



ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Христич Т. М., Телеки Я. М., Гонцарюк Д. А.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

РЕЗЮМЕ

У больных хроническим обструктивной болезнью легких с сопутствующим хроническим панкреатитом под влиянием курсового лечения с применением «Эссенциале форте Н», кверцетина уменьшается интенсивность проявлений цитокинового дисбаланса и улучшается функциональное состояние эндотелия.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; хронический панкреатит; цитокины, эндотелий

SUMMARY

In patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis under the influence of treatment, using “Essentiale Forte N” and kvertsetin, the intensity of manifestations of cytokine imbalance reduces and the functional state of endothelium improves.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; chronic pancreatitis; cytokines; endothelium

ВВЕДЕНИЕ

Наличие у больных различных вариантов сочетанной патологии, взаимовлияние заболеваний приводят в ряде случаев к их атипичному течению, требуют от практического врача дифференцированного индивидуализированного подхода к вопросам диагностики и назначения рационального комбинирования препаратов с учетом их воздействия на течение сочетанных патологических процессов [10], в том числе негативного влияния полипрагмазии на больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сопутствующим хроническим панкреатитом (ХП).

Цитокиновый дисбаланс, активация и /или повреждение эндотелия имеют фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов [6; 16]. Очевидно, что оценка состояния эндотелия и цитокиновой регуляции может иметь большое значение для расширения понимания патогенеза многих заболеваний человека [7; 8], а коррекция выявленных изменений с целью уменьшения проявлений хронического персистирующего системного воспаления является важной для лечения таких больных.

Цель исследования: оценить состояние отдельных показателей цитокинового статуса, функциональную активность эндотелия сосудов и коррекцию выявленных изменений при применении препарата, содержащего эссенциальные фосфолипиды: «Эссенциале форте Н» («Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ», Германия) и лекарственного средства, в состав которого входят биофлавоноид кверцетин, — «Кверцетин» («Борщаговский химзавод», Украина), у больных ХОБЛ с сопутствующим ХП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 116 больных ХОБЛ II–III степени (I группа), в том числе 60 больных ХОБЛ II–III степени (II группа) с сопутствующим хроническим панкреатитом в неустойчивой ремиссии. Больные II группы согласно лечению распределены на три подгруппы. Больные IA (19 человек) подгруппы получали базисную терапию согласно приказу МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. В IB подгруппу вошли 23 пациента, которые кроме общепринятого лечения получали «Эссенциале форте Н» по 2 капсулы трижды в сутки в течение 1 месяца. У пациентов IC подгруппы (18 человек) базисное лечение сочеталось

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХОБЛ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХП «ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н» И КВЕРЦЕТИНОМ ($M \pm m$)							
Показатели	Группы наблюдения						
	практически здоровые, $n = 7$	IA, $n = 9$		IB, $n = 9$		IC, $n = 9$	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-6, пг/мл	2,11 ± 0,02	6,28 ± 0,48	4,06 ± 0,32*	6,49 ± 0,84	2,54 ± 0,35**	6,17 ± 0,83	2,81 ± 0,30**
ИЛ-10, пг/мл	5,16 ± 0,48	15,08 ± 0,47	10,62 ± 1,39*	16,03 ± 2,64	6,25 ± 0,59**	16,25 ± 2,07	8,73 ± 1,35*
ТНФа, пг/мл	3,35 ± 0,43	14,79 ± 0,86	10,34 ± 1,12*	13,19 ± 1,33	7,16 ± 0,3**	14,26 ± 1,21	8,31 ± 1,09*

* Разница достоверна ($p < 0,05$) до и после лечения.

