

# ДО ПИТАННЯ ПРО РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В РЕАЛІЗАЦІЇ СИСТЕМНОЇ ВІДПОВІДІ НА ПОШКОДЖЕННЯ

Проф. О. М. Хвисюк, канд. біол. наук С. Б. Павлов, канд. мед. наук Г. Б. Павлова

Харківська медична академія післядипломної освіти

На основі загальних положень про функціональну систему сполучної тканини, запально-репаративну реакцію як стереотипну реакцію відповіді на ушкодження відповідно до адаптаційних резервів сполучної тканини розглянуто питання міжклітинних взаємодій і дисбалансу в системі цитокінів. Викладено сучасні уявлення про походження і функції клітин фібробластичного ряду (прогеніторних клітин, фібробластів, міофібробластів, фіброклстів, фіброцитів) та їх ролі в реалізації основних функцій сполучної тканини, синтезі міжклітинних медіаторів, процесах репаративної регенерації в нормі та патології (запалення, фіброгенез).

Розглянуто відмінності реактивності сполучної тканини на різних стадіях пошкодження, складні взаємозв'язки в процесах регуляції, що становлять великий і перспективний напрямок для досліджень, у тому числі процесів репарації у разі загоєння ран і фіброзно-склеротичних захворювань паренхіматозних органів. Обговорюється перспективність цього напрямку для подальшого вивчення адаптаційних резервів організму й поглиблення знань про патогенез захворювань різної етіології.

**Ключові слова:** цитокіни, ремоделювання, сполучна тканина.

## К ВОПРОСУ О РОЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РЕАЛИЗАЦИИ СИСТЕМНОГО ОТВЕТА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Проф. А. Н. Хвисюк, канд. биол. наук С. Б. Павлов,  
канд. мед. наук Г. Б. Павлова

На основе общих положений о функциональной системе соединительной ткани, воспалительно-репаративной реакции как стереотипной реакции ответа на повреждение с учетом адаптационных резервов соединительной ткани рассмотрены вопросы межклеточных взаимодействий и дисбаланса в системе цитокинов. Изложены современные представления о происхождении и функции клеток фибробластического ряда (прогениторных клеток, фибробластов, миофибробластов, фиброклстов, фиброцитов) и их роли в реализации основных функций соединительной ткани, синтезе межклеточных медиаторов, процессах репаративной регенерации в норме и патологии (воспаление, фиброгенез).

Рассмотрены различия реактивности соединительной ткани на разных стадиях повреждения, сложные взаимосвязи в процессах регуляции, представляющие обширное и перспективное направление для исследований, в том числе процессов репарации при заживлении ран и фиброзно-склеротических заболеваниях паренхиматозных органов. Обсуждается перспективность данного направления для дальнейшего изучения адаптационных резервов организма и углубления знаний о патогенезе заболеваний различной этиологии.

**Ключевые слова:** цитокины, ремоделирование, соединительная ткань.

## TO THE QUESTION ABOUT THE ROLE OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE CONNECTIVE TISSUE IN THE REALIZATION OF THE SYSTEMIC RESPONSE TO INJURY

A. N. Khvisyuk, S. B. Pavlov, G. B. Pavlova

On the basis of General provisions on the functional system of connective tissue, inflammatory-reparative response as the stereotypical response to injury, given the adaptive reserves of the connective tissue are considered questions of the intercellular interactions and imbalance in the system of cytokines. Modern ideas about the origin and functions of cells fibroblastic series (progenitor cells, fibroblasts, myofibroblasts, fibroclasts, fibrocyts) and their role in the implementation of the main functions of connective tissue, synthesis of intracellular mediators, the processes of reparative reneral in norm and pathology (inflammation, fibrogenesis).

Examine the differences in the reactivity of connective tissue in various stages of damage, the complex interactions in the processes of regulation that represents a vast and promising area for research, including reparation processes in wound healing and fibro-sclerotic disease of the parenchymatous organs. Discusses the prospects of this direction for further study of adaptation reserves of the body and deepening of the knowledge about the pathogenesis of diseases of various etiology.

**Keywords:** cytokines, remodeling, connective tissue.



В основі будь-якого патологічного процесу лежить універсальна відповідь організму на певне його пошкодження. Ключова роль у формуванні та реалізації цієї відповіді належить функціональній системі сполучної тканини (ФССТ). Системна реакція сполучної тканини (СТ) — патогенетична і клініко-фізіологічна основа різних патологічних процесів та захворювань.

