканях и клетках и участвуют в органогенезе, развитии и миграции стволовых клеток, способствуя таким физиологическим процессам, как эмбриогенез, кроветворение и ангиогенез [1].

СТРОМАЛЬНЫЙ КЛЕТОЧНЫЙ ФАКТОР: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РОЛИ

Одним из наиболее значимых гомеостатических хемокинов является C-X-C motif chemokine 12 (CXCL12), первоначально обнаруженный как фактор стимулирования роста пре-В-клеток (PBGF). Вскоре после этого было выяснено, что PBGF конститутивно экспрессировался стромальными клетками костного мозга, поэтому он был назван производным от стромальных клеток фактором-1 (SDF-1). Данный хемокин представляет собой белок, который у человека кодируется геном *CXCL12* 10-й хромосомы и продуцируется в двух формах: SDF-1 α /CXCL12a и SDF-1 β /CXCL12b. Его N-конец необходим для взаимодействия и активации хемокиновых рецепторов, которые характеризуются семью трансмембранными доменами, связанными с G-белками [3].

Будучи специфическим цитокином-хемоаттрактантом и одним из основных регуляторов клеточного транспорта и адгезии, CXCL12 связывается главным образом со специфическим рецептором CXCR4 (CXCR4, CD184) — молекулой, состоящей из 352 аминокислот, и широко представленным в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, моноцитах [4]. Было выяснено, что рецептор CXCR4 ответственен за специфическое взаимодействие и интеграцию с SDF-1, с последующей активацией различных сигнальных путей, приводящих к секреции различных функциональных биомолекул, таких как матричные металлопротеиназы, оксид азота и фактор роста эндотелия сосудов. Связывание CXCL12 с CXCR4 индуцирует внутриклеточную передачу сигналов через несколько дивергентных путей, инициируя сигналы, связанные с хемотаксисом, выживанием и пролиферацией клеток, увеличением концентрации внутриклеточного кальция и транскрипцией генов. Ось CXCL12/CXCR4 участвует в ряде физиологических, биохимических и патологических процессов, таких как рост клеток и модуляция клеточного цикла, воспалительные реакции, инвазия опухолевых клеток, регуляция деятельности центральной нервной и сердечно-сосудистой систем [4–6]. В дополнение к этому хемотаксическая активность SDF-1 меняется в зависимости от концентрации других хемокинов. Синергия хемокинов представляет собой интересное явление кооперативности белков и возникает, когда стимулирующее действие двух хемокинов на один и тот же тип клеток выше, чем стимулирующее действие каждого лиганда в отдельности. Например, SDF-1, который является слабым хемоаттрактантом нейтрофилов, взаимодействует с мощным рекрутирующим нейтрофил белком CXCL8 для увеличения миграции данного вида клеток в очаг воспаления [1].

SDF-1 является одним из знаковых хемокинов в гомеостазе и поэтому непрерывно продуцируется различными типами клеток. Многочисленные исследования с использованием лабораторных животных позволили выяснить, что

данный хемокин экспрессируется во многих тканях организма мышей, включая мозг, тимус, сердце, скелетные мышцы, кожу, легкие, печень, почки, селезенку и костный мозг [7]. В организме человека этот хемокин также экспрессируется во многих органах и тканях, преимущественно различными иммунными клетками, эндотелиоцитами и стволовыми клетками. Секретция SDF-1 связана с повреждением тканей — инфарктом сердца, ишемией конечностей, токсическим повреждением печени, чрезмерным кровотечением, общим облучением тела и состоянием, развивающимся после химиотерапии. Эндотелиальные клетки-предшественники также экспрессируют и секретируют SDF-1. Кроме того, такие состояния, как гипоксия и замедление роста и размножения клеток, способны индуцировать повышенную экспрессию SDF-1. Например, увеличение производства SDF-1 необходимо для усиления ангиогенеза, заживления тканей (ран). В этих ситуациях индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) усиливает выработку SDF-1 эндотелиальными клетками, что способствует более активному привлечению клеток-предшественников. Повышенная продукция SDF-1 вследствие гипоксии также имеет место в ходе злокачественного процесса для активации ангиогенеза, как было продемонстрировано в научных исследованиях, посвященных изучению патогенеза рака яичника [8].

