

## ВИВЧЕННЯ РОЛІ МІЖКЛІТИННИХ МЕДІАТОРІВ У МЕХАНІЗМІ ФОРМУВАННЯ ДУОДЕНАЛЬНОЇ ВИРАЗКИ У ПІДЛІТКІВ

С. Б. Павлов, Г. Б. Павлова, Л. А. Страшок

Харківська медична академія післядипломної освіти

### Резюме

**Вступ.** Актуальним питанням в гастроентерології залишається проблема виразок, що довго не загоюються, коли рубцювання виразкового дефекту слизової оболонки, незважаючи на інтенсивність лікування, сповільнюється. В основі патогенезу ерозивно-виразкових уражень дванадцятипалої кишки лежать порушення стереотипного процесу репаративної регенерації, яка визначається функціональним станом сполучної тканини балансом регуляторних систем на рівні міжклітинних медіаторів.

**Метою роботи** було визначення профілів міжклітинних медіаторів та їх значущості у розвитку порушень загальної схеми регуляції процесів ремоделювання сполучної тканини та ролі у механізмах формування дуоденальної виразки у підлітків.

**Матеріали і методи.** Досліджувану групу склали 70 підлітків (юнаків - 42, дівчат - 28) у віці 15-18 років, які страждають на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Вивчали вміст цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

**Результати дослідження.** Встановлено, що у підлітків з дуоденальною виразкою рівні прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  та IL-6 в фазу загострення захворювання були достовірно вищими за такі в контрольній групі (перевищували норму у 1,4 – 2 рази) і не залежали від статі. Концентрація IL-4 зросла у 5,6 рази. Рівень TNF- $\alpha$  був

достовірно знижений, найбільш значно у дівчат (у юнаків в 1,4 рази, у дівчат - в 1,9 рази). У фазу ремісії у дівчат вміст IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-4 нормалізувався. У всіх підлітків з дуоденальною виразкою зберігався дефіцит TNF- $\alpha$ , а у юнаків залишались підвищеними рівні IL-1 $\beta$  та IL-6. Вміст IL-4 у юнаків не тільки не нормалізувався, але навіть підвищувався (до 209 $\pm$ 31,5 пкг/л, p<0,05) порівняно з фазою загострення. Аналіз вмісту вивчених цитокінів у підлітків з дуоденальною виразкою залежно від етіопатогенетичних факторів виявив їх найбільшу зміну у пацієнтів з *Helicobacter pylori*-негативним захворюванням. У юнаків вміст вивчених цитокінів змінювався більш значно при обтяженій за виразковою хворобою спадковості і підвищеній кислотності шлункового соку, а у дівчат - при нормальній кислотності і необтяженій спадковості.

**Висновки.** У підлітків, які страждають на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки спостерігається дисбаланс в системі регуляції функціональної системи сполучної тканини на рівні міжклітинних медіаторів який проявився підвищенням рівнів IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, недостатньою продукцією TNF- $\alpha$ , та відображає наявність патологічної деактивації процесів біосинтезу компонентів позаклітинного матриксу. Виявлені зміни можуть свідчити про порушення загальної схеми регуляції процесів ремоделювання сполучної тканини та зниження резервів адаптації організму.

**Ключові слова:** міжклітинні медіатори, виразкова хвороба, гастроентерологія

## **STUDYING THE ROLE OF INTERCELLULAR MEDIATORS IN THE MECHANISM OF FORMATION OF DUODENAL ULCER IN ADOLESCENTS**

**S. B. Pavlov, G. B. Pavlova, L. A. Strashok**

**Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education**

### **Abstract**

Introduction. Current issues in gastroenterology is the problem of ulcers, long healing when scarring of the ulcer mucosa, despite the intensity of treatment is slowing. The pathogenesis of erosive and ulcerative lesions of the duodenum are violations stereotypical

reparative regeneration process, defined functional state of connective tissue balance regulatory systems at intercellular mediators.

The aim was to identify profiles intercellular mediators and their significance in the development of common disorders circuit regulation of connective tissue remodeling and role in the mechanisms of formation of duodenal ulcer in adolescents.