Питання про роль СТ у розвитку патологічного процесу має тривалу історію. Концепція про СТ як функціональну систему і її роль у розвитку хвороби була сформульована О. О. Богомольцем у 20-х роках ХХ ст., який виділив дві принципові характеристики: 1) ФССТ має широкий спектр регуляторного впливу щодо різних клітин і тканин; 2) ФССТ належить одне з центральних місць у реалізації захисної функції.

Таке розуміння ролі ФССТ на багато років визначило нинішні уявлення про значення ФССТ як у регуляції гомеостазу в умовах норми, так і в разі різної патології. Досягнення науки цього часу надають величезну кількість фактів, які повністю їх підтверджують.

У міру розвитку досліджень було визначено основні властивості СТ, котра, як зазначали багато авторів, відрізняється поліфункціональністю, виконуючи структурно-утворюючу (опорну), трофічну (метаболічну) і захисну (бар'єрну) функції. Аналізуючи СТ як функціональну систему, виділяють основні властивості, поєднання яких відрізняє її від більшості інших органних і тканинних систем організму: універсальність, спеціалізацію, багатоконпонентність, поліморфізм клітинних систем, поліфункціональність і високу здатність до адаптації (пластичність) [4]. Інтегральною функцією СТ є підтримання гомеостазу і морфостазу (постійність структури) органів і всього організму. СТ функціонує як єдине ціле, патологія однієї структури — волокнистої — неминуче призведе до дисрегуляції інших компонентів, зокрема основної речовини і, ймовірно, всієї системи загалом із порушенням основних її функцій — опірної, трофічної, транспортної [4].

Чому саме роль СТ у розвитку патологічного процесу виявилася настільки важливою

і багатогранною? Є кілька основних фактів, які можуть дати відповідь на це питання. По-перше, СТ належить одне з центральних місць у формуванні морфологічного складу всіх органів і тканин, вона складає більш ніж 50 % маси тіла. По-друге, всі компоненти СТ чинять унікальний регуляторний вплив, багато в чому визначаючи систему міжтканинних і міжклітинних взаємодій. По-третє, позаклітинний матрикс (ПКМ) становить не лише опірну структуру, а й резервуар медіаторів міжклітинної взаємодії — цитокінів [3].

Згідно із сучасними уявленнями про закони загальної патології, в основі розвитку будь-якого захворювання лежить порушення міжклітинних взаємодій і дисбаланс у системі цитокінів. Клітини у відповідь на пошкодження виробляють комплекс вазоактивних, про- та протизапальних, просклеротичних, проапоптозних медіаторів — цитокінів. Група білкових молекул, що відіграє основну роль у регуляції міжклітинних взаємодій, отримала назву «цитокінова система». Мережа цитокінів є найважливішим інструментом імунної системи, яка здійснює взаємодію клітин різного типу в імунній відповіді. Численні факти свідчать про наявність тісного взаємозв'язку між рівнем продукції цих молекул і клінічними характеристиками патологічного процесу. На підставі цих даних постійно розширюються галузі медицини, у яких визначення рівня цитокінів у крові або біологічних середовищах твердофазним імуноферментним методом може дати цінну інформацію для діагностики або прогнозу перебігу захворювання, а також моніторингу ефективності терапії.

Нині відомо, що під час розвитку будь-якого патологічного процесу відбувається комплекс взаємодій СТ із різними клітинами і структурами, складність оцінки яких посилюється необхідністю в кожному конкретному випадку враховувати характер, силу і тривалість дії шкідливого чинника. У цьому разі завжди слід мати на увазі ще одне важливе положення: незважаючи на те, що в кожному органі компоненти СТ (із можливими відмінностями за кількістю) ідентичні, їх взаємодія



з клітинами паренхіми того чи іншого органа може призводити до набуття деяких нових властивостей, що визначає їх органоспецифічність. Саме ці факти лежать в основі надзвичайно широкої гетерогенності взаємодії компонентів СТ в умовах патології.

СТ — це комплекс клітин, волокон та основної речовини, які об'єднуються спільністю походження і виконуваних функцій та становлять єдине ціле. Головними компонентами СТ є:

- 1) волокнисті структури колагенового й еластичного типів;
- 2) основна (аморфна) речовина;
- 3) клітинні елементи (клітини фібробластичного ряду, макрофаги, лаброцити, адвентиціальні клітини, плазматичні клітини, перицити, адипоцити).