Исследования с использованием SDF-1/CXCR4 продемонстрировали его терапевтический потенциал в регенеративной медицине. Клетки поврежденных тканей активно продуцируют SDF-1. Это приводит к привлечению и удержанию циркулирующих клеток-предшественников CD34⁺ в месте повреждения через хемотаксическое притяжение к градиенту SDF-1. Было показано, что экспрессия SDF-1 способствует мобилизации и миграции стволовых клеток из костного мозга в место повреждения ткани. Данный процесс реализуется, например, в виде усиления миграции мегакариоцитов через эндотелиальные клетки костного мозга и высвобождения тромбоцитов в синусоидальном пространстве или капиллярах легких [9]. SDF-1 привлекает эндогенные стволовые клетки / клетки-предшественники и иммунные клетки к месту повреждения и после локального воздействия усиливает рост аксонов после повреждения спинного мозга. Помимо этого повышение уровня экспрессии SDF-1/CXCL12 в местах повреждения центральной нервной системы (ЦНС) играет центральную роль в рекрутировании трансплантированных стволовых клеток, что связано с влиянием SDF-1/CXCL12 на выживание, пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток [10].

Одна из основных функций SDF-1 состоит в том, чтобы направлять клеточную миграцию и дополнительно стимулировать хемотаксис воспалительных клеток из костного мозга. При этом нейтрофилы, например, мигрируют через эндотелий костного мозга посредством уникального процесса трансклеточной миграции и проходят через клетки эндотелия, а не через межклеточные соединения. Ось SDF-1/CXCR4 посредством хемотаксиса может обуславливать накопление воспалительных клеток локально в ткани и регулировать высвобождение воспалительных факторов, причем SDF-1 проявляет выраженную хемотаксическую активность по отношению к нейтрофилам [11] и лимфоцитам [12]. В процессе эмбриогенеза он направляет миграцию гемопоэтических клеток из печени плода в костный мозг и влияет на образование крупных кровеносных сосудов. Было показано, что передача сигналов CXCL12 ре-

гулирует экспрессию CD20 на В-клетках. CXCL12 также является хемотаксическим для мезенхимальных стволовых клеток и экспрессируется в области воспалительного разрушения кости, где он опосредует их подавляющее действие на остеокластогенез [13].

SDF-1 и тканевая гипоксия

Восстановление кровотока в тканях при повреждении различного генеза предполагает два разных механизма образования новых сосудов: васкулогенез — образование первого примитивного сосудистого сплетения *de novo*, и ангиогенез — образование новых сосудов из уже существующих. Оба процесса регулируются тонким балансом про- и антиангиогенных факторов. Физиологически эффекты ангиостатических медиаторов перевешивают влияние ангиогенных молекул, и ангиогенеза не происходит. При определенных условиях, таких как образование опухоли или заживление ран, преобладающим становится положительное действие регуляторов ангиогенеза, что приводит к активации эндотелия. Ангиогенез инициируется вазодилатацией и повышенной проницаемостью сосудистой стенки. После дестабилизации стенки сосуда эндотелиальные клетки пролиферируют, мигрируют и формируют своеобразную трубку, которая в конечном итоге стабилизируется перicyтами и клетками гладких мышц. Многочисленные растворимые факторы роста и ингибиторы, цитокины и протеазы, а также белки внеклеточного матрикса и молекулы адгезии строго контролируют этот многостадийный процесс [14, 15].

Кислородный гомеостаз представляет собой важный организующий принцип в физиологии тканей человеческого организма. К факторам, вызывающим повреждение ткани в острую фазу ишемии, относятся, в частности, гипоксия, локальное снижение pH, окислительный стресс и воспаление. Нарушение регуляции гомеостаза кислорода встречается при воспалительных, сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваниях, раке и хронической обструктивной болезни легких. Например, после ишемического инсульта ревааскуляризация происходит за счет прорастания небольших эндотелиальных трубок из уже существующих капиллярных пластов, увеличения ранее существовавших коллатеральных артериол, а также посредством дифференциации циркулирующих клеток-предшественников. Во время миграции в нормальные и патологические ткани клетки могут существовать в условиях различной обеспеченности кислородом из-за измененной васкуляризации. И результаты последних публикаций свидетельствуют о том, что хемотаксис является функцией клетки, которая может зависеть от доступности кислорода [16].

Экспериментальные и клинические исследования указывают на фундаментальную патофизиологическую роль гипоксии, которая усиливает экспрессию SDF-1 в различных тканях пропорционально степени кислородной недостаточности [17]. Доступность кислорода является определяющим параметром в настройке хемотаксической чувствительности к SDF-1. Низкая концентрация кислорода вызывает высокую экспрессию CXCR4 в различных типах клеток (моноцитах, моноцитарных макрофагах, связанных с опухолью макрофагах, эндотелиальных и раковых клетках), что сопровождается повышенной хемотаксической чувствительностью к его конкретному лиганду [18].