Materials and methods. Investigated group consisted of 70 teenagers (boys - 42, women - 28) aged 15-18 years, suffering from duodenal ulcer. We studied the contents of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ ) in serum by enzyme immunoassay.

Research results. Found that in adolescents with duodenal ulcer levels of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-6 in the acute phase of the disease were significantly higher than those in the control group (rate exceeded the 1.4 - 2 times) and does not depend on gender. The concentration of IL-4 increased by 5.6 times. TNF- $\alpha$  level was significantly lowered, most significantly in girls (boys 1.4 times in women - 1.9 times). In the remission phase in girls contents of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-4 returned to normal. All adolescents with duodenal ulcer persisted deficit TNF- $\alpha$ , while the boys remained elevated levels of IL-1 $\beta$  and IL-6. The content of IL-4 for youths not only normal, but even increased (to  $209 \pm 31.5$  pg / l,  $p < 0.05$ ) compared to the aggravation phase. Content analysis of cytokines studied in adolescents with duodenal ulcer depending on factors etiopathogenetical found their greatest change in patients with Helicobacter pylori-negative disease. In boys studied cytokine content changed more significantly during burdened by heredity ulcer and increased acidity of gastric juice, and the girls - under normal acidity and burdened heredity.

Conclusions. Adolescents suffering from duodenal ulcer observed imbalance in the system of regulation of the functional system of connective tissue at intercellular mediators which manifested increased levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, insufficient production of TNF- $\alpha$ , and reflects a pathological deactivation processes of biosynthesis of extracellular matrix components. Identified changes may indicate a violation of a framework for the regulation of connective tissue remodeling and reduce reserves adaptation.

**Keywords: intercellular mediators, peptic ulcer disease, gastroenterology**

## **Вступ**

Актуальним питанням в гастроентерології залишається проблема виразок, що довго не загоюються, коли рубцювання виразкового дефекту слизової оболонки, незважаючи на інтенсивність лікування, сповільнюється. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки є одним з найбільш поширених захворювань органів

травлення, на частку якої припадає 15-18 % випадків захворювання [17]. В той же час у 60-80% дорослих хворих захворювання формується в дитячому та юнацькому віці.

Щорічні рецидиви захворювання спостерігаються у 46-82 % хворих, характеризуючись порушенням швидкості біологічного обороту колагену і переважанням процесів його деградації. Процес рубцювання виразкового дефекту супроводжується відновленням динамічної рівноваги між синтезом і деградацією колагену як основного механізму саногенезу. Уповільнення процесу рубцювання викликається декількома причинами, серед них: недостатнє утворення клітинами компонентів позаклітинного матриксу сполучної тканини - глікозаміногліканів і протеогліканів, порушення метаболізму колагену, наявність ендотеліальної дисфункції в стінці шлунка і кишківника. Але, як правило, спостерігається поєднання цих факторів [16]. Тому у хворих з захворюваннями шлунково-кишкового тракту є доцільним вивчення метаболізму сполучної тканини.

В основі хронічних ерозивно-виразкових процесів шлунково-кишкового тракту лежить порушення функцій фібробластів [5, 15], які служать джерелом ряду міжклітинних медіаторів - цитокінів [3, 10]. У той же час в основі імунопатогенезу ерозивно-виразкових уражень дванадцятипалої кишки лежать зміни функціональної активності імункомпетентних клітин, що супроводжуються дисфункціями продукції про- і протизапальних цитокінів.

**Мета роботи** - визначити профілі міжклітинних медіаторів та їх значущість у розвитку порушень загальної схеми регуляції процесів ремоделювання сполучної тканини та ролі у механізмах формування дуоденальної виразки у підлітків.

#### **Матеріали і методи**

Досліджували біологічний матеріал 70 підлітків (юнаків - 42, дівчат - 28) у віці 15-18 років, які страждають на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Підлітки проходили обстеження та лікування на базі Харківської медичної академії післядипломної освіти. Тривалість захворювання - від 1 до 3 років. Діагноз верифікований на підставі клініко-анамнестичного, ендоскопічного та морфологічного дослідження. Контрольну групу склали 30 практично здорових підлітків відповідного віку та статі.