** Разница достоверна ($p < 0,05$) между показателями IA и IB групп, IA и IC групп после лечения.

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО (VEGF) И КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРОВ РОСТА (Г-КСФ) (ПГ/МЛ) В КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ «ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н» И КВЕРЦЕТИНОМ (МЕ (Q10–90))							
Показатели	Группы наблюдения						
	практически здоровые, $n = 7$	IA, $n = 9$		IB, $n = 9$		IC, $n = 9$	
		показатель (Ме) (интерперцентильный размах (Q10–90))		показатель (Ме) (интерперцентильный размах (Q10–90))		показатель (Ме) (интерперцентильный размах (Q10–90))	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
VEGF, пг/мл	30,67 (15,04–46,92)	164,59 (104,3–195,84)	154,3 (146,9–168,76)	168,76 (143,76–211,24)	137,4 (111,69–152,09)*	155,8 (151,6–172,9)	151,66 (112,62–168,76)
Г-КСФ, пг/мл	78,09 (52,85–98,55)	27,93 (26,42–46,68)	33,94 (31,25–39,01)	27,47 (23,81–40,26)	68,86 (53,45–102,22) **	30,99 (20,45–34,39)	35,09 (21,39–50,74)

* Разница достоверна ($p < 0,05$) до и после лечения.

** Разница достоверна ($p < 0,05$) между показателями IA и IB групп, IB и IC групп после лечения.

Таблица 3

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ «ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н» И КВЕРЦЕТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ			
	СРБ		
	АЭ, %	ОЭ [95%ДИ]	ОШ [95%ДИ]
Эссенциале форте Н + базисное лечение	88,9	4,0 [1,15–13,89]	28,0 [2,07–380,69]
Базисное лечение	22,2		
Кверцетин + базисное лечение	66,7	3,0 [0,81–11,09]	7,00 [0,86–57,04]
Базисное лечение	22,2		
Эссенциале форте Н + базисное лечение	88,9	1,33 [0,79–2,24]	4,0 [0,33–48,78]
Кверцетин + базисное лечение	66,7		



с дополнительным назначением кверцетина в дозе 1,0 г 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Уровень интерлейкинов-6 и -10 (ИЛ-6, ИЛ-10) определялся путем проведения иммуноферментного исследования на анализаторе RT-2100C (*Rayto Electronics Inc.*, Китай) с использованием наборов реагентов для количественного определения человеческих цитокинов в биологических жидкостях человека фирмы «Вектор Бест», Новосибирск (Россия). Содержание ТНФ-альфа определяли с помощью реагентов набора реактивов «ИФА-TNF-alpha» производства «Цитокины» (Санкт-Петербург), гранулоцит-колонийстимулирующего фактора (Г-КСФ) — набора реактивов «ИФА-G-CSF» производства ООО «Цитокины» (Санкт-Петербург) на анализаторе «Униплан» АИФР-01. Уровень С-реактивного белка (С-РБ) устанавливали с помощью набора фирмы DAITM (США) на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01. Функциональное состояние эндотелия изучали по содержанию в плазме крови стабильных метаболитов NO (нитритов, нитратов) по методике L. S. Green (1982). Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) определяли в плазме крови с использованием набора для количественного определения человеческого фактора роста сосудистого эндотелия № KHG112/KHG0111 производства *Invitrogen* (США), на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01. Эндотелин-1 (ЭТ-1) исследовали в плазме крови с использованием набора для определения эндотелина (1–21) производства *Boimedica* (Австрия). Сосудодвигательную функцию оценивали путем регистрации эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ПА) ультразвуковым методом на аппарате *En Visor HP Philips*.

Для статистического анализа использовали пакет программ *Statistica for Windows* версии 6.0 (*Stat Soft Inc.*, США). Вероятность разницы определяли по *t*-критерию Стьюдента для параметрических данных. При непараметрическом распределении использовали для множественного сравнения — *H*-критерий Крускала — Уоллиса, для четного — *t*-критерий Вилкоксона (в случае зависимых групп). Оценка эффективности лечения проводилась с учетом результатов лечения, абсолютного (АЭ, %) и относительного (ОЭ) терапевтических эффектов, терапевтической пользы (разница АЕ), а также отношение шансов (ОШ) препаратов, с расчетом доверительных интервалов и критерия достоверности по отношению к ОЭ и ОШ. При $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение в комплексном лечении «Эссенциале форте Н» и кверцетина обусловило снижение цитокиновой активности (табл. 1). Анализ содержания показателей ИЛ-6, ИЛ-10 и ТНФ- α в сыворотке крови показал, что у больных IA подгруппы произошло

их снижение в 1,55 ($p > 0,05$), 1,42 ($p < 0,05$) раза и 1,43 раза; в IB — в 2,58, 2,55 и 1,84 раза соответственно ($p < 0,05$), у IC — в 2,19, 1,86 и 1,72 раза ($p < 0,05$).

