

УДК 616.24-036.12+616.36-004: 616.273.55

© М. А. Захарова, 2010.

РЕГИОНАРНЫЙ (ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫЙ) ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ПЕНТОКСИФИЛЛИН-ЗАВИСИМАЯ ПЛАЗМИН– И УРОКИНАЗА–ОПОСРЕДОВАННАЯ ЛИМФОИДНАЯ (ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ) РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ФАКТОРОВ РОСТА КЛЕТКАМИ ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

М. А. Захарова

Кафедра внутренней медицины №1 (заведующий кафедрой – проф. А.А. Хренов), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

THE REGIONAL (ENDOBONCHIAL) FIBRINOLYTIC ACTIVITY AND PENTOXIFYLLINE-DEPENDENT PLASMIN- AND UROKINASE-MEDIATED LYMPHOID (LEUKOCYTE) REGULATION ON GROWTH FACTORS SYNTHESIS BY BRONCHIAL EPITHELIAL CELLS IN PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND LIVER CIRRHOSIS

М. А. Zakharova

SUMMARY

The regional fibrinolytic (activator) activity and the influence of pentoxifylline upon plasmin- and urokinase-induced lymphoid regulation of cytokine synthesis by bronchial epithelial cells were investigated in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and liver cirrhosis (LC). The decrease of endobronchial fibrinolytic ability is revealed, that is a factor of accelerated development of tissue fibrosis of respiratory system. It is established, that LC in patients with COPD worsen the misbalance of lymphoid regulation of cytokine homeostasis in bronchial epithelium (increased level of TGF- β 1). The decreasing of leukocytes regulation of cytokine homeostasis through the influence on the cytokines synthesis activity by bronchial epithelial cells is grounded. It allows interpreting the disorder of urokinase-mediated inhibiting influence of mononuclear leukocytes upon the synthesis of growth factors by bronchial epithelial cells as an important mechanism of increased content of TGF- β 1 in the bronchial wall. The possibility of mediated (through urokinase-induced leukocyte (lymphoid) regulation of cytokine synthesis TNF- α и TGF- β 1 by bronchial epithelial cells) cytokine-modulated effect of pentoxifylline is proved *in vitro* in the culture of bronchial epithelial cells.

РЕГІОНАРНИЙ (ЕНДОБРОНХІАЛЬНИЙ) ФІБРИНОЛІТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ І ПЕНТОКСИФІЛІН-ЗАЛЕЖНА ПЛАЗМІН– І УРОКІНАЗА–ОПОСЕРЕДКОВАНА ЛІМФОЇДНА (ЛЕЙКОЦИТАРНА) РЕГУЛЯЦІЯ СИНТЕЗУ ФАКТОРІВ РОСТУ КЛІТИНАМИ ЕПІТЕЛІЮ БРОНХІВ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ І ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

М. О. Захарова

РЕЗЮМЕ

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) та цироз печінки (ЦП) вивчались регіонарна фібринолітична (активаторна) активність і вплив пентоксифіліну на плазмін- і урокіназа-індуковану лімфоїдну регуляцію синтезу цитокінів клітинами епітелію бронхів. Виявлено зниження ендобронхіального фібринолітичного потенціалу, що є фактором прискореного розвитку фіброзу тканин бронхолегеневої системи. Виявлено, що ЦП у хворих із ХОЗЛ поглиблює дисбаланс лімфоїдної регуляції цитокінового гомеостазу на рівні епітелію бронхів (підвищення вмісту TGF- β 1). Документовано зниження лейкоцитарної регуляції цитокінового гомеостазу шляхом впливу на активність синтезу цитокінів клітинами епітелію бронхів, що дозволяє розцінювати порушення урокіназа-опосередкованого інгібуючого впливу мононуклеарних лейкоцитів на синтез фактора росту клітинами бронхіального епітелію як важливий механізм підвищення вмісту TGF- β 1 на рівні бронхіальної стінки. Доведена можливість опосередкованого (через урокіназа-індуковану лейкоцитарну (лімфоїдну) регуляцію синтезу цитокінів TNF- α і TGF- β 1 клітинами епітелію бронхів) цитокін-модуючої дії пентоксифіліну в досліді *in vitro* з культурою клітин епітелію бронхів.