Різні форми клітин фібробластичного ряду утворюють міжклітинну речовину СТ. Зокрема, фібробласти продукують колаген, еластин, протеоглікани, глікопротеїни [15], фіброцити підтримують міжклітинну речовину в певному структурному стані, а фіброкласти руйнують його за умов, які потребують ремоделювання каркаса волокон. Завдяки цим властивостям клітин фібробластичного ряду здійснюється одна з функцій волокнистої СТ — репаративна (пластична).

Ріст СТ під час різних патологічних процесів (рани шкіри, дефекти тканин і органів або розвиток склеротичних процесів) має загальні закономірності. Цей процес складається зі стадій пошкодження, запалення, проліферації фібробластів і росту судин, аж до утворення грануляційної тканини, ремоделювання, інволюції або стабілізації фіброзної тканини [4]. Для надлишкового (фіброз, склероз) або недостатнього розвитку СТ (незагойні рани й виразки) має значення активність проліферативної реакції і співвідношення біосинтезу та катаболізму колагену.

Надлишковий ріст СТ є одним з основних чинників патогенезу багатьох захворювань (кардіосклероз і пов'язана з ним серцева недостатність, контрактури суглобів, спайкова хвороба, пневмосклероз, цироз печінки, нефросклероз), а недостатнє утворення СТ

призводить до тривалого загоєння ран і є актуальною проблемою в хірургії, супроводжується неспроможністю швів.

Тому СТ як елемент репаративного процесу упродовж багатьох років привертає пильну увагу вчених-медиків. Останнім часом (у зв'язку з бурхливим розвитком знань у галузі молекулярної і клітинної біології) вона фокусується й на можливості керування ростом і розвитком СТ.

Поєднання запалення, регенерації та фіброзу реалізується завдяки макрофагально-фібробластичній взаємодії, яка веде до міграції та прискореної проліферації фібробластів, їх диференціювання, синтезу і секреції колагену й інших компонентів матриксу, активного фібрилогенезу [5].

Доведено, що практично всі структури ПКМ СТ можуть проявляти регуляторні властивості вже на рівні кісткового мозку, зокрема кістково-мозкових попередників [14]. Не менш важливою біологічною особливістю білків ПКМ є їх схильність до взаємодії, по-перше, один з одним, а по-друге, — з багатьма рецепторами клітин.

Одна з основних функцій білків ПКМ — взаємодія компонентів СТ. Через взаємодію з клітинними рецепторами — інтегринами — вони ініціюють міжклітинні взаємодії. Лігандами для інтегринів найчастіше є різні білки ПКМ: колаген, фібронектин та ін. Тому інтегринові рецептори відіграють ключову роль у контактній взаємодії клітин із ПКМ. Вони взаємодіють і з факторами росту, які секретуються в разі пошкодження тканин [21].

Значну роль у взаємодії з іншими білками ПКМ і клітинними компонентами відіграє фібронектин, котрий розцінюють як один з основних білків ПКМ [25]. Біологічні особливості фібронектину дають змогу говорити про його важливість у диференціюванні ембріональних стовбурових клітин [34].

У 1994 р. було виявлено, що фібробласти можуть утворюватися з кістково-мозкових клітин-попередників, які циркулюють у периферійній крові [10]. Ці прогеніторні клітини фібробластичного ряду становлять близько 0,05 % клітин периферичної крові [8, 11, 13].



Їх кількість збільшується у відповідь на дію деяких цитокінів, а також під час запалення й розвитку фіброзу [9, 12]. Прогеніторні клітини фібробластичного ряду активно виходять із кровоносного русла в місця пошкодження і беруть безпосередню участь у регуляції процесів репарації та ремоделювання тканин, неоваскуляризації, неоангіогенезу, пухлинного росту [30].

Циркуючі прогеніторні клітини фібробластичного ряду мають маркери як лейкоцитів (CD45+, LSP-1) та моноцитів (CD11a+, CD11b+, CD13+, CD32+, CD64+), так і прогеніторних клітин (CD34+, CD105+), а також експресують продукти, властиві фіброблестам (колаген I типу, фібронектин, матриксну металопротеазу-9) [7, 19]. У відповідь на стимуляцію IL-1 $\beta$  прогеніторні клітини секретують прозапальні цитокіни (TNF, IL-6, IL-8, IL-10) та металопротеазу-9 [32]. Прогеніторні клітини фібробластичного ряду можуть також секретувати проангіогенні фактори — вазоендотеліальний фактор росту (VEGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту гепатоцитів, гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (GM-CSF), фактор росту фібробластів (FGF), трансформуючий фактор росту (TGF) [16, 32].