Снижение ИЛ-6 и ТНФ- α сопровождалось уменьшением проявлений одышки, кашля и диспепсического синдрома, что в итоге отразилось на показателях качества жизни. Следует отметить, что повышенное количество ИЛ-6 способствует как обострению хронических, так и хронизации острых воспалительных процессов, он относится к цитокинам, которые завершают развитие воспалительной реакции, поскольку выделяется несколько позже ИЛ-1 и ТНФ- α . Кроме того, можно предположить, что недостоверное снижение цитокинов будет способствовать латентно протекающей острофазовой реакции [9], что в дальнейшем будет оказывать содействие прогрессированию фиброцизации паренхимы ПЖ (в зависимости от состояния механизмов ауторегуляции) с возможным развитием латентного сахарного диабета 2-го типа [4; 13]. Чрезмерная продукция ТНФ- α содействует прогрессированию, хронизации воспалительного процесса при ХОБЛ на фоне ХП, усложняет ситуацию и синергирует системные проявления [5; 18].

Продолжающийся локальный воспалительный процесс при ХОБЛ на фоне ХП инициирует системную воспалительную реакцию, которая поддерживает и усиливает первую, побуждая прогрессирование бронхиального ремоделирования, снижение легочной функции и повышение риска манифестации внелегочных заболеваний [1; 3].

В связи с курсовым лечением указанным препаратами во всех группах наблюдалось снижение вазкулоэндотелиального фактора роста (в 1,1, 1,2 и 1,1 раза соответственно) с вероятной разницей лишь в группе, дополнительно получавшей «Эссенциале форте Н», за счет уменьшения нагрузки провоспалительными цитокинами (табл. 2).

Вследствие получаемого лечения произошел рост Г-КСФ во всех группах с максимальным достижением показателя практически здоровых лиц в IB группе, что свидетельствует об активации компенсаторных механизмов у данной группы больных (табл. 2).

Согласно оценке средних показателей анализа эффективности лечение не является абсолютным, так как зависит от довольно многих факторов, таких как количество больных в исследовании, исходный показатель того или иного параметра. Показатель в процессе лечения может незначительно меняться, не достигая желаемой величины, вследствие наличия определенных причин (доза, длительность лечения, индивидуальная чувствительность пациента и ряд других), поэтому изменения средних величин будут недостоверными (хотя препарат влияет на этот показатель) и, кроме того, у части пациентов показатель может ухудшаться. В данном случае положительный или отрицательный эффект и различия

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ «ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н» ($M \pm m$)					
Показатели	Группы наблюдения				
	практически здоровые, $n = 7$	IA (группа сравнения), $n = 10$		IB (основная группа), $n = 10$	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
d_0 , см	$0,35 \pm 0,004$	$0,46 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,006$	$0,46 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,009^*$
V_0 , см/с	$88,82 \pm 2,89$	$71,25 \pm 4,75$	$85,56 \pm 4,91$	$69,73 \pm 4,12$	$82,35 \pm 5,01$
τ_0 , дин/см ²	$50,03 \pm 1,56$	$30,53 \pm 1,45$	$38,47 \pm 1,85$	$30,44 \pm 2,12$	$39,06 \pm 2,52$
d_1 , см	$0,41 \pm 0,002$	$0,49 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,005$	$0,49 \pm 0,011$	$0,49 \pm 0,01$
V_1 , см/с	$134,46 \pm 5,06$	$99,19 \pm 5,77$	$116,47 \pm 6,21$	$108,63 \pm 6,19$	$121,56 \pm 5,99$
τ_1 , дин/см ²	$65,50 \pm 2,42$	$39,74 \pm 1,75$	$48,25 \pm 2,21$	$40,59 \pm 1,97$	$50,38 \pm 2,81$
Δd , см	$0,055 \pm 0,003$	$0,03 \pm 0,006$	$0,04 \pm 0,003$	$0,036 \pm 0,009$	$0,057 \pm 0,009^*$
$\Delta \tau$, дин/см ²	$15,47 \pm 0,98$	$9,21 \pm 0,62$	$9,77 \pm 0,78$	$10,15 \pm 0,65$	$11,32 \pm 1,25$
Прирост d , %	$16,68 \pm 0,81$	$6,69 \pm 1,30$	$8,35 \pm 0,62$	$6,29 \pm 1,26$	$13,12 \pm 1,70^{**}$
Прирост V , %	$51,28 \pm 2,51$	$36,14 \pm 3,25$	$34,91 \pm 2,19$	$33,64 \pm 2,95$	$49,77 \pm 5,62$
K , ум. од.	$0,51 \pm 0,029$	$0,25 \pm 0,064$	$0,34 \pm 0,029$	$0,22 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,07^*$