Ключевые слова: пентоксифиллин, фибринолиз, факторы роста, активаторы плазминогена, плазменная активность, цирроз печени, хроническое обструктивное заболевание легких.

К ключевым механизмам патогенеза как хронических неспецифических воспалительных заболеваний печени, так и органов дыхания относится ассоциированное с воспалением фиброобразование [4, 5, 6, 7]. Последнее, в свою очередь, непосредственно зависит от уровня и активности цитокинов (включая факторы роста), которые регулируют воспалительный ответ на повреждение клеток и модулируют фиброгенез [8, 9, 10]. Принципиальное значение в проблеме фиброгенеза имеют исследования Arthur M.J. (2002) и Issa R. и соавт. (2004), позволившие утверждать, что после прекращения действия провоцирующего фактора фиброз способен разрешиться [10, 22].

К NF-κB-зависимым модуляторам синтеза широкого спектра цитокинов мононуклеарными лейкоцитами и клетками сосудистого эндотелия относятся такие факторы фибринолиза (образующиеся *in loco morbi*), как кровяной, тканевый и мочевого (урокиназа, urokinase-type plasminogen activator – uPA) активаторы плазминогена, а также активная форма фибринолитического фермента – плазмин [16, 17].

Последние относятся также к модуляторам репаративной регенерации как печени, так и слизистой оболочки бронхов и легочной паренхимы, а также TGF-β1-зависимого апоптоза фибробласта – важнейшего момента в развитии фиброобразования [20, 21].

Основной целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности применения пентоксифиллина для коррекции цитокинового (факторы роста) гомеостаза в комплексном лечении ЦП, протекающего в сочетании с ХОЗЛ.

В настоящей работе нами предпринята попытка подойти к проблеме расшифровки патогенетических особенностей сочетанного течения ХОЗЛ и ЦП с позиции оценки фибринолитической активности крови и функциональной интеграции иммунной и фибринолитической систем – пентоксифиллин-зависимой экспрессии лимфоцитами поверхностных рецепторов к тромбину и активаторам плазминогена (с учетом их GF(факторы роста)-модулирующей активности), а также влияния лейкоцитов на фибринолитическую активность зуглобулиновой фракции аутологичной плазмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением состояло 48 больных, разделенных на две группы. В 1-ю группу вошли 20 больных с сочетанным течением ЦП (преимущественно – алкогольного генеза) и ХОЗЛ (I-II степени тяжести), во 2-ю группу – 28 больных ХОЗЛ (I-II степени тяжести). Контрольную группу составили 14 здоровых лиц.

Определение фибринолитической (активаторной) активности мокроты проводилось с использованием метода фибриновых пластин (прогретых и непрогретых) Astrup T., Mullertz S. [9].

Нами использован модифицированный метод краткосрочных органных культур, обеспечивающий культивирование клеток бронхиального эпителия *in vitro* по Лурия Е.А. [2, 3]. Культивация проводилась в присутствии антибиотиков (бензилпенициллина натриевой соли 1000 ЕД и стрептомицина сульфата 0,01 г на 1 мл культуральной среды). Уровень цитокинов в культуральной среде культуры клеток бронхиального эпителия определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (ООО «Цитокины» (Россия) IL-1, протеиновый контур – TNF-α, IL-4). Содержание в культуральной среде активной формы (TGF-β1) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «TGFβ1 Emax® ImmunoAssay System» (Promega, США). Оценка результатов осуществлялась фотометрически.

Для изучения пентоксифиллин-зависимой плазмин- и урокиназа(uPA)-опосредованной лимфоидной (лейкоцитарной) регуляции синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов дополнительно получали суспензию аутологичных мононуклеарных клеток при центрифугировании гепаринизированной венозной крови с последующей постановкой ряда «нагрузочных» экспериментов: опыт 1: культивация клеток эпителия в термостате при 37°C в течение трех суток ® определение уровня цитокина; опыт 2: суспензия аутологичных мононуклеарных клеток, в дозе 80г10⁶ (контроль – в камере Горяева) ® культивация ® определение уровня цитокина; опыт 3: суспензия мононуклеаров перед введением в культуральную среду инкубировалась с плазмином (0,05 мл) ® отмывание клеток ® в культуральную среду; опыт 4: инкубация с плазмином (0,05 мл) ® отмывание клеток ® инкубация с пентоксифиллином (1 % – 0,01 мл) ® отмывание клеток ® в культуральную среду.