Обов'язкова наявність у СТ формених елементів крові і їх тканинних різновидів дає підставу розглядати клітини периферичної крові та СТ як єдину самопідтримувану систему, порушення якої зумовлює розвиток запального процесу будь-якого генезу [1].

Пильну увагу вчених привертає ще один різновид клітин фібробластичного ряду — міофібробласти [17]. Ці клітини за своїм диференціюванням лежать між фіброблестами і гладком'язовими клітинами. Вважають, що вони відіграють важливу роль у регуляції таких фундаментальних процесів, як проліферація, диференціювання, апоптоз, репарація тканин, запалення й імунна відповідь [27, 29].

Низка авторів вважають, що міофібробласти утворюються з кістково-мозкових клітин-попередників, які циркулюють у периферійній крові — прогеніторних клітин фібробластичного ряду [30].

Індукують активацію і проліферацію міофібробластів багато цитокінів (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8), фактори росту (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , EGF (епідермальний фактор росту), GM-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, FGF1, FGF2, IGF-I (інсуліноподібний фактор росту-I), IGF-II), а також альдостерон, тромбін, ангіотензин II, ендотелін [27, 28, 33]. Водночас найбільш виражений активуючий ефект має TGF- $\beta$ . Джерелом TGF- $\beta$  у пошкодженій тканині можуть бути лейкоцити, клітини паренхіми й епітелію, а також самі міофібробласти. PDGF відповідає за проліферацію міофібробластів [22].

Міофібробласти відіграють ключову роль у загоєнні ран. Протягом репаративного процесу вони виділяють інтерлейкіни, ейкозаноїди, фактори росту, а також секретують колаген та інші білки ПКМ. Міофібробласти активуються після пошкодження тканини. У відповідь на прозапальні цитокіни, які секретуються пошкодженими епітеліальними клітинами та лейкоцитами, міофібробласти починають секретувати білки ПКМ та фактори росту. Після завершення процесу репарації вони піддаються апоптозу [6, 31]. Тривала персистенція міофібробластів призводить до розвитку фіброзу і порушення функції органа [20, 35].

Міофібробласти секретують також матриксні металопротеази (ММП) 1, 2 і 3, які руйнують базальні мембрани і ПКМ [23]. Це відіграє важливу роль у ремоделюванні тканини в разі пошкодження. ММП1 руйнує колаген I, II і III типу. ММП2 руйнує денатурований колаген I і III типу та нативний колаген IV типу. ММП3 руйнує ламінін, фібронектин, протеоглікани і колаген IV типу. Активність металопротеаз пригнічується тканинним інгібітором металопротеаз, який також секретується міофіброблестами [31].

Одним з актуальних напрямків медико-біологічної науки залишається вивчення макрофагів із позицій загальної патології. Тканинні макрофаги як найреактивніший компонент строми можуть брати участь у підтримці структурного гомеостазу



не лише в нормальному, а й у патологічно зміненому органі. Завдяки здатності виробляти і секретувати широкий спектр чинників із високою біологічною активністю, макрофаги можуть контролювати практично всі етапи формування місцевої запальної реакції і детермінувати ініціацію, розвиток та результат запалення [2].

Одним із результатів запалення в паренхіматозних органах є надмірне розростання СТ. У сучасній клінічній практиці все ще не розв'язаним залишається питання запобігання й лікування дифузних склерозів внутрішніх органів, у тому числі нефросклерозу і цирозу печінки. Незважаючи на істотний прогрес у розумінні будови СТ (у нормі й у разі фіброзу), залишається нез'ясованим, які регуляторні механізми підтримують її нормальну будову і закріплюють фіброзну трансформацію ПКМ у разі органосклерозів. Згідно із сучасними уявленнями, поведінка СТ, тенденції її перетворення, у тому числі склеротична трансформація, багато в чому залежать від міжклітинних взаємодій, що відбуваються на тканинному рівні в межах контурів ауто- і паракринного регулювання. Водночас роль одного з центральних регуляторів клітинних взаємодій, що детермінують властивості СТ, виконують органотипічні макрофаги, що працюють як самі по собі в нормі, так і в комплексі із запальними макрофагами в патології [18].

Дійсно, макрофаги є джерелом фіброгенних цитокінів (PDGF, TGF- $\alpha$ ), які індукують атракцію, проліферацію та синтетичні функції фібробластів — ключових продуцентів ПКМ, а також серії молекулярних медіаторів, що підтримують деструкцію в зоні запалення і запальну інфільтрацію [24].