Изучение молекулярных механизмов, ответственных за восстановление тканей с участием стволовых клеток после ишемического повреждения, показало, что экзогенно вводимый SDF-1 способствует перемещению стволовых клеток в поврежденную ткань миокарда при его инфаркте. Клинически это приводило к неоваскуляризации, ремоделированию желудочков и улучшению насосной функции сердца [12, 19]. SDF-1 является мощным хемоаттрактантом для циркулирующих в крови стволовых клеток в микросреде локальной раны костной ткани. Результаты исследования Университета Мичигана (2014) показали, что хотя в эктопической модели кости SDF-1 не стимулировал остеогенез *de novo*, однако в ортопической модели кости с дефектами критического размера он улучшал заживление дефекта, оказывая влияние, сходное с эффектами тромбоцитарного и сосудистого факторов роста. Эти результаты позволили авторам предположить, что SDF-1 играет роль в восстановлении большого дефекта критического размера, когда требуется больше клеток, но не влияет на формирование кости *de novo*, что может быть связано с его функцией рекрутирования циркулирующих стволовых клеток и со специфическим влиянием на ангиогенез [20].

Несмотря на экспериментальные данные, демонстрирующие положительную роль оси SDF-1/CXCR4 в ревааскуляризации и функциональном восстановлении после ишемии, некоторые исследователи оспаривают эти результаты. Недавние работы показали, что передача сигналов SDF1/CXCR4 может увеличивать площадь инфаркта и негативно влиять на функцию левого желудочка в модели ишемического реперфузионного повреждения и что передача сигналов CXCR4 приводит к увеличению размера рубца, вероятно, из-за рекрутирования воспалительных клеток и фиброцитов [21]. Более того, профибротический эффект SDF-1 получен на мышинной модели дилатационной кардиомиопатии и при фиброзе легких. Кроме того, были продемонстрированы отрицательное влияние SDF-1 на функцию левого желудочка на модели лабораторных животных [22] и отрицательный инотропный эффект на кардиомиоциты взрослого человека [23]. Следовательно, необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения и окончательной оценки терапевтического потенциала оси SDF-1/CXCR4 при ишемии ткани.

SDF-1 и углеводный обмен

Известно, что SDF-1 является аутокринным инсулино-десенсибилизирующим фактором в адипоцитах и стимулирует выживание β -клеток в островках Лангерганса [24]. SDF-1 способствует прогрессированию и реализации патологических последствий сахарного диабета 2 типа, таких как нефропатия и ретинопатия [25]. Кроме того, уровни SDF-1 в плазме коррелировали с течением диабета 2 типа. В основе данного явления лежит повышенная инсулинозависимая мобилизация клеток-предшественников, имеющаяся у пациентов с гетерозиготным 3'A-генотипом SDF-1 [26].

SDF-1 и центральная нервная система

В спинном мозге взрослого человека SDF-1 экспрессируется главным образом в дорсальном отделе кортикального отдела позвоночника и в мозговых оболочках и играет критическую роль в развитии ЦНС, так как его дефицит летален на этапах эмбрионального или перинатального раз-

вития [27]. У мышей с дефицитом CXCR4 и SDF-1 наблюдается аномальное развитие зубчатой извилины гиппокампа и слоя гранулярных клеток мозжечка [28]. В процессе эмбрионального развития SDF-1 играет роль в формировании мозжечка, стимулируя направленную миграцию нейронов [29]. В ЦНС этот хемокин способствует пролиферации клеток, нейрогенезу (развитию и росту нервной ткани), а также участвует в реализации процессов нейровоспаления, способствует миграции нервных клеток-предшественников в участки поражения в головном мозге и их дальнейшей дифференциации в глиальные и нейрональные клетки.

Группа ученых научно-исследовательского института им. Лернера (Кливленд, США) в 2012 г. показала, что ось CXCL12/CXCR4 обеспечивает хемотаксические ориентиры для аксонов и дендритов, способствуя нейрогенезу при нейродегенеративных заболеваниях и опухолях головного мозга [30]. Примечательно, что экспрессия CXCR4 повышается, когда нейрональные клетки-предшественники дифференцируются в нейральные предшественники. Хотя CXCR4 локализован в теле клетки-предшественника нейронов, экспрессия в основном ограничивается аксонами и дендритами в зрелых нейронах [31]. Кроме того, на мышинной модели рассеянного склероза передача сигналов SDF-1/CXCR4 способствовала хемотаксису и дифференцировке в олигодендроциты приживленных нервных стволовых клеток, что приводит к ремиелинизации аксонов [32].