Вивчали вміст цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва ЗАТ „Вектор-Бест” (Росія).

Статистична обробка проводилася в пакеті статистичних програм Statistica 6.0 з використанням методів варіаційної статистики, пакету програм Statistica 6.0 - статистичного методу one-way ANOVA (Fisher LCD post-hoc test). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп - 0,05.

### Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що рівні прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 в фазу загострення захворювання були достовірно вищими за такі в контрольній групі (перевищували норму у 1,4 – 2 рази) і не залежали від статі (табл.1).

Таблиця 1

Вміст цитокінів у сироватці крові у підлітків з дуоденальною виразкою в фазу загострення захворювання

Показник	Контроль		Дуоденальна виразка	
	юнаки	дівчата	юнаки	дівчата
ІЛ-1 $\beta$ , пг/л	57,0 $\pm$ 3,42	59,1 $\pm$ 4,31	114 $\pm$ 9,52*	22 $\pm$ 23,2*
ІЛ-4, пг/л	27,2 $\pm$ 2,04	22,6 $\pm$ 1,67	151 $\pm$ 25,83*	127 $\pm$ 14,6*
ІЛ-6, пг/л	4,48 $\pm$ 0,27	4,55 $\pm$ 0,27	6,15 $\pm$ 0,33*	5,65 $\pm$ 0,38*
TNF- $\alpha$ , пг/л	31,2 $\pm$ 4,21	31,1 $\pm$ 3,5	22,2 $\pm$ 4,48*	16,4 $\pm$ 2,89*

\* - відмінності достовірні в порівнянні з контролем (p<0,05)

Відомо, що репаративна регенерація при ульцерогенезі є стереотипним процесом, що відображає репаративну функцію сполучної тканини. ІЛ-1 $\beta$ , стимулюючи метаболізм сполучної тканини, викид з синовіальних клітин колагенази, одночасно є інгібітором синтезу і секреції HCl [18]. Крім цього, ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 регулюють синтез колагену, ріст, проліферацію і диференціювання фібробластів, функціональна активність яких визначає структурну характеристику поствиразкового рубця, орієнтування і щільність розташування колагенових фібрил [1]. Тому підвищення продукції цих цитокінів може свідчити не тільки про активність запального процесу, але й відобразити репаративні процеси, які, з одного боку, жорстко пов'язані з характером перебігу запалення, а з іншого, детермінують терміни відновлення структурного гомеостазу і бар'єрних властивостей слизової оболонки. Динамічна рівновага між цими цитокінами, можливо, визначає оптимальний рівень протікання патофізіологічних реакцій. А зсув рівноваги в ту або іншу сторону може призвести до гіперергічної реакції або, навпаки, до анергічної.

Потрібно також враховувати, що до процесів клітинної інфільтрації і дистрофії, викликаним високим рівнем прозапальних цитокінів, приєднується активація макрофагів і фібробластів, які починають інтенсивно синтезувати компоненти позаклітинного матриксу сполучної тканини. Активація процесів фіброгенезу супроводжується, як правило, зменшенням ознак запалення та порушеннями структури сполучної тканини шлунково-кишкового тракту, що багато в чому визначає функціональну неспроможність наступних процесів рубцювання виразкових уражень. Провідним чинником утворення фіброзної тканини є порушення балансу між синтезом і руйнуванням білків позаклітинного матриксу.

Аналіз змін вмісту ІЛ-4 в сироватці крові виявив суттєве збільшення його концентрацій у підлітків з дуоденальною виразкою порівняно з рівнями у підлітків контрольної групи (у 5,6 рази) ( $p < 0,05$ ). ІЛ-4 здатен інгібувати продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- $\alpha$  у моноцитах і зменшувати цитотоксичні реакції [4, 9, 11].

Тому підвищення його вмісту при розвитку запальних і деструктивних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки можна розглядати як компенсаторну реакцію.