Изучение плазмин-индуцированного синтеза цитокинов проводилось с использованием раствора плазмина (готовят путем активации плазминогена стрептокиназой в объемных соотношениях 10 мл и 0,2 мл соответственно в течение 10 минут [1]). Изучение uPA-индуцированного синтеза цитокинов проводилось с использованием инкубационной экспериментальной модели с 0,05 мл (100 ME) урокиназы (Пуроцин, «Италко»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования фибринолитической (активаторной) активности мокроты у больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у 14 практически здоровых людей (призывников, контрольная группа), поступивших в пульмонологическое отделение для решения спорных диагностических вопросов и у которых после комплексного обследования, включая диагностическую фибробронхоскопию, патологии органов дыхания выявлено не было, бронхоальвеолярные смывы лизиса

фибриновой пластины не давали (фибринолитическая активность смывов равнялась нулю). Установлено также, что у всех больных ХОЗЛ ФА мокроты существенно повышена, а у больных с сочетанным течением ХОЗЛ и ЦП (1-й группа) исследованный показатель в 1,4 раза ($p < 0,001$) ниже. Можно предположить, что сниженный (в

сравнении со 2-й группой больных) эндобронхиальный фибринолитический потенциал у лиц с сочетанной гепатопульмональной патологией может способствовать нарушению реканализации бронхов, хронизации воспалительного процесса и, в конечном итоге, ускоренному развитию фиброза тканей бронхолегочной системы.

Таблица 1

ФА мокроты у больных 1-й и 2-й групп, мм²

Группа	Статистический показатель	ФА
1-я группа (ХОЗЛ + ЦП)	$M \pm m$ n	$81,16 \pm 3,75$ 20
2-я группа (ХОЗЛ)	$M \pm m$ n p	$116,94 \pm 4,82$ 28 < 0,001
Контрольная группа (бронхоальвеолярные смывы)	$M \pm m$ n	$0,0 \pm 0,0$ 14

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с 1-й группой больных.

Результаты исследования влияния пентоксифиллина на плазмин- и uPA-индуцированную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов у больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 2.

Анализ представленного в табл. 2 цифрового материала свидетельствует, что введение в культуру клеток бронхиального эпителия взвеси аутологичных мононуклеаров (в начале культивирования) у больных 1-й группы приводит к снижению синтеза клетками активной формы TGF- β 1 на 14,2% ($p_1 < 0,02$), у больных 2-й группы – на 14,6% ($p_1 < 0,01$). При этом исходный (в опыте 1) уровень фактора роста в культуральной среде у больных 2-й группы на 36,0% ($p < 0,001$) ниже, чем у больных 1-й группы.

Установлено, что под влиянием преинкубации мононуклеарных лейкоцитов с плазмином клетки приобретают свойство потенцировать синтез эпителиальными клетками бронхов трансформирующего фактора роста: в опыте 3 исследованный показатель возрастает у больных 1-й группы на 13,7% ($p_2 < 0,02$), у больных 2-й группы – на 29,8% ($p_2 < 0,001$).

В опыте 4 нами выявлена способность пентоксифиллина модулировать плазмин-индуцированную лейкоцитарную (лимфоидную) регуляцию функциональной активности эпителиальных клеток бронхов: исследованный показатель снижается у больных 1-й группы на 39,0% (p_1 и $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,02$), у больных 2-й группы – на 22,4% ($p - p_3 < 0,001$).

Таким образом, результаты наших исследований позволяют утверждать, что ЦП у больных ХОЗЛ выступает в качестве своеобразного «фактора отягощения» дисбаланса лейкоцитарной (иммунной) регуляции цитокинового гомеостаза путем влияния на цитокинсинтезирующую активность клеток иного гистотипа (эпителия бронхов).

