

УДК 617.55-007.43-001.4-092:612.433.018
DOI: 10.26435/UC.V014(33).384

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов², Н.Н. Бондаренко¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ДИНАМИКА ПРО- И АНТИФИБРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕРНИОПЛАСТИКИ

До настоящего времени остается много нерешенных вопросов в расшифровке патофизиологических механизмов заживления ран [3, 14, 22, 25]. Фиброз определяется чрезмерным накоплением фиброзной соединительной ткани (компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин) внутри и вокруг воспаленной или поврежденной ткани [28]. Традиционные исследования предполагают, что фиброз часто изначально связан с воспалительной реакцией. Существуют специфические медиаторы и пути регуляции фибриллогенеза, выступающего в роли патогенетического фактора фиброзирующих заболеваний (кардиосклероз, нефросклероз и т.д.) [16, 17, 19]. В ситуации с восстановлением целостности и механической прочности тканей передней брюшной стенки (ПБС) у пациентов с различными видами грыж фиброз следует рассматривать как один из саногенетических механизмов, формирующийся после операционной травмы. Это подразумевает дальнейшее изучение механизмов регуляции фибриллогенеза с учетом межклеточных коопераций [10, 11, 12], обеспечивающих биосинтез коллагеновых и неколлагеновых белков, гликопротеинов межклеточного матрикса. Учитывая исходно измененные свойства волокнистого компонента тканей у пациентов с грыжами ПБС [2, 4, 29], наличие воспалительного процесса в операционной ране, можно предположить существование специфических особенностей и взаимоотношений фиброгенных и антифиброгенных факторов при заживлении раны у данной категории пациентов. На сегодняшний день известен целый ряд биологически активных молекул, контролирующих течение фибриллогенеза и обеспечивающих баланс тканевых волокнистых компонентов (TGF- β , IL-1 β , IFN- γ , IL-4, простагландины и лейкотриены) [8]. Актуальность изучения эйкозаноидного дисбаланса доказана при

исследовании патогенетических механизмов заболеваний паренхиматозных органов, сердца, дыхательных путей и сосудистых компартментов легкого как на людях, так и на животных моделях [13]. В недавних исследованиях установлен факт переключения классических липидных (веществ?) (простагландинов и лейкотриенов) на производство специализированных прореагирующих медиаторов (резолвинов, протектинов и марезинов), которые стимулируют разрешение воспалительно-репаративного процесса [11, 23]. В этом контексте установление особенностей баланса эйкозаноидов у пациентов после аллогерниопластики позволит предположить их функциональную роль в ремоделировании тканей ПБС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить динамику PGE2 и LTB4 у пациентов с различной реактивностью ГНС после аллогерниопластики первичных грыж передней брюшной стенки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 162 больных с первичными грыжами передней брюшной стенки различной локализации (паховыми, белой линии живота, боковыми), находившихся на лечении в хирургическом отделении №2 Донецкого клинического территориального объединения с 2010 по 2018 годы. Кровь для проведения лабораторных исследований отбирали из вены утром, натощак. Содержание кортизола в плазме крови определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов производства фирмы «Amersham Pharma-

cia Biotech UK Limited» (Англия). Уровень PGE₂ и LTВ₄ определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием стандартного коммерческого набора реактивов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия) на момент поступления в клинику (исходный уровень), а затем на 1-е, 5-е и 10-е сутки после выполнения аллогерниопластики. Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета программы Statistica 6.0. При анализе межгрупповых различий числовых данных групп в основных и контрольной группах применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и критерий Вилкоксона для анализа внутригрупповых изменений числовых данных. Данные представлены в формате «среднее плюс/минус ошибка среднего».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный уровень PGE₂ в периферической крови пациентов с первичными грыжами ПБС составил 46,73 пг/мл и достоверно отличался от такового в контрольной группе (50,25±11,83 пг/мл). Однако ранжирование пациентов по степени кортизолемии позволило установить сходное с контролем содержание PGE₂ при низких значениях кортизолемии (подгруппа А), а также исходно повышенную концентрацию эйкозаноида (на 27,88±1,30%, p<0,05) у лиц с содержанием кортизола на уровне верхних референсных значений (подгруппа В). В динамике послеоперационного периода уровень PGE₂ у пациентов подгруппы А снижался к 1-м суткам на 25,57±1,03% (p<0,001). В течение последующих 5-10-ти суток исследования показатель нарастал и превышал контрольный соответственно на 34,76±1,25% (p<0,001) и