Вміст TNF- $\alpha$  порівняно з контрольною групою був достовірно знижений, найбільш значно у дівчат (у юнаків в 1,4 рази, у дівчат - в 1,9 рази). Оскільки TNF- $\alpha$  бере участь у регуляції ремоделювання сполучної тканини, активуючи проліферацію фібробластів [2], можна припустити, що у хворих з дуоденальною виразкою активність колагено- і фібрилогенезу знижена, що проявляється в період загострення захворювання у недостатній продукції TNF- $\alpha$ .

Крім того, TNF- $\alpha$  потенціює синтез INF- $\gamma$  та ІЛ-10, сприяє диференціюванню CD4+-клітин у Th1-субпопуляцію [13], стимулює утворення і ріст грануляційної тканини, визначає динаміку відновлення слизової оболонки, контролює взаємодію епітелію і оточуючих його клітин [6]. Тому дефіцит TNF- $\alpha$  і його обмежена участь у формуванні відповіді на пошкодження, може вести до неефективної репарації і бути одним із факторів ризику хронізації захворювання і розвитку рецидивів.

Відомо, що при виразковій хворобі зміні піддається підслизовий шар слизової оболонки дванадцятипалої кишки, багатий сполучнотканинними елементами, в результаті чого ремісія настає з утворенням рубця. При цьому ключовим фактором у детермінації неефективної репарації тканин, які явно мають високий регенераторний потенціал, провідну роль відіграє порушення процесу формування сполучної тканини (грануляційної тканини) [19], розвиток якої характеризується появою унікальною

клітинної лінії - міофібробластів, що вважаються головними ефекторними клітинами грануляцій і стимуляторами епітеліальної реституції [8]. При цьому міофібробласт має здатність секретувати не тільки компоненти позаклітинного матриксу сполучної тканини (колаген I, III, IV і VIII типів, фібронектин і ламінін), але і ряд про- і протизапальних цитокінів.

Є дані про роль IL-6 та IL-1 $\beta$  у формуванні грануляційної тканини і стимуляції пулу міофібробластів. В експерименті показано, у мишей з нокаутованим геном IL-6 мало місце порушення процесу загоєння виразок, пов'язане з дефектом утворення міофібробластів. При цьому IL-1 $\beta$  стимулював активність циклооксигенази-2, посилюючи продукцію простагліцину міофібробластами в зоні загоєння виразки [7].

Можна припустити, що виявлене порушення динамічної рівноваги між продукцією цих цитокінів визначає напругу адаптаційних механізмів і супроводжується розвитком запально-деструктивних процесів, що може вести до уповільнення регенерації виразкового дефекту.

Аналіз вмісту вивчених цитокінів у підлітків з дуоденальною виразкою залежно від етіопатогенетичних факторів виявив їх найбільшу зміну у пацієнтів з *Helicobacter pylori*-негативним захворюванням. У юнаків вміст вивчених цитокінів змінювався більш значно при обтяженій за виразковою хворобою спадковості і підвищеній кислотності шлункового соку, а у дівчат - при нормальній кислотності і необтяженій спадковості.

У фазу ремісії у дівчат вміст вивчених цитокінів, крім концентрації TNF- $\alpha$ , нормалізувався. Однак у юнаків рівень IL-1 $\beta$  та IL-6 залишався підвищеним, хоча і був нижчим, ніж у період загострення. На підставі отриманих результатів можна припустити, що у період ремісії у підлітків з дуоденальною виразкою зберігається зниження активності колагено- і фібрилогенезу, про що свідчить недостатня продукція TNF- $\alpha$ . У юнаків не відбувається адекватного зниження прозапального потенціалу і запальні процеси в слизовій оболонці гастродуоденального тракту тривають.