Можно также предположить, что важным механизмом повышения уровня TGF- β 1 на уровне тканей бронхолегочной системы у больных 1-й группы является плазмин-опосредованное потенцирующее влияние мононуклеарных лейкоцитов на синтез фактора роста клетками бронхиального эпителия.

Помимо этого, результаты наших экспериментов документируют и опосредованное (через плазмин-индуцированную лейкоцитарную (лимфоидную) регуляцию) антицитокиновое действие пентоксифиллина в витральном опыте с культурой клеток эпителия бронхов больных ХОЗЛ, прежде всего – протекающим в сочетании с ЦП.

Нами также установлено, что у больных ХОЗЛ, протекающим в сочетании с ЦП, помимо сниженного уровня активатора плазминогена на регионарном (эндобронхиальном) уровне, нами выявлена существенно сниженная «ответственность» лейкоцитов на uPA-стимул, заключающаяся в сниженной лейкоцитарной (иммунной) регуляции цитокинового гомеостаза путем влияния на цитокинсинтезирующую активность клеток иного гистотипа (эпителия бронхов).

Можно предположить, что важным механизмом повышения уровня TGF- β 1 на уровне бронхиальной стенки у больных 1-й группы является, помимо сниженного активаторного потенциала, нарушение uPA-опосредованного ингибирующего влияния мононуклеарных лейкоцитов на синтез фактора роста клетками бронхиального эпителия.

Результаты наших экспериментов также документируют и опосредованное (через uPA-индуцированную лейкоцитарную (лимфоидную) регуляцию) антицитокиновое действие пентоксифиллина в витральном опыте с культурой клеток эпителия бронхов больных ХОЗЛ, прежде всего – у больных с сочетанной гепатопульмональной патологией.

Таблица 2

Влияние пентоксифиллина на плазмин- и uPA-индуцированную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов у больных 1-й и 2-й групп, пг/мл

Группа	Стат. показ.	Опыт 1	Опыт 2	Опыт 3 (+ плазмин)	Опыт 4 (+ плазмин + пентоксифиллин)	Опыт 3 (+ uPA)	Опыт 4 (+ uPA + пентоксифиллин)
1-я группа	M ± m n р р ₁ р ₂ р ₃	81,16 ± 3,75 20 — — — —	69,64 ± 2,70 20 — — 0,02 —	79,15 ± 2,78 20 — — > 0,5 < 0,02 —	59,38 ± 2,21 20 — < 0,001 < 0,01 < 0,001	63,54 ± 2,39 20 — — < 0,001 < 0,1 —	51,08 ± 2,12 20 — < 0,001 < 0,001 < 0,001
2-я группа	M ± m n р р ₁ р ₂ р ₃	51,92 ± 1,76 28 < 0,001 — —	44,46 ± 1,95 28 < 0,001 < 0,01 —	57,70 ± 2,06 28 < 0,001 < 0,05 < 0,001 —	36,72 ± 1,42 28 < 0,001 < 0,001 < 0,01 < 0,001	38,60 ± 1,80 28 < 0,001 < 0,001 < 0,05 —	31,37 ± 1,56 28 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,01
1-я группа	M ± m n р р ₁ р ₂ р ₃	21,22 ± 0,87 20 — — — —	24,20 ± 1,22 20 — — 0,05 —	29,82 ± 1,41 20 — — < 0,001 < 0,01 —	19,79 ± 0,89 20 — < 0,5 < 0,01 < 0,001	27,22 ± 1,24 20 — — < 0,001 < 0,1 —	32,26 ± 1,38 20 — < 0,001 < 0,001 < 0,01
2-я группа	M ± m n р р ₁ р ₂ р ₃	16,71 ± 0,91 28 < 0,001 — —	22,74 ± 1,00 28 < 0,5 < 0,001 — —	28,66 ± 1,23 28 > 0,5 < 0,001 < 0,001 —	17,52 ± 0,81 28 < 0,1 > 0,5 < 0,001 < 0,001	32,41 ± 1,06 28 < 0,02 < 0,001 < 0,001 —	19,57 ± 1,03 28 < 0,001 < 0,05 < 0,05 < 0,001
1-я группа	M ± m n р р ₁ р ₂ р ₃	36,75 ± 1,52 20 — — — —	35,60 ± 2,19 20 — — > 0,5 —	37,64 ± 1,71 20 — — > 0,5 > 0,5 < 0,5 —	36,13 ± 1,47 20 — > 0,5 > 0,5 > 0,5 > 0,5	33,31 ± 1,26 20 — — < 0,1 < 0,5 —	32,30 ± 1,21 20 — < 0,05 < 0,2 > 0,5
2-я группа	M ± m n р р ₁ р ₂ р ₃	18,84 ± 0,98 28 < 0,001 — —	21,23 ± 0,99 28 < 0,001 < 0,1 — —	24,92 ± 0,90 28 < 0,001 < 0,001 < 0,01 —	21,07 ± 0,95 28 < 0,001 < 0,2 > 0,5 < 0,01	23,51 ± 0,91 28 < 0,001 < 0,001 < 0,1 —	19,70 ± 0,93 28 < 0,001 > 0,5 < 0,5 < 0,01
1-я группа	M ± m n р р ₁ р ₂ р ₃	5,59 ± 0,28 20 — — — —	4,89 ± 0,24 20 — — < 0,1 —	6,04 ± 0,21 20 — — < 0,2 < 0,001 —	5,37 ± 0,23 20 — > 0,5 < 0,2 < 0,05	5,64 ± 0,35 20 — — > 0,5 < 0,1 —	4,81 ± 0,20 20 — < 0,05 > 0,5 < 0,05
2-я группа	M ± m n р р ₁ р ₂ р ₃	5,03 ± 0,28 28 < 0,2 — — —	4,68 ± 0,27 28 > 0,5 < 0,5 — —	5,93 ± 0,32 28 > 0,5 < 0,05 < 0,01 —	4,98 ± 0,28 28 < 0,5 > 0,5 < 0,5 < 0,05	4,93 ± 0,24 28 < 0,1 > 0,5 > 0,5 —	3,65 ± 0,27 28 < 0,001 < 0,001 < 0,01 < 0,001