Разом із цим макрофаги виділяють серію цитокінів, які модулюють чутливість фібробластів до ростових чинників як у бік її підвищення, так і зниження (IL-1, IL-6, TNF, колонієстимулюючий фактор (CSF)), а також фібронектин і низку інших медіаторів запалення [21]. Зрештою, макрофаги виділяють ферменти, що руйнують преформований колаген та інші компоненти ПКМ [29, 34].

Строма будь-якого органа через макрофаги набуває тісних зв'язків із кістковим мозком. Органотипічні макрофаги різних локалізацій становлять периферію системи мононуклеарних фагоцитів, синтезують регуляторні молекули (еритропоетин, IL-1, GM-CSF, TGF- $\alpha$ ), за допомогою яких здійснюють і підтримують зв'язок із центром системи — поліпотентною стовбуровою клітиною кісткового мозку і беруть найактивнішу участь у регуляції кровотворення [26]. Завдяки секреторній здатності макрофагам належить центральне місце в міжклітинних взаємодіях у системі стромально-паренхіматозних співвідношень. Від функціональної активності макрофагів строми залежить проліферація паренхіми, що має зворотний зв'язок із процесами фіброгенезу. Гомеостатичне регулювання збалансованості процесів синтезу та розпаду СТ в органі здійснюється в межах функціональної інтеграції його строми з кістковим мозком і спеціалізованими елементами паренхіми.

Досягнення фундаментальних наук і практичної медицини дають змогу дійти висновку, що в основі реакції макроорганізму на пошкоджуючі фактори будь-якої природи лежать активація і викид різних міжклітинних медіаторів. Ключову роль у цьому процесі відіграє реакція ФССТ, що визначає адаптивні можливості організму. Різноманіття функцій СТ, відмінності її реактивності на різних стадіях пошкодження, складні взаємозв'язки в процесах регуляції становлять великий і перспективний напрямок для досліджень, у тому числі в репарації у разі ранового процесу і фіброзно-склеротичних захворювань паренхіматозних органів.

Однак нині ці механізми залишаються багато в чому нез'ясованими. Такі питання, як оборотність хронічних запальних змін; установа кордонів, перехід за які є незворотним; умови, що сприяють цьому процесу або, навпаки, загальмовують його, залишаються питаннями надзвичайної важливості і потребують подальших досліджень.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Влияние состояния системы клеток соединительной ткани на патогенез хронических гепатитов / Л. Т. Малая, С. Н. Панчук, О. Я. Бабак [и др.] // *Врачеб. дело.* — 1991. — № 1. — С. 3–10.
2. *Маянский Д. Н.* Хроническое воспаление / Д. Н. Маянский. — Москва : Медицина, 1991. — 272 с.
3. *Омельяненко Н. П.* Соединительная ткань (гистофизиология и биохимии) / Н. П. Омельяненко, Л. И. Слуцкий; под ред. С. П. Миронова. — Москва : Известия, 2009. — 380 с.
4. *Серов В. В.* Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. — Москва : Медицина, 1981. — 312 с.
5. *Шубич М. Г.* Медиаторные аспекты воспалительного процесса / М. Г. Шубич, М. Г. Авдеева // *Архив патологии.* — 1997. — Т. 59, № 2. — С. 3–8.
6. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar / A. Desmouliere, M. Redard, I. Darby, G. Gabbiani // *Am. J. Pathol.* — 1995. — Vol. 146. — P. 56–66.
7. *Bellini A.* The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses / A. Bellini // *Lab. Investigation.* — 2007. — Vol. 87. — P. 858–870.
8. Circulating fibrocytes : collagens-secreting cells of the peripheral blood / T. E. Quan, S. Cowper, S. P. Wu [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 36. — P. 598–606.
9. Circulating fibrocyte are an indicator for poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis / A. Moeller, S. E. Gilpin, K. Ask [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 179. — P. 588–594.
10. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair / R. Bucala, L. A. Spiegel, J. Chesney [et al.] // *Mol. Med.* — 1994. — Vol. 1. — P. 71–81.
11. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis / R. J. Phillips, M. D. Burdick, K. Hong [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 438–446.
12. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease / B. Mehrad, M. D. Burdick, D. A. Zisman [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — Vol. 353. — P. 104–108.
13. Collagens in the liver extracellular matrix bind hepatocyte growth factor / D. Schuppan, M. Schmid, R. Somasundaram [et al.] // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 114. — P. 139–152.
14. Endothelin-stimulated nitric oxide production in the isolated Kupffer cell / K. Stephenson, A. Gupta, S. B. Mustafa, G. A. Hallf // *J. Surg. Res.* — Vol. 73, № 2. — 1997. — P. 149–154.
15. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation / S. J. Flavell, T. Z. Hou, S. Lax [et al.] // *British. J. Pharmacology.* — 2008. — Vol. 153. — P. 241–246.
16. Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo / I. Hartlapp, R. Abe, R. W. Saeed [et al.] // *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal.* — 2001. — Vol. 15. — P. 2215–2224.
17. *Gabbiani G.* Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction / G. Gabbiani, G. B. Ryan, G. Majno // *Experientia.* — 1971. — Vol. 27. — P. 549–550.
18. *Gressner A. M.* Cellular communications and cell-matrix interactions in the pathogenesis of fibroproliferative diseases : liver fibrosis as a paradigm / A. M. Gressner, M. G. Bachem // *Ann. Biol. Clin.* — 1994. — Vol. 52. — P. 205–226.
19. *Herzog E. L.* Fibrocytes in health and disease / E. L. Herzog, R. Bucala // *Experimental Hematology.* — 2010. — Vol. 38. — P. 548–556.
20. *Hinz B.* The myofibroblast : paradigm for a mechanically active cell / B. Hinz // *J. Biomechanics.* — 2010. — Vol. 43. — P. 146–155.
21. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to single vs. repeated endotoxin lipopolysaccharide administration in the rat / I. Takemura, S. Makino, T. Takao [et al.] // *Brain. Res.* — 1997. — Vol. 161, № 2. — P. 181–191.