SDF-1 и ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Химическое или травматическое повреждение печени часто связано с аберрантным заживлением ткани, в т. ч. с прогрессированием процессов фиброза, которое нарушает регенерацию печеночной ткани. Механизмы, посредством которых печеночные клетки дифференциально модулируют регенерацию и фиброз во время восстановления, до сих пор изучаются. SDF-1 экспрессируется в здоровой печени конститутивно, однако после острого или хронического повреждения печени его продукция увеличивается. Эндотелиальные клетки синусоидов печени, звездчатые клетки печени и злокачественные гепатоциты являются важными источниками SDF-1/CXCL12 при заболеваниях печени. SDF-1-зависимая передача сигналов способствует модулированию острого повреждения печени и последующей регенерации тканей. Активируя звездчатые клетки печени и рекрутируя мезенхимальные клетки из костного мозга, этот хемокин может провоцировать развитие фиброза печеночной ткани [1]. Кроме того, SDF-1 связан с развитием гепатоцеллюлярной карциномы, участвуя в процессах роста опухолевой ткани, ангиогенеза и метастазирования, однако детальные механизмы данного процесса остаются дискутабельными [33].

SDF-1 и ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Иммунотерапия рака была признана стандартом лечения таких онкологических заболеваний, как меланома и рак легких [34]. Современная онкология рассматривает несколько возможных терапевтических стратегий иммунотерапии, включая вакцинацию и терапию на основе цитокинов. Известно, что передача сигналов SDF-1/CXCR4 играет важную роль в биологии более 20 видов опухолей, включая адаптацию опухолевой ткани к гипоксии, метастазирова-

ние, ангиогенез и ответную реакцию опухолей на ионизирующее излучение. Обширный перечень публикаций свидетельствует о том, что передача сигналов SDF-1/CXCR4 является функциональной в стволовых субпопуляциях при ретинобластоме, меланоме, аденокарциноме протоков поджелудочной железы, раке шейки матки и простаты, плоскоклеточном раке головы и шеи и других онкологических заболеваниях [35]. При этом доказано, что местное облучение опухоли является индуктором экспрессии и высвобождения SDF-1 [36].

SDF-1 продуцируется многими опухолями и может стимулировать рост первичной опухоли и метастазы в легкие, печень или лимфатические узлы, где уровни SDF-1 высоки. Рост опухоли регулируется не только влиянием SDF-1 на пролиферацию клеток, апоптоз и выживаемость, но также его ролью в васкулогенезе. Участие оси SDF-1/CXCR4 в опухолевом васкулогенезе реализуется посредством следующего механизма. Вызванная гипоксией повышенная секреция SDF-1 в опухолях стимулирует самонаведение и приживание миелоидных клеток, полученных из костного мозга, а также эндотелиальных и перичитных клеток-предшественников, происходящих из мезенхимальных стволовых клеток [36]. Функциональное значение передачи сигналов SDF-1/CXCR4 между опухолевыми клетками и опухолевой стромой подтверждается ретроспективным анализом генетических вариантов SDF-1 у пациентов с колоректальным раком, где определенный полиморфизм SDF-1 в фибробластах связан с более высоким уровнем экспрессии стромального SDF-1 и повышенным риском метастазов в лимфатические узлы на стадии T3 колоректального рака [37].

Недавно сигнальный путь SDF-1/CXCR-4 стали рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени при онкологических заболеваниях у человека из-за его критической роли в инициации и прогрессировании опухоли путем активации нескольких сигнальных путей, таких как ERK1/2, *ras*, p38 MAPK, PLC/MAPK и SAPK/JNK, а также регуляции опухолевых стволовых клеток [38]. За последние 10 лет было зарегистрировано несколько ингибиторов CXCL12/CXCR4, которые способны ослаблять рост опухолевых клеток *in vivo* и *in vitro*. Результаты данных пилотных исследований показали обнадеживающие результаты в виде ингибирования SDF-1-индуцированной адгезии и миграции раковых клеток и снижения экспрессии CXCR4, что вело к ограничению метастазов рака молочной железы, легких, подавлению прогрессирования хронического лимфолейкоза [39].

SDF-1 и РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

Успешное возникновение и прогрессирование беременности во многом определяется исходным морфофункциональным состоянием эндометриальной ткани. Сложные процессы имплантации эмбрионов и ранней плацентации требуют стройного и взаимосвязанного функционирования огромного количества компонентов, множество из которых представлено локально действующими молекулами. В ранее проведенных *in vitro* и *in vivo* исследованиях хемокины выделены как потенциальные факторы, регулирующие изменения в эндометрии на ранних сроках беременности [40]. Был сделан вывод о том, что хемокины, вероятно, принимают участие во взаимодействиях эндометрия и трофобласта

и ответственны за успешную имплантацию и отторжение эмбриона, наряду с множеством других участников этого процесса [41].