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с 1-й группой больных в соответствующем эксперименте, p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с опытом 1 в той же группе больных, p_2 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с опытом 2 в той же группе больных, p_3 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с опытом 3 в той же группе больных в соответствующей экспериментальной модели.

ВЫВОДЫ

1. Наличие ЦП у больных ХОЗЛ характеризуется статистически значимым снижением эндобронхиального фибринолитического потенциала, что может способствовать нарушению реканализации бронхов, хронизации воспалительного процесса и, в конечном итоге, ускоренному развитию фиброза тканей бронхолегочной системы.

2. ЦП у больных ХОЗЛ выступает в качестве своеобразного «фактора отягощения» дисбаланса лейкоцитарной (иммунной) регуляции цитокинового гомеостаза путем влияния на цитокинсинтезирующую активность клеток иного гистотипа (эпителия бронхов). Можно также предположить, что важным механизмом повышения уровня TGF- β 1 на уровне тканей бронхолегочной системы у больных 1-й группы является плазмин-опосредованное потенцирующее влияние мононуклеарных лейкоцитов на синтез фактора роста клетками бронхиального эпителия.

3. У больных с сочетанной гепатопульмональной патологией, помимо сниженной активности активатора плазминогена на регионарном (эндобронхиальном) уровне, выявлена существенно сниженная «отвечаемость» лейкоцитов на uPA-стимул, заключающаяся в сниженной лейкоцитарной (иммунной) регуляции цитокинового гомеостаза путем влияния на цитокинсинтезирующую активность клеток эпителия бронхов. Указанные факты позволяют предположить, что важным механизмом повышения уровня TGF- β 1 на уровне бронхиальной стенки у больных 2-й группы является, помимо сниженного активаторного потенциала, нарушение uPA-опосредованного ингибирующего влияния мононуклеарных лейкоцитов на синтез фактора роста клетками бронхиального эпителия.