* Разница идентичного показателя ($p < 0,05$) до и после лечения.

** Разница идентичного показателя между IA и IB группами.

Таблица 5

СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ NO (МКМОЛЬ/Л) И ЭНДОТЕЛИНА 1 (ФМОЛЬ/МЛ) В КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ В СВЯЗИ С ЛЕЧЕНИЕМ «ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н» И КВЕРЦЕТИНОМ ($M \pm m$)							
Показатели	Группы наблюдения						
	практически здоровые, $n = 7$	IA, $n = 9$		IB, $n = 9$		IB, $n = 9$	
NO_2/NO_3 , мкмоль/л	$21,36 \pm 1,16$	$12,21 \pm 0,65$	$15,32 \pm 0,75^*$	$11,35 \pm 0,61$	$18,86 \pm 0,87^{**}$	$11,27 \pm 0,89$	$16,03 \pm 0,81^*$
Эндо-телин-1, фмоль/мл	$0,12 \pm 0,07$	$1,692 \pm 0,176$	$1,188 \pm 0,196$	$1,645 \pm 0,239$	$0,762 \pm 0,192^*$	$1,619 \pm 0,239$	$0,803 \pm 0,073$

* Разница идентичного показателя ($p < 0,05$) до и после лечения.

** Разница идентичного показателя между IA и IB группами ($p < 0,05$).

между лечением препаратами различных классов можно оценивать по результатам лечения — конечным или промежуточным «суррогатным точкам». Кроме того, определение превалирующего действия того или иного препарата на определенный параметр по оценке средних величин невозможно, особенно если эффективность является однонаправленной. Поэтому в проведенном исследовании сравнение эффективности проводимого лечения (по показателям уровня С-реактивного белка) базировалось на оценке исходных средних величин, на динамике этих же

показателей в связи с лечением, с учетом последствий лечения и подсчетом абсолютного количества пациентов, где был получен ожидаемый эффект, и количества больных, где ожидаемый эффект отсутствовал.

Уровень С-РБ у больных на фоне приема «Эссенциале форте Н» снижался у 88,9%, на фоне базисного лечения — у 22,2%, терапевтическая польза базисного лечения на фоне «Эссенциале форте Н» соответствовала 66,7% (табл. 3). Относительный терапевтический эффект составил 4,0 (1,15–13,89), отношение шансов — 28,0 (2,07–380,69). То есть эффективность



комплексного лечения с использованием «Эссенциале форте Н» относительно нормализации уровня С-РБ оказалась существенно выше ($p < 0,05$), чем в группах пациентов, не принимавших данный препарат.

Установлено, что у больных, получавших на фоне базисного лечения «Эссенциале форте Н», произошло уменьшение диаметра плечевой артерии на 9,5%, в группе сравнения — лишь на 4,5% с имеющейся межгрупповой разницей (табл. 4). О положительном действии «Эссенциале форте Н» на сосуды больных ХОБЛ с сопутствующим ХП свидетельствуют полученные параметры неинвазивного исследования плечевой артерии, а именно рост эндотелийзависимой вазодилатации в 2,1 раза ($p < 0,05$). Клинически это сопровождалось уменьшением одышки, интоксикационного, болевого и диспепсического синдромов.

Лечение способствовало повышению уровня метаболитов оксида азота (табл. 5).