CXCR4-опосредованная передача сигналов и, как следствие, регуляция миграции клеток и их апоптоза были изучены в ряде работ, посвященных анализу течения гестации на разных сроках. Исследования показали, что колонизация костного мозга в течение III триместра беременности контролируется функцией пути CXCL12/CXCR4. Исследователи отделения педиатрии Род-Айленда (США) еще в 2004 г. обнаружили и подтвердили экспериментально, что CXCR4 является единственным хемокиновым рецептором, для которого экспрессия мРНК регулируется во время дифференцировки трофобласта *in vitro*, и его активация может регулировать выживание плацентарных клеток трофобласта (т. е. защиту от апоптоза), что лежит в основе важнейшего механизма создания и поддержания маточно-плацентарного барьера [42]. Таким образом, можно предполагать, что передача сигналов SDF-1/CXCR4 стимулирует антиапоптотические пути в культивируемых трофобластах и может способствовать оптимальному росту трофобласта во время беременности. Изменения же в экспрессии или функции SDF-1/CXCR4 могут быть связаны со специфическими нарушениями течения беременности.

Известно, что и эндометрий, и трофобласт продуцируют CXCL12. Было обнаружено, что клетки трофобласта человека в I триместре беременности секретируют большие количества CXCL12, способного связываться с CXCR4, локализованным на децидуальных эпителиальных и стромальных клетках, и положительно влияют на инвазивность и миграцию децидуальных эпителиальных клеток [43]. В работе A. Zlotkowska (2019), проведенной с использованием модели лабораторных животных, была подтверждена роль CXCL12 как фактора, который участвует в подготовке эндометрия к имплантации путем контроля восприимчивости эндометрия и дальнейшего прикрепления эмбрионов [44].

Взаимодействуя со своим специфическим рецептором, связанным с G-белком, CXCL12 активирует механизмы нормальной репродуктивной биологии (например, менструации, овуляции, имплантации трофобласта и родов). Гиперактивация оси CXCR4/CXCL12 обуславливает такие патологические процессы, как онкогенез, инвазия и метастазирование, в т. ч. в репродуктивной системе женщины [45].

В сосудистой системе SDF-1 действует как мощный индуктор ангиогенеза, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и выживание клеток посредством активации рецептора эндотелиальных клеток. Исследование [46] показало, что SDF-1 опосредует пролиферативное действие эстрадиола в эстроген-позитивных клетках рака яичников и молочной железы у человека, т. е. функции SDF-1 в эндометрии являются эстроген-зависимыми. Также имеются данные о том, что SDF-1 выступает одним из факторов-кандидатов, которые участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки эндометрия человека, т. е. реализации эпителиально-стромального взаимодействия эндометрия человека [47].

Повышенный сывороточный уровень SDF-1, определенный методом иммуноферментного анализа, обнаруживался у женщин с преэклампсией достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p=0,001$) [48]. Изучение экспрессии SDF-1 α и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в пла-

центарном русле беременных с преэклампсией в III триместре беременности методами обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР в реальном времени и с помощью иммуногистохимического исследования выявило снижение продукции указанных маркеров в плацентарном русле [49]. Понимание регуляторных механизмов передачи сигналов, опосредованных SDF-1 в функциях трофобласта и ангиогенезе плаценты, может помочь в разработке новых терапевтических подходов при заболеваниях, ассоциированных с беременностью.

Исследование взаимосвязи между концентрацией SDF-1 в фолликулярной жидкости человека и клиническими исходами оплодотворения *in vitro*, проведенное в Японии в 2019 г., доказало, что SDF-1 является ангиогенным фактором, играющим роль в оптимизации овариальной функции [50]. При этом обнаружена прямая зависимость концентрации SDF-1 и VEGF от диаметра фолликулов. Ученые Кансайского медицинского университета (Осака, Япония) выяснили, что концентрации SDF-1 увеличивались в зависимости от диаметра и объема фолликула, достигая пика в фолликулах диаметром 18–20 мм и объемом 3,6–5,0 мл [51].