Спостережувані зміни, мабуть, можна пояснити наступним. В період активного формування грануляційної тканини в ділянці виразкового дефекту інтенсифікуються не тільки процеси утворення колагену, але і його розпад, особливо в стадії остаточної організації рубця. Підтвердженням цього припущення є підвищення рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові юнаків, що спостерігається навіть у фазі ремісії дуоденальної виразки. Ймовірно, зберігаючийся у юнаків в період ендоскопічної ремісії підвищений рівень даних цитокінів спрямований на посилення синтезу колагену

фібробластами і має адаптаційно-компенсаторний характер, спрямований на активну стимуляцію колагеноутворення в умовах зниженого метаболізму колагенвмісних структур. Але відома також пригнічувальна дія ІЛ-6 на запальну реакцію шляхом гальмування синтезу ряду прозапальних субстанцій. На більш пізніх етапах запального процесу ІЛ-6 входить до сигнального шляху активації фібробластів і при цьому стимулює протизапальні процеси, пригнічує синтез ІЛ-1 і TNF- $\alpha$  [14], що може пояснювати виявлені зміни.

Вміст ІЛ-4 у юнаків не тільки не нормалізувався, але навіть підвищувався (до  $209 \pm 31,5$  пкг/л,  $p < 0,05$ ) порівняно з фазою загострення. Відомо, що ІЛ-4 служить кофактором проліферації В-лімфоцитів, що покояться, а також індукує в цих клітинах синтез імуноглобулінів, підтримує життєздатність і ріст інтактних Т-клітин, підвищує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів [12]. Можна припустити, що тривала інтенсивна стимуляція клітин, що продукують антитіла, призводить до гіперактивації імунної системи з подальшою декомпенсацією за кількісними та якісними ознаками і, відповідно, до зниження ефективності відповіді на ушкодження. Це сприяє розвитку і підтримує уповільнені запально-деструктивні процеси. У зв'язку з цим тривале збільшення продукції ІЛ-4, ймовірно, можна розглядати як фактор, що сприяє хронізації захворювання. Ймовірно, виявлені зміни пояснюють більшу частоту зустрічальності і рецидивування виразок дуоденальної локалізації у підлітків чоловічої статі.

Проведені дослідження показали, що у підлітків з дуоденальною виразкою визначається дисбаланс у системі цитокінів, який є відображенням порушень регуляторних механізмів імунної відповіді і неспецифічних захисних реакцій. Існуючий цитокіновий дисбаланс, який мабуть, і визначив особливості деструктивних уражень слизової оболонки верхніх відділів травного тракту, сприяє прогресуванню патологічного процесу.

Таким чином, цитокіни, володіючи плейотропною дією, здатні прямо чи опосередковано брати участь у ульцерогенезі. Зміни концентрацій цитокінів у сироватці крові відображають динаміку ульцерозного і репаративного процесів, опосередкованих реакцією функціональної системи сполучної тканини. Аналіз її стану при ульцерогенезі представляється актуальним не тільки з точки зору вивчення механізмів розвитку хвороби, уточнення особливостей її перебігу, але й оцінки ймовірності розвитку дизрегенераторних порушень та пошуку терапевтичних підходів, що підвищують регенераційний потенціал тканини при виразкозагоєнні.



## **Висновки**

1. У підлітків, які страждають на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки спостерігається дисбаланс в системі регуляції функціональної системи сполучної тканини на рівні міжклітинних медіаторів.

2. Недостатня продукція TNF- $\alpha$  у підлітків з дуоденальною виразкою може свідчити про зниження активності колагено- і фібрилогенезу, а підвищення рівнів прозапальних IL-1 $\beta$  і IL-6, що стимулюють метаболізм сполучної тканини, може носити адаптаційно-компенсаторний характер. Тривале збільшення продукції IL-4 можна розглядати як фактор, що сприяє хронізації захворювання.

3. У юнаків з дуоденальною виразкою виявлені зміни цитокінового профілю зберігаються у фазі клініко-ендоскопічної ремісії, що пояснює проградієнтний перебіг деструктивних захворювань верхніх відділів травного тракту у осіб чоловічої статі.

4. Найбільш інформативними показниками є рівні IL-4, IL-6 і TNF- $\alpha$ , які можуть бути запропоновані в якості додаткових методів прогнозування перебігу виразкової хвороби, визначення ступеня хронізації запального процесу і контролю ефективності терапії, і, можливо, можуть розглядатися в ролі терапевтичних мішеней, що потребує подальших досліджень.

