

## Конспект статьи «Myofibroblasts and Mechano-Regulation of Connective Tissue Remodeling» (Tomasek и соавт., 2002)

Этот обзор (Nature Reviews Molecular Cell Biology) посвящен ключевой роли миофибробластов — специализированных, сократительных фибробластов — в ремоделировании соединительной ткани при заживлении ран и при патологическом фиброзе. Авторы, опираясь на многолетние данные, показывают, что механические факторы, прежде всего длительное натяжение, определяют дифференцировку миофибробластов и их функции, объясняя как нормальное восстановление тканей, так и состояния, связанные с избыточным рубцеванием (например, гипертрофические рубцы) или фиброзом органов.

### Ключевые характеристики миофибробластов

Миофибробласты занимают промежуточное положение между фибробластами и гладкомышечными клетками. Для них характерны выраженные стресс-волокна (актин-миозиновые пучки), которые создают тяговое усилие; экспрессия  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) в зрелых формах; а также фибронексусные адгезии, связывающие внутриклеточный актин с фибронектином внеклеточного матрикса (ВКМ) через интегрины. Клетки формируют взаимосвязанные сети через щелевые контакты, что обеспечивает координированное сокращение. Прото-миофибробласты (промежуточная стадия) еще не экспрессируют  $\alpha$ -SMA, но уже формируют ранние стресс-волокна при наличии натяжения.

### Роль при заживлении ран и при фиброзе

При нормальном заживлении миофибробласты обеспечивают сокращение грануляционной ткани, синтез компонентов ВКМ (например, коллагена и фибронектина) и формирование рубца. После завершения восстановления тканей они обычно проходят апоптоз, что помогает завершить воспалительную фазу. Нарушение этого процесса — длительное сохранение миофибробластов без апоптоза — приводит к избыточному отложению матрикса и формированию контрактур при фиброзе (например, контрактура Дюпюитрена, келоиды). Это подчеркивает двойственную роль миофибробластов: они необходимы для закрытия дефекта, но становятся проблемой при персистенции.

### Механизмы механорегуляции

Механическое натяжение является центральным регулятором биологии миофибробластов. В трехмерных коллагеновых гелях «зафиксированные» (находящиеся под натяжением) матрицы способствуют сборке стресс-волокон, выравниванию клеток и формированию прото-миофибробластов; в «свободно плавающих» (низкое натяжение) условиях клетки возвращаются к фенотипу фибробластов. Длительное натяжение действует синергично с TGF- $\beta$ 1 и приводит к полноценной дифференцировке: усиливается экспрессия  $\alpha$ -SMA и растет способность генерировать силу. Возникает положительная обратная связь: натяжение активирует латентный TGF- $\beta$ 1 (через интегрины), что усиливает сокращение. Жесткость ВКМ дополнительно настраивает этот процесс: более жесткие матрицы стимулируют дифференцировку. Сигналы, не зависящие от натяжения (например, PDGF), могут запускать прото-стадию, однако созревание требует работы в условиях нагрузки.

### Взаимодействия с ВКМ и ремоделирование

Миофибробласты «тянут» фибриллы ВКМ и перестраивают их в выровненные пучки, обеспечивая более эффективную передачу усилия. Фибронексусы выступают механочувствительными структурами, которые

передают сигналы, поддерживающие дифференцировку. Сокращение матрикса происходит постепенно: через перицеллюлярный протеолиз (например, с участием матриксных металлопротеиназ, ММП) и за счет de novo синтеза матрикса, что стабилизирует рубец. В зрелых тканях ВКМ частично «экранирует» клетки от перегрузки и тем самым препятствует патологической активации.

## Молекулярные регуляторы

- TGF- $\beta$ 1: ключевой индуктор  $\alpha$ -SMA, коллагена I и ED-A фибронектина (варианта сплайсинга, характерного для раневой ткани) через Smad-сигналинг; для полного эффекта требуется натяжение.
- ED-A фибронектин: важный кофактор; связывание с интегринами ( $\alpha$ 4 $\beta$ 1/ $\alpha$ 9 $\beta$ 1) усиливает сигналинг TGF- $\beta$ 1, но само по себе недостаточно — «мостом» служит натяжение.
- Другие участники: путь RhoA/ROCK поддерживает фосфорилирование миозина и сократимость; механические стимулы могут повышать экспрессию ED-A независимо.