Высокие уровни воспалительных факторов, включая хемокины, были зарегистрированы в жидкости в брюшной полости и крови женщин с эндометриозом. CXCL12 опосредует свои эффекты взаимодействием со своим специфическим рецептором CXCR4, который оказался повышенным в очагах эндометриоза у человека и в модели эндометриоза у крыс. Полученные данные дают основание предполагать, что ось CXCR4/CXCL12 является функциональной в клетках эндометриоза, а CXCL12 способствует пролиферации, миграции и инвазии клеток эндометриоидных гетеротопий [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, SDF-1 представляет собой мощный хемокин, играющий фундаментальные роли во многих физиологических процессах, включая пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток посредством ауто- и паракриной коммуникации. Гематопоз, развитие сосудов, морфогенез лимфоидных органов, кардиогенез и нейральная дифференцировка входят в число процессов, связанных с функцией данного хемокина. В случае поражения тканей такая SDF-1-индуцированная клеточная миграция может выполнять функцию рекрутирования эндогенных стволовых клеток для осуществления авторепарации и компенсаторной регенерации *in situ*. Учитывая многофакторное участие SDF-1 в реализации физиологических и патологических процессов различных систем организма человека, включая репродуктивную, перспективным научным направлением может стать определение прогностического значения данного хемокина в патогенезе различных заболеваний.

Литература/References

1. Janssens R., Struyf S., Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(4):299–311. DOI: 10.1038/cmi.2017.107.
2. Liepelt A., Tacke F. Stromal Cell-Derived factor-1 (SDF-1) as a Target in Liver Diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(2):203–209. DOI: 10.1152/ajpgi.00193.2016.
3. Sharma M., Afrin F., Satija N. et al. Stromal-derived factor-1/CXCR4 signaling: indispensable role in homing and engraftment of hematopoietic stem cells in bone marrow. *Stem Cells Dev.* 2011;20:933–946. DOI: 10.1089/scd.2010.0263.