46,24±2,16% (p<0,001). У пациентов подгруппы В исходные показатели снижались уже с 1-х суток после аллогерниопластики, но в меньшей степени, чем в подгруппе А – на 14,64±5,99% (p<0,05) по сравнению с контролем, сохранялись низкими до 5-х суток после операции (на 17,67±7,82%, p<0,05), а к 10-м суткам не отличались от таковых в контрольной группе (см. табл.).

При оценке динамики уровня PGE₂ по сравнению с исходным в подгруппе А в течение первых суток после аллогерниопластики выявили снижение уровня эйкозаноида (на 21,98±1,35%, p<0,01 по сравнению с исходным), тогда как в течение 5-10-ти суток после операции его значения возрастали соответственно на 41,26±2,10% (p<0,05) и 53,29±2,18% (p<0,05) по сравнению с исходным. У пациентов подгруппы В достоверное снижение содержания PGE₂ имело место в течение первых пяти суток после операции – на 35,62±1,97% (p<0,01) по сравнению с таковым до операции, а восстановление показателя до исходных значений отмечалось лишь к 10-м суткам наблюдения (рис. 1.). Имеющиеся в литературе сведения подтверждают парадигму дисбаланса эйкозаноидов, согласно которой фиброзные заболевания человека характеризуются избытком профиброзных лейкотриенов, дефицитом антифиброзных простагландинов или их комбинацией [19, 28]. Конечный эффект простагландинов на фибриллогенез связывают с типом рецепторов, вовлеченных в ответ клеток-мишеней (EP1-EP4, IP) [24]. Vannella К.М. и соавт. продемонстрировали снижение способности ПГЕ₂ ингибировать пролиферацию фибробластов и секрецию ими коллагена при снижении экспрессии рецепторов EP2 [27]. Ограничение передачи сигналов PGE₂ приводит к увеличению цАМФ через рецептор EP2, что в свою очередь может ингибировать индуцированную

Таблица.

Содержание PGE₂ и LTВ₄ (пг/мл) в плазме крови пациентов с первичными грыжами в динамике после аллогерниопластики (M±m)

Подгруппа	Эйкозаноид	Исходные значения	Длительность послеоперационного периода		
			1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
А	PGE ₂	47,94±0,22	37,40±0,16 ^{&#}	67,72±0,31 [#]	73,49±0,11 [#]
	LTВ ₄	1,39±0,10	1,59±0,07 ^{&Δ}	2,10±0,08 ^{◊#}	2,47±0,10 ^{◊#}
В	PGE ₂	64,26±0,27 ^Δ	42,89±0,17 ^{&Δ}	41,37±0,19 ^{*Δ}	50,56±0,28
	LTВ ₄	1,55±0,13 [°]	1,27±0,06 ^{&°}	1,68±0,06 ^{*Δ}	1,52±0,08

Примечание: достоверность значений по сравнению с контролем ° – p<0,01, Δ – p<0,05, # – p<0,001; по сравнению с исходным (до лечения) * – p<0,01, & – p<0,05, ◊ – p<0,001.

TGF- β дифференцировку миофибробластов и ограничивать секрецию коллагена [7]. Однако антифиброзное действие PGE2 следует анализировать с учетом других медиаторов, регулирующих дифференцировку и секреторную активность фибробластов раны, поскольку PG являются посредниками в усилении передачи сигналов цитокинов [5]. В регуляции антифиброзного эффекта тканей раны кроме PGE2 принимают участие и провоспалительные цитокины – IL-1 β , TNF- α и IFN γ [1, 28]. Учитывая полученные нами ранее данные о слабо выраженной реакции IL-1 β и TNF- α в ранние сроки послеоперационного периода у пациентов подгруппы А, гиперреактивность PGE2 можно расценивать как компенсаторную, направленную на реализацию воспалительного компонента в ране. В то же время гиперэргический ответ PGE2 у пациентов подгруппы В при избытке TNF- α в течение всего периода наблюдения отражает нарушение мессенджерной роли простагландина в секреции цитокина и может быть причиной фиброгенного эффекта.