22. *Jobson T. M.* Regulation of proliferation of human colonic subepithelial myofibroblasts by mediators important in intestinal inflammation / T. M. Jobson, C. K. Billington, I. P. Hall // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 2650–2657.
23. *Macdonald T. T.* Proteolytic enzymes in inflammatory bowel disease / T. T. Macdonald, S. L. Pender // *Infl. amm. Bowel. Dis.* — 1998. — Vol. 4. — P. 157–164.
24. *Matsuoka M.* Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell derived TGF-beta : implication for the pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis / M. Matsuoka, H. Tsukamoto // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 11. — P. 599–605.
25. Mechanical forces regulate the interactions of fibronectin and collagen I in extracellular matrix / K. E. Kubow, R. Vukmirovic, L. Zhe [et al.] // *Nat. Commun.* — 2015. — № 6. — P. 8026.
26. *Metcalf D.* The Charlotte Friend Memorial Lecture. The role of hematopoietic growth factor in the development and suppression of myeloid leukemias / D. Metcalf // *Leukemia.* — 1997. — Vol. 11, № 10. — P. 1599–1604.
27. Myofibroblasts : I. Paracrine cells important in health and disease / D. W. Powell, R. C. Mifflin, J. D. Valentich [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 1999. — Vol. 46. — P. 1–19.
28. Myofibroblasts : II. Intestinal subepithelial myofibroblasts / D. W. Powell, R. C. Mifflin, J. D. Valentich [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 1999. — Vol. 46. — P. 183–201.
29. New insights into the mechanism of fibroblast to myofibroblast transformation and associated pathologies / M. A. Watsky, K. T. Weber, Y. Sun, A. Postlethwaite // *International Review of Cell and Molecular Biology.* — 2010. — Vol. 282. — P. 165–192.
30. Peripheral blood fibrocytes : differentiation pathway and migration to wound sites / R. Abe, S. C. Donnelly, T. Peng [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166. — P. 7556–7562.
31. *Powell D. W.* Myofibroblasts : paracrine cells important in health and disease / D. W. Powell // *Transactions of the American clinical and climatological association.* — 2000. — Vol. 111. — P. 271–293.
32. Regulated production of type I collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes / J. Chesney, C. Metz, A. B. Stavitsky [et al.] // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 419–425.
33. Regulation and role of connective tissue growth factor in Ang. II-induced myocardial fibrosis / N. L. Rosin, A. Falkenham, M. J. Sopol [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2013. — Vol. 182, № 3. — P. 714–726.
34. Transforming growth factor beta (1) — regulated gene expression of Ito cells / T. Knittel, T. Janneck, L. Muller [et al.] // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 24, № 2. — P. 353–360.
35. *Wynn T. A.* Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases / T. A. Wynn // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 524–529.