Базисное лечение способствовало улучшению показателя продуктов монооксида азота в IA группе на 25,5% ($p < 0,05$), использование «Эссенциале форте Н» в комплексе со стандартным лечением обусловило рост содержания NO_2/NO_3 в крови на 66,2% ($p < 0,05$), дополнительный прием кверцетина способствовал увеличению аналогичного показателя на 42,2% ($p < 0,05$). Следовательно, положительная динамика указанного показателя оказалась выше в группе больных, получавших фосфолипидсодержащий препарат. Анализ содержания ЭТ-1 в подгруппах после полученного лечения установил снижение его содержания в 1,4, 2,2 ($p < 0,05$) и 2,0 раза соответственно.

Согласно полученным данным можно предположить, что у больных ХОБЛ с сопутствующим ХП, не получавших фосфолипидсодержащие препараты, эндотелиальная дисфункция прогрессирует вследствие неконтролируемого перексидного окисления липидов [20], увеличения синтеза ЭТ-1 [12], снижения синтеза NO, нарушения эндотелийзависимой вазодилатации, что может вызывать развитие фиброзных изменений в ПЖ [17; 19] и легких с последующим их ремоделированием [11; 14] и прогрессированием дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, внешнесекреторной функции ПЖ, значительным снижением качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующим хроническим панкреатитом использование «Эссенциале форте Н», кверцетина является патогенетически обоснованным и способствует коррекции цитокинового дисбаланса, улучшению функционального состояния эндотелия.

Перспективы дальнейших исследований. Изучить влияние указанных препаратов на другие патогенетические звенья сопутствующего течения хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующим хроническим панкреатитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Баймаканов Г. Е. Какую информацию дает С-реактивный белок у больных ХОБЛ? // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2007. — № 3. — С. 11–14.
2. Бабич П. Н., Чубенко А. В., Лапач С. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Укр. мед. часопис. — 2005. — Т. 46, № 2. — С. 113–119.
3. Березин А. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 2 (70). — С. 62–68.
4. Карімов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології // Лаб. діагностика. — 2005. — № 1. — С. 7–13.
5. Макарова В. И., Макаров А. И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции // Экология человека. — 2008. — № 5. — С. 31–35.
6. Процаев К. И., Ильницький А. Н., Кветной И. М. и др. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистой патологии у пожилых. I. Сигнальные молекулы и функции эндотелия // Клини. мед. — 2007. — № 11. — С. 9–13.
7. Тодоріко Л. Д. Особливості цитокинової регуляції та кооперації при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці залежно від функціональної активності цитоподібної залози та рівня кортизолу // Пробл. старения и долголетия. — 2009. — № 2. — С. 230–239.
8. Христин Т. М., Телекі Я. М., Кушнір Л. Д., Гінгуляк М. О. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом // «Гастроентерологія». Міжвідомчий збірник. Дніпропетровськ. — 2009. — Вип. 42. — С. 267–270.
9. Христин Т. Н., Пишак В. П., Кендзерская Т. Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. — Черновцы: Медуніверситет, 2006. — 280 с.
10. Христин Т. Н. Хронический панкреатит: что важно для верификации диагноза на первом этапе диагностического поиска // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерологии. — 2008. — № 251. — С. 44–48.
11. Clozel M., Salloukh H. Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan // Ann. Med. 2005. — Vol. 37, № 1. — P. 2–12.
12. Fitzner B., Brock P., Holzhüter S. A. Synergistic growth inhibitory effects of the dual endothelin-1 receptor antagonist bosentan on pancreatic stellate and cancer cells // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol. 54, № 2. — P. 309–320.
13. Goossens G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance // Physiol Behav. — 2008. — Vol. 94. — P. 206–218.
14. Jaster R., Emmrich J. Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 22, № 1. — P. 17–29.
15. Jonitz A., Fitzner B., Jaster R. Molecular determinants of the profibrogenic effects of endothelin-1 in pancreatic stellate cells // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 5, № 33. — P. 4143–4149.
16. Magai G., Petrovski G., Fesus L. Inflammation and the apoptophagocytic system // Immunol. Lett. — 2006. — № 104. — P. 94–101.
17. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43, № 11. — P. 823–82.
18. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 1179–1184.
19. Talukdar R., Tandon R. K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23, № 1. — P. 34–41.
20. Witt H., Apte M. V., Keim V., Wilson J. S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132, № 4. — P. 1557–1573.