## Терапевтические выводы

Авторы подчеркивают перспективность воздействия на механочувствительные пути для ограничения фиброза:

- Запуск апоптоза у персистирующих миофибробластов (например, через Fas-лиганд после завершения заживления).
- Блокирование взаимодействий TGF- $\beta$ 1/ED-A или полимеризации  $\alpha$ -SMA (например, N-концевые пептиды типа Ac-EEED в моделях уменьшают сокращение).
- Модуляция натяжения: длительная иммобилизация/шинирование повышает риск фиброза; динамическое «освобождение» напряжения может способствовать разрешению процесса.
- Ингибиторы Rho-киназы (например, Y27632) снижают устойчивый тонус, не останавливая восстановление.

Акцент на натяжении как на ключевом регуляторе позволяет предположить потенциал механических вмешательств — например, направленных вибрационных воздействий — для разрыва фибротических контуров обратной связи через изменение жесткости матрикса или передачи усилия. Эта работа остается фундаментальной для понимания того, как физические сигналы определяют «судьбу» тканей, и актуальна для регенеративной медицины и подходов, направленных на снижение боли и улучшение подвижности.

## Как использовать Tomasek и соавт. (2002) при объяснении влияния RRT на соединительную ткань

Терапия Rapid Release (RRT) использует высокочастотную вибрацию (обычно 100–300 Гц), чтобы передавать направленные осциллирующие механические стимулы непосредственно в фасциальные и соединительнотканые структуры. В контексте Tomasek и соавт. (2002), где показано, что длительное натяжение запускает дифференцировку миофибробластов и поддерживает фибротическое ремоделирование через контур обратной связи, опосредованный TGF- $\beta$ 1, динамические вибрации можно позиционировать как механо-терапевтический фактор, способный нарушать патологическое напряжение. Это дает возможность формировать убедительные, опирающиеся на данные формулировки о быстрых эффектах (например, снижение боли, размягчение рубцовой ткани, улучшение подвижности) за счет прерывания хронического натяжения без инвазивных вмешательств.

Ниже приведены шесть прикладных способов ссылаться на исследование в коммуникациях. Для каждого варианта дан пример формулировки, связь с выводами обзора и пояснение, почему это логично объясняет эффекты для соединительной ткани.

Способ ссылки	Пример формулировки	Связь с выводами обзора	Почему это объясняет эффекты RRT
Разрыв контура обратной связи «натяжение–TGF-β1»	«Как показали Tomasek и соавт. (2002) в Nature Reviews Molecular Cell Biology, длительное механическое натяжение фиксирует миофибробласты в порочном круге сокращения и фиброза, активируя латентный TGF-β1. Высокочастотные вибрации RRT создают быстрые осцилляции, которые нарушают изометрический «захват», быстро снижая натяжение и позволяя тканям “отпустить” — поэтому многие отмечают практически мгновенное облегчение при хронических спайках и рубцах».	Длительное натяжение активирует TGF-β1 через интегрины, усиливая экспрессию α-SMA и генерацию силы в рамках положительной обратной связи (стр. 352–353). При нормальном заживлении предполагается разрешение процесса при переходе к более динамичным/кратковременным воздействиям.	Позиционирует RRT как «кнопку сброса» для фиброзных тканей: связывает скорость вибрационного воздействия (эффекты в доли секунды) с идеей обзора о натяжении как главном «узле» фиброза и помогает обосновать быстрый «разгрузочный» эффект на фасции.
Содействие апоптозу миофибробластов и разрешению процесса	«Опираясь на Tomasek и соавт. (2002), важно помнить: после завершения заживления миофибробласты должны уходить через апоптоз, иначе формируется избыточное рубцевание. Длительное натяжение мешает	Снижение натяжения после фазы сокращения способствует апоптозу и переходу грануляционной ткани к формированию рубца без избыточного фиброза (стр. 358; ссылки 127–129).	Подчеркивает роль RRT в ускорении естественного завершения ремоделирования и помогает объяснять устойчивость результата (например, длительное сохранение улучшенной подвижности) через описанный в обзоре механизм апоптоза.