4. Teicher B.A., Fricker S.P. CXCL12 (SDF-1) /CXCR4 pathway in cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(11):2927–2931. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2329.
5. Zhou Y., Cao H.B., Li W.J. et al. The CXCL12 (SDF-1) /CXCR4 chemokine axis: oncogenic properties, molecular targeting, and synthetic and natural product CXCR4 inhibitors for cancer therapy. *Chin J Nat Med.* 2018;16(11):801–810. DOI: 10.1016/S1875-5364 (18) 30122-5.
6. Cheng M., Huang K., Zhou J. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;81:49–53. DOI: 10.1016/j. yjmcc.2015.01.024.
7. Schrader A.J., Lechner O., Templin M. et al. CXCR4/CXCL12 expression and signalling in kidney cancer. *Br J Cancer.* 2002;86(8):1250–1256. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600221.
8. Zheng N., Chen J., Liu W. et al. Mifepristone Inhibits Ovarian Cancer Metastasis by Intervening in SDF-1/CXCR4 Chemokine Axis. *Oncotarget.* 2017;8(35):59123–59135. DOI: 10.18632/oncotarget.19289.
9. Thon J.N. SDF-1 directs megakaryocyte relocation. *Blood.* 2014;124(2):161–163. DOI: 10.1182/blood-2014-05-571653.
10. Jaerve A., Bosse F., Müller H.W. SDF-1/CXCL12: Its Role in Spinal Cord Injury. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(3):452–456. DOI: 10.1016/j. biocel.2011.11.023.
11. Shi H., Lu R., Wang S. et al. Effects of SDF-1/CXCR4 on Acute Lung Injury Induced by Cardiopulmonary Bypass. *Inflammation.* 2017;40(3):937–945. DOI: 10.1007/s10753-017-0538-0.
12. Askari A.T., Unzek S., Popovic Z.B. et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet.* 2003;362(9385):697–703. DOI: 10.1016/S0140-6736 (03) 14232-8.
13. Takano T., Li Y.J., Kukita A. et al. Mesenchymal stem cells markedly suppress inflammatory bone destruction in rats with adjuvant-induced arthritis. *Lab Invest.* 2014;94(3):286–296. DOI: 10.1038/labinvest.2013.152
14. Moccia F., Negri S., Shekha M. et al. Endothelial Ca²⁺ signaling, angiogenesis and vasculogenesis: just what it takes to make a blood vessel. *J Mol Sci.* 2019;20(16):3962. DOI: 10.3390/ijms2016396.
15. D'Alessio A., Moccia F., Li J.H. et al. Angiogenesis and vasculogenesis in health and disease. *BioMed Res Int.* 2015;2015:126582. DOI: 10.1155/2015/126582.
16. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med.* 2001;7(8):345–350. DOI: 10.1016/S1471-4914 (01) 02090-1.
17. Ceradini D.J., Kulkarni A.R., Callaghan M.J. et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med.* 2004;10:858–864. DOI: 10.1038/nm1075.
18. Cencioni C., Capogrossi M.C., Napolitano M. The SDF-1/CXCR4 axis in stem cell preconditioning. *Cardiovasc Res.* 2012;94(3):400–407. DOI: 10.1093/cvr/cvs132.
19. Mayorga M.E., Kiedrowski M., McCallinhart P. et al. Role of SDF-1: CXCR4 in impaired post-myocardial infarction cardiac repair in diabetes. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(1):115–124. DOI: 10.1002/sctm.17-0172.
20. Jin Q., Giannobile W.V. SDF-1 Enhances wound healing of critical-sized calvarial defects beyond self-repair capacity. *PLOS One.* 2014;9(5): e97035. DOI: 10.1371/journal.pone.0097035.
21. Ince H., Petzsch M., Kleine H.D. et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation.* 2005;112:3097–3106. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541433.
22. Koch K.C., Schaefer W.M., Liehn E.A. et al. Effect of catheter-based transcatheter delivery of stromal cell-derived factor 1alpha on left ventricular function and perfusion in a porcine model of myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2006;101:69–77. DOI: 10.1007/s00395-005-0570-3.
23. Ghadge S.K., Muhlstedt S., Ozcelik C. et al. SDF-1alpha as a therapeutic stem cell homing factor in myocardial infarction. *Pharmacol Ther.* 2011;129:97–108. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.09.011.
24. Shin J., Fukuhara A., Onodera T. et al. SDF-1 Is an Autocrine Insulin-Desensitizing Factor in Adipocytes. *Diabetes.* 2018;67(6):1068–1078. DOI: 10.2337/db17-0706.
25. Kim D., Kim J., Yoon J.H. et al. CXCL12 secreted from adipose tissue recruits macrophages and induces insulin resistance in mice. *Diabetologia.* 2014;57:1456–1465. DOI: 10.1007/s00125-014-3237-5.
26. Karimabad M.N., Hassanshahi G. Significance of CXCL12 in type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *Inflammation.* 2015;38(2):710–717. DOI: 10.1007/s10753-014-9981-3.
27. Tysseling V.M., Mithal D., Sahni V. SDF1 in the dorsal corticospinal tract promotes CXCR4⁺ cell migration after spinal cord injury. *J Neuroinflammation.* 2011;8:16. DOI: 10.1186/1742-2094-8-16.
28. Sierro F., Biben C., Martinez-Munoz L. Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:14759–14764. DOI: 10.1073/pnas.0702229104.
29. Bajetto A., Bonavia R., Barbero S. et al. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Front in Neuroendocrinol.* 2001;22(3):147–184. DOI: 10.1006/frne.2001.0214.
30. Li M., Hale J.S., Rich J.N. et al. Chemokine CXCL12 in neurodegenerative diseases: an SOS signal for stem cell-based repair. *Trends Neurosci.* 2012;35(10):619–628. DOI: 10.1016/j.tins.2012.06.003.
31. Peng H., Kolb R., Kennedy J.E. et al. Differential expression of CXCL12 and CXCR4 during human fetal neural progenitor cell differentiation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007;2:251–258. DOI: 10.1007/s11481-007-9081-3.
32. Carbajal K.S., Schaumburg C., Strieter R. et al. Migration of engrafted neural stem cells is mediated by CXCL12 signaling through CXCR4 in a viral model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:11068–11073. DOI: 10.1073/pnas.1006375107.
33. Cheng Y., Li H., Deng Y. et al. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1+ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2018;9(4):422. DOI: 10.1038/s41419-018-0458-4.
34. Sullivan R.J., Atkins M.B., Kirkwood J.M. et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. *J Immunother Cancer.* 2018;6:44. DOI: 10.1186/s40425-018-0362-6.
35. Nair R.M., Balla M.M., Khan I. et al. In vitro characterization of CD133 (lo) cancer stem cells in Retinoblastoma Y79 cell line. *BMC Cancer.* 2017;17:779. DOI: 10.1186/s12885-017-3750-2.
36. Eckert F., Schilbach K., Klumpp L. et al. Potential role of CXCR4 targeting in the context of radiotherapy and immunotherapy of cancer. *Front Immunol.* 2018;9:3018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03018.
37. Chang S.C., Lin P.C., Yang S.H. et al. SDF-1alpha G801A polymorphism predicts lymph node metastasis in stage T3 colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2323–2330. DOI: 10.1245/s10434-009-0501-x.
38. Zhou W., Guo S., Liu M. et al. Targeting CXCL12/CXCR4 axis in tumor immunotherapy. *Curr Med Chem.* 2019;26(17):3026–3041. DOI: 10.2174/0929867324666170830111531.
39. Lefort S., Thuleau A., Kieffer Y. et al. CXCR4 inhibitors could benefit to HER2 but not to triple-negative breast cancer patients. *Oncogene.* 2016;26:284. DOI: 10.1038/onc.2016.284.
40. Mathew D.J., Lucy M.C., Geisert D. Interleukins, interferons, and establishment of pregnancy in pigs. *Reproduction.* 2016;151(6):111–122. DOI: 10.1530/REP-16-0047.
41. Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placental development. *Semin Reprod Med.* 2007;25:437–444. DOI: 10.1055/s-2007-991041.
42. Jaleel M.A., Tsai A.C., Sarkar S. et al. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signalling regulates human placental trophoblast cell survival. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(12):901–909. DOI: 10.1093/molehr/gah118.
43. Zheng J., Wang H., Zhou W. Modulatory effects of trophoblast-secreted CXCL12 on the migration and invasion of human first-trimester decidua epithelial cells are mediated by CXCR4 rather than CXCR7. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):17. DOI: 10.1186/s12958-018-0333-2.
44. Złotkowska A., Andronowska A. Chemokines as the modulators of endometrial epithelial cells remodeling. *Sci Rep.* 2019;9:12968. DOI: 10.1038/s41598-019-49502-5.
45. Domanska U.M. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide. *Eur J Cancer.* 2013;49(1):219–230. DOI: 10.1016/j. ejca.2012.05.005.