## **Список використаних джерел**

1. Brenmoehl J. Transforming growth factor-beta 1 induces intestinal myofibroblast differentiation and modulates their migration / J. Brenmoehl, S.N. Miller // World J. Gastroenterol. - 2009. - Vol. 15. - № 13. - P. 1431-1442.

2. Circulating fibrocytes 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. - № 7. - P. 588-594.

3. Coondoo A. The Role of Cytokines in The Pathomechanism of Cutaneous Disorders / A. Coondoo // Indian J. Dermatol. - 2012. - Vol. 57. - №2. - P. 90-96.

4. Cytokines and Pain / C.M.B. Oliveira, R.K. Sakata, A.M. Issy [et al.] // Rev. Bras. Anesthesiol. - 2011. - Vol. 61. - № 2. - P. 255-265.

5. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications / D. Cibor, R. Domagala-Rodacka, T. Rodacki [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2016. - Vol. 22. - № 3. - P. 1067-1077.

6. MacDonald T.T. The cytokine network in IBD [Electronic resource] / T.T. MacDonald // Inflammatory bowel disease - diagnostic and therapeutic strategy: falk symposium. - Moscow, 2006. - P. 24 - 25. - Access mode: <https://www.dr.falk.co.uk>
7. Martin G.R. Gastrointestinal inflammation: A central component of mucosal defense and repair / G.R. Martin, J.L. Wallace // Exp. Biol. Med. - 2006. - Vol. 231. - P. 130-137.
8. 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.
9. Ruffner M.A. Dendritic Cells Transduced to Express Interleukin 4 Reduce Diabetes Onset in Both Normoglycemic and Prediabetic Nonobese Diabetic Mice [Electronic resource] / M.A. Ruffner, P.D. Robbins // PLoS ONE. - 2010. - Vol. 5. - № 7. - e11848. doi:10.1371/journal.pone.0011848. - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686610>
10. Tsutsui H. Interleukin-1 Family Cytokines in Liver Diseases [Electronic resource] \ H. Tsutsui, X. Cai, S. Hayashi // Mediators of Inflammation. - 2015. - Vol. 2015. - Article ID 630265. - 19 pages. - Access mode: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/630265>
11. Unexpected impairment of TNF- $\alpha$ -induced maturation of human dendritic cells in vitro by IL-4 / V. Chabot, L. Martin, D. Meley [et al.] // Journal of Translational Medicine. - 2016. - Vol. 14. - №1. - P. 93 - 106.
12. Van Linthout S. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells / S. Van Linthout, K. Miteva, C. Tschöpe // Cardiovascular Research. - 2014. - Vol. 102. - № 2. - P. 258-269.
13. Ware C.F. The TNF superfamily / C.F. Ware // Cytokine Growth Factor Rev. - 2008. - Vol. 19. - № 3-4. - P. 183-186.
14. Zhou Z. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity / Z. Zhou, M.J. Xu, B. Gao // Cellular and Molecular Immunology. - 2016. - Vol. 13. - № 3. - P. 301-315.
15. Баринов Э.Ф. Гастроинтестинальные миофибробласты - роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2010. - Т. 20. - №3. - С. 9-18.
16. Ким Л.Б. Соединительная ткань и заболевания человека / Л.Б. Ким. // Вестник Новосибирского Государственного Университета. - Серия: Биология, клиническая медицина. - 2010. - Т. 8. - вып. 1. - С. 162-170.

17. Корепанов А.М. Особенности метаболизма коллагена при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.М. Корепанов, А.Е. Шкляев, П.Н. Шараев // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 5. - С. 14-16.
18. Ляшенко А.А. К вопросу о систематизации цитокинов / А.А. Ляшенко, В.Ю. Уваров // Успехи современной биологии. - 2001. - Т.121. - № 6. - С. 599-603.
19. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б.Шехтер. - М.: Медицина, 1981. - 312 с.