## Rapid Release™

	<p>этому. Точные вибрации RRT могут имитировать фазу “релаксации напряжения”, характерную для здорового ремоделирования, и тем самым помогать тканям перейти к разрешению — поэтому даже давние ограничения в соединительной ткани нередко становятся мягче уже в течение сеанса».</p>		
<p>Модуляция жесткости ВКМ для адаптивного ремоделирования</p>	<p>«Tomasek и соавт. (2002) показывают: увеличение жесткости внеклеточного матрикса из-за тяги миофибробластов поддерживает цикл патологического ремоделирования. Высокочастотная вибрация RRT может уменьшать “ригидность” тканей и возвращать матриксу податливость без необходимости сильного ручного давления. Это помогает “разблокировать” фасцию и объясняет ощутимые улучшения объема движений и болевых ощущений».</p>	<p>Под натяжением миофибробласты перестраивают ВКМ в выровненные жесткие пучки; более податливые субстраты снижают дифференцировку (стр. 355–356; ссылка 87).</p>	<p>Связывает сдвиговые/осциллирующие эффекты вибрации с «размягчением» матрикса и поддерживает тезис о быстрых заметных изменениях (например, податливость рубца) как о механорегулируемой адаптации, а не только о временном облегчении симптомов.</p>
<p>Смещение баланса сил: патологические длительные нагрузки против физиологических кратковременных</p>	<p>«В обзорной работе Tomasek и соавт. (2002) различают длительные (патологические) и кратковременные (физиологические) механические воздействия, которые</p>	<p>Изометрическое натяжение поддерживает прото-миофибробласты; кратковременное снижение напряжения сопровождается сокращением, а затем разрешением процесса (стр. 351–352; ссылка 42).</p>	<p>Позволяет описывать RRT как “переводчик сил”: преобразование вредного длительного натяжения в более физиологичный режим, что помогает объяснять эффективность при «упорных» проблемах</p>



**Rapid Release™**

	<p>по-разному задают судьбу соединительной ткани. RRT использует терапевтические осцилляции, чтобы “перебить” хроническое натяжение и вернуть тканям динамику — отсюда те самые моменты облегчения, когда хроническая скованность сменяется более свободным движением».</p>		<p>соединительной ткани (например, послеоперационные рубцы).</p>
<p>Контроль TGF-<math>\beta</math>1-зависимой дифференцировки</p>	<p>«Tomasek и соавт. (2002) подчеркивают, что TGF-<math>\beta</math>1 становится драйвером созревания миофибробластов именно в условиях натяжения. Можно предположить, что вибрации RRT ослабляют эту синергию на клеточном уровне, снижая риск “передифференцировки” и позволяя тканям восстанавливаться более адаптивно — что согласуется с быстрым ростом гибкости и ощущением “легкости” у многих клиентов».</p>	<p>Для полной индукции <math>\alpha</math>-SMA и синтеза ВКМ TGF-<math>\beta</math>1 требует натяжения; без него дифференцировка тормозится (стр. 353–354; ссылки 14, 53).</p>	<p>Дает молекулярный «якорь» для специфичности RRT: связывает наблюдаемые изменения с модификацией механосигналинга, повышая убедительность при обсуждении вибрационной терапии.</p>
<p>Вдохновение для механотерапевтических вмешательств при фиброзе</p>	<p>«Следуя призыву Tomasek и соавт. (2002) воздействовать на механочувствительные пути при фиброзе, RRT предлагает неинвазивный вибрационный подход</p>	<p>Обсуждаются подходы вроде ингибиторов Rho-киназы и вмешательств, изменяющих натяжение, чтобы ограничить персистенцию миофибробластов (стр. 359; ссылка 90). Недостаток данных о динамических</p>	<p>Позиционирует RRT как практическое развитие терапевтических импликаций обзора и помогает «упаковать» тему для выступлений и научно-популярных материалов, делая акцент на</p>



## Rapid Release™

	<p>к уменьшению соединительнотканн х контрактур. Это соответствует их идее о том, что модуляция натяжения является ключом к разрешению процесса и может лежать в основе выраженных изменений в свободе движений и снижении боли».</p>	<p>стимулах указывает на потенциал осциллирующих воздействий.</p>	<p>механотерапии соединительной ткани.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------