Исследование плазменного уровня LTB4 у пациентов с первичными грыжами ПБС до оперативного лечения позволило установить в подгруппе А достоверное увеличение концентрации LTB4 к 1-м суткам после операции (на 11,97 \pm 0,45%, $p < 0,05$) по сравнению с контролем, которая нарастала в дальнейшем: к 5-м суткам наблюдения на 47,88 \pm 1,96% ($p < 0,001$), к 10-м

суткам – на 77,69 \pm 3,13% ($p < 0,001$). У пациентов подгруппы В незначительно повышенный исходный уровень эйкозаноида (на 9,15 \pm 0,42%, $p < 0,05$ по сравнению с контролем) изменялся волнообразно в течение периода наблюдения. Так, к первым суткам после операции показатель снижался на 10,56 \pm 0,50% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным, к 5-м суткам – повышался на 18,31 \pm 0,66% ($p < 0,05$) с последующим восстановлением до контрольных значений к концу периода исследования.

Исследование динамики содержания лейкотриена В4 (LTB4) в сравнении с его исходными значениями в подгруппе А продемонстрировало постепенное его повышение по мере увеличения сроков наблюдения: прирост показателя к 1-м суткам составил 14,38 \pm 0,61% ($p < 0,05$), к 5-м суткам – 51,08 \pm 2,24 ($p < 0,001$) и к 10-м суткам – 77,69 \pm 3,33% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным. У пациентов подгруппы В прирост уровня LTB4 по сравнению с таковым до операции имел место на 5-е сутки после операции (на 8,38 \pm 0,41%, $p < 0,01$), тогда как в течение первых и 10-х суток он оказался ниже исходного – соответственно на 18,06 \pm 0,77% ($p < 0,05$) и 1,93 \pm 0,55% ($p > 0,05$) (рис. 1).

Лейкотриены являются мощными провоспалительными медиаторами и прямо и косвенно стимулируют хемотаксис фибробластов, пролиферацию и синтез коллагена [16, 20].