## References

1. Brenmoehl J. Transforming growth factor-beta 1 induces intestinal myofibroblast differentiation and modulates their migration / J. Brenmoehl, S.N. Miller // World J. Gastroenterol. - 2009. - Vol. 15. - № 13. - P. 1431-1442.
2. Circulating fibrocytes 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. - № 7. - P.588-594.
3. Coondoo A. The Role of Cytokines in The Pathomechanism of Cutaneous Disorders / A. Coondoo // Indian J. Dermatol. - 2012. - Vol. 57. - №2. - P. 90-96.
4. Cytokines and Pain / C.M.B. Oliveira, R.K. Sakata, A.M. Issy [et al.] // Rev. Bras. Anesthesiol. - 2011. - Vol. 61. - № 2. - P. 255-265.
5. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications / D. Cibor, R. Domagala-Rodacka, T.Rodacki [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2016. - Vol. 22. - № 3. - P. 1067-1077.
6. MacDonald T.T. The cytokine network in IBD [Electronic resource] / T.T. MacDonald // Inflammatory bowel disease - diagnostic and therapeutic strategy: falk symposium. - Moscow, 2006. - P. 24 - 25. - Access mode: <https://www.dr.falk.co.uk>
7. Martin G.R. Gastrointestinal inflammation: A central component of mucosal defense and repair / G.R. Martin, J.L. Wallace // Exp. Biol. Med. - 2006. - Vol. 231. - P. 130-137.
8. 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.
9. Ruffner M.A. Dendritic Cells Transduced to Express Interleukin 4 Reduce Diabetes Onset in Both Normoglycemic and Prediabetic Nonobese Diabetic Mice [Electronic resource] / M.A. Ruffner, P.D. Robbins // PLoS ONE. - 2010. - Vol. 5. - № 7. - e11848.

doi:10.1371/journal.pone.0011848. - Access mode:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686610>

10. Tsutsui H. Interleukin-1 Family Cytokines in Liver Diseases [Electronic resource] \ H.Tsutsui, X.Cai, S.Hayashi // Mediators of Inflammation. - 2015. - Vol.2015. - Article ID 630265. - 19 pages. - Access mode: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/630265>

11. Unexpected impairment of TNF- $\alpha$ -induced maturation of human dendritic cells in vitro by IL-4 / V. Chabot, L. Martin, D. Meley [et al.] // Journal of Translational Medicine. - 2016. - Vol. 14. - №1. - P. 93 - 106.

12. Van Linthout S. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells / S. Van Linthout, K. Miteva, C. Tschöpe // Cardiovascular Research. - 2014. - Vol. 102. - № 2. - P. 258-269.

13. Ware C.F. The TNF superfamily / C.F. Ware // Cytokine Growth Factor Rev. - 2008. - Vol. 19. - № 3-4. - P. 183-186.

14. Zhou Z. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity / Z. Zhou, M.J. Xu, B. Gao // Cellular and Molecular Immunology. - 2016. - Vol.13. - № 3. - P. 301-315.

15. Barinov EF Gastrointestinal myofibroblasts - role in the regulation of repair and physiological activity of the gastrointestinal tract / EF Barinov, ON Sulaeva // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. - 2010. - T.20. - No. 3. - P.9-18. (Rus.)

16. Kim LB Connective tissue diseases and human / LB Kim. // Bulletin of the Novosibirsk State University. - Series: biology, clinical medicine. - 2010. - T. 8. - Vol. 1. - P.162-170. (Rus.)

17. Korepanov AM Features of collagen metabolism in duodenal ulcer / AM Korepanov, AE Shklyayev, PN Sharaev // Clinical Laboratory Diagnostics. - 2005. - № 5. - P. 14-16. (Rus.)

18. AA Lyashenko On the issue of systematization of cytokines / AA Lyashenko, VY Uvarov // Successes of modern biology. - 2001. - T.121. - № 6. - P. 599-603. (Rus.)

19. VV Serov Connective tissue (functional morphology and general pathology) / VV Serov, A.B.Shehter. - M.: Medicine, 1981. - 312 p. (Rus.)