4. Результаты наших экспериментов свидетельствуют о возможности опосредованного (через uPA-индуцированную лейкоцитарную (лимфоидную) регуляцию синтеза цитокинов TNF- α и TGF- β 1 клетками эпителия бронхов) цитокин-модулирующего действия пентоксифиллина в витральном опыте с культурой клеток эпителия бронхов больных с сочетанной гепатопульмональной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1993. – 344с.
2. Лурия Е.А. Кроветворная и лимфоидная ткань в культурах. – М.: Медицина, 1972. – 176 с.
3. Лурия Е.А. Органные культуры кроветворной и лимфоидной ткани: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук: 03.099 / Академия мед. наук СССР. – М., 1972. – 37 с.

4. Малежик Л.П., Альфонсов В.В., Будажапова Д.Ц. Влияние тромбина на функциональную активность макрофагов и лимфоцитов // Гематология и трансфузиология. – 1993. – №9. – С.22–27.

5. Пуртов А.В., Хренов А.А. Клиническая и патофизиологическая интерпретация лейкоцитарного фибринолиза // Противотромботическая терапия в клинической практике. Вопросы фибринолиза и тромболитика: Тез. докл. IV Всесоюз. науч. конф. – М. – 1990. – С. 118–119.

6. Хренов О.А. Роль печінки у формуванні імунного та протеолітичного потенціалів легень у хворих на гостру пневмонію, хронічний бронхіт і бронхіальну астму: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Київський держ. ін-т удосконалення лікарів. – К., 1995. – 50 с.

7. Чучалин А.Г. Хронические obstructивные болезни легких. – М.: ЗАО «ИЗ-во БИНОМ», СПб.: Невский Диалект, 1998. – 512 с.

8. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // Am. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 99. - P. 1160–1174.

9. Albanis E., Friedman S.L. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy // Clin. Liver Dis. - 2001. - N.5. - P.315 - 334.

10. Arthur M.J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C // Gastroenterol. - 2002. - N.122. - P.1525-1528.

11. Astrup T., Mullertz S. The fibrin plate methods for estimation fibrinolytic activity // Arch. Bioch. Bioph. – 1972. – Vol.40. – P.346–351.

12. Benyon R.C., Iredale J.P. Is liver fibrosis reversible? // Gut. - 2000. - Vol.46. – P.443–446.

13. Colson A., Willems B., Thissen J.P. Inhibition of TNF-alpha production by pentoxifylline does not prevent endotoxin-induced decrease in serum IGF-I // J. Endocrinol. - 2003. - Vol 178, №1. - P.101-109.

14. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells // Semin. Liver Dis. - 2001. - Vol.21. – P. 311–335.

15. Gonta A., Dan G.-A., Codita I. Effects of pentoxifylline on TNF-alpha and endothelial dysfunction in patients with severe heart failure // Eur. J. Heart Failure. - 2000. - Vol. 2, Suppl.1. - P. 9-19.

16. Jutel M. Adhesion molecules in allergic inflammation / Allergology & Clinical Immunology International. – 1999. – Vol. 5, №3. – P. 153–158.

17. Lymphocyte urokinase – the important stage in immune fibrinolysis regulation / Bratchik A.M., Beloglasov V.A., Kilessa V.V., Kuschenkov I.K. // J. Fibrinolysis. – 1988. – Vol.2, Suppl.1. – P.170.

18. Pentoxifylline protects L929 fibroblasts from TNF- β toxicity via the induction of heme oxygenase-1 /

G.-S.Oh, H.-O.Pae, M.-K.Moon et al. // *Biochem. Biophys. Resear. Communic.* - 2003. – Vol.302, №1. – P. 109-113.

19.Pinzani M. Liver fibrosis // *Sprin. Semin. Immunopathol.* – 2003. – Vol.21. – P. 475–490.

20.Plasminogen activation induced pericellular fibronectin proteolysis promotes fibroblast apoptosis / J.C.Horowitz, D.S.Rogers, R.H.Simon et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* - 2008. – Vol. 38, № 1. – P. 78–87.

21.Plasminogen deficiency results in poor clearance of non-fibrin matrix and persistent activation of hepatic stellate cells after an acute injury / V.L.Ng, G.E.Sabla, H.Melin-Aldana et al. // *J. Hepatol.* - 2001. - Vol. 35. – P. 781-789.

22.Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix crosslinking / Issa R., Rich C.B., Foster J.A. et al. // *Gastroenterol.* - 2004. - N.126. - P.1795-1808.