46. Hall J.M., Korach K.S. Stromal cell-derived factor 1, a novel target of estrogen receptor action, mediates the mitogenic effects of estradiol in ovarian and breast cancer cells. *Mol Endocrinol.* 2003;17(5):792–803. DOI: 10.1210/me.2002-0438.
47. Tsutsumi A., Okada H, Nakamoto T. et al. Estrogen induces stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) production in human endometrial stromal cells: a possible role of endometrial epithelial cell growth. *Fertil Steril.* 2011;95(1):444–447. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.037.
48. Karakus S., Bagci B., Bagci G. et al. SDF-1/CXCL12 and CXCR4 gene variants, and elevated serum SDF-1 levels are associated with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(2):124–130. DOI: 10.1080/10641955.2016.1250904.
49. Kim S.C., Moon S.H., Lee D.H. et al. Differential expressions of stromal cell-derived factor-1 α and vascular endothelial growth factor in

- the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33(1):31–40. DOI: 10.3109/10641955.2013.828068.
50. Okada H., Nishigaki A. Concentrations of stromal cell-derived factor-1 in human follicular fluids are associated with clinical in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril.* 2019;112(3):180–181. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.588.
51. Nishigaki A., Okada H., Okamoto R. et al. Concentrations of stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial growth factor in relation to the diameter of human follicles. *Fertil Steril.* 2011;95(2):742–746. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.028.
52. Ruiz A., Ruiz L., Colón-Caraballo M. et al. Pharmacological blockage of the CXCR4-CXCL12 axis in endometriosis leads to contrasting effects in proliferation, migration, and invasion. *Biol Reprod.* 2018;98(1):4–14. DOI: 10.1093/biolre/iox152.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Прохорова Ольга Валентиновна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки и педагогического факультета, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3, ORCID iD 0000-0002-9051-4528.

Олина Анна Александровна — д.м.н., профессор, первый заместитель директора, ФГБНУ «НИИ АГур им. Д.О. Отта», 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, ORCID iD 0000-0001-9101-7569.

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна — д.м.н., заведующая лабораторией иммуногистохимии, ФГБНУ «НИИ АГур им. Д.О. Отта», 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, ORCID iD 0000-0002-6216-6220.

Траль Татьяна Георгиевна — к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБНУ «НИИ АГур им. Д.О. Отта», 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, ORCID iD 0000-0001-8948-4811.

Контактная информация: Прохорова Ольга Валентиновна, e-mail: prokhorova-ov@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.08.2020, поступила после рецензирования 24.08.2020, принята в печать 07.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga V. Prokhorova — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Faculty of Advanced Training & Professional Retraining, Ural State Medical University, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9051-4528.

Anna A. Olina — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, First Deputy Director, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-9101-7569.

Gulrukhsor Kh. Tolibova — *Doct. of Sci. (Med.)*, Head of the Laboratory of Immunohistochemistry, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-6216-6220.

Tat'yana G. Tral' — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Pathological Anatomy, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-8948-4811.

Contact information: Olga V. Prokhorova, e-mail: prokhorova-ov@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 10.08.2020, revised 24.08.2020, accepted 07.09.2020.