Хорошо известно, что лейкотриены способ-

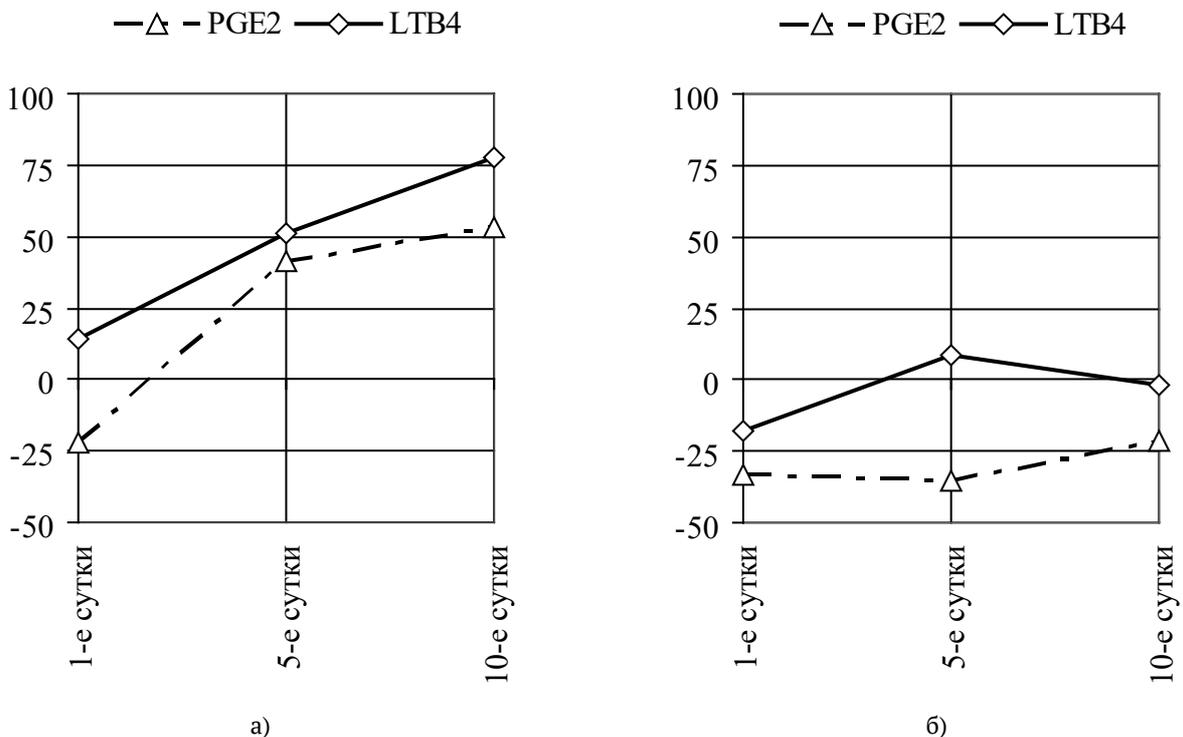


Рис. 1. Динамика прироста содержания PGE2 и LTB4 после аллогерниопластики у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки подгруппы А (а) и В (б) (в % по сравнению с исходными значениями).

ствуют накоплению лейкоцитов путем увеличения их образования в костном мозге, их экстравазации в ткани и выживания в местах воспаления [15, 20]. Они также активируют макрофаги для высвобождения других провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-8, и фактора роста фибробластов [9]. Сус-лейкотриены стимулируют продукцию профиброзного медиатора – трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) эпителиальными клетками [6] и высвобождение эндотелиальными клетками провоспалительных хемокинов (CXCL2 и IL-8) [26]. Также известно, что лейкотриены стимулируют пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и дифференцировку миофибробластов, участвуют в ремоделировании и репарации тканей [7, 21, 27]. Выявленная [13] аномальная фибропролиферация характеризуется избытком профибротических лейкотриенов и дефицитом антифибротических простагландинов.

С целью выявления функциональной роли и, главное, баланса PGE2 и LTB4 у пациентов проведен сравнительный анализ динамики соотношения прироста уровня эйкозаноидов (PGE2/LTB4). У пациентов подгруппы А до лечения значения показателя составили $0,97 \pm 0,06$ усл. ед вследствие сниженной продукции PGE2 и увеличенного содержания LTB4 по сравнению с контрольной группой. К 1-м суткам после аллогерниопластики показатель снизился до $0,68 \pm 0,03$ усл. ед ($p < 0,001$ по сравнению с таковым до операции) за счет разнонаправленных изменений содержания эйкозаноидов с доминирова-

нием LTB4: уровень PGE2 стал ниже исходного, а LTB4 – выше исходного. В течение 5-х суток послеоперационного периода значения показателя возросли до $0,93 \pm 0,05$ усл. ед исходного уровня ($p > 0,05$), при этом степень прироста концентрации эйкозаноидов была высокой как для PGE2, так и для LTB4 (рис. 2.). К концу периода наблюдения сохранялась аналогичная тенденция, причем более выраженный прирост отмечался в уровне LTB4, вследствие чего соотношение эйкозаноидов незначительно снизилось – до $0,86 \pm 0,04$ усл. ед ($p < 0,05$).

У пациентов подгруппы В исходное значение отношения PGE2/ LTB4 было выше такового в подгруппе А и составило $1,17 \pm 0,04$ усл. ед, причиной чего было исходно большее содержание PGE2, чем LTB4. В течение первых суток после операции достоверно снизилось содержание эйкозаноидов, причем в большей степени PGE2, чем LTB4, что привело к снижению значений PGE2/ LTB4 до $0,92 \pm 0,05$ усл. ед ($p < 0,01$ по сравнению с исходным). К 5-м суткам послеоперационного периода имело место дальнейшее снижение концентрации PGE2 и восстановление уровня LTB4 до исходного, в результате чего отношение эйкозаноидов максимально снизилось до $0,59 \pm 0,03$ усл. ед ($p < 0,001$ по сравнению с таковым до лечения). Снижение экспрессии простагландинов относительно лейкотриенов является прогностическим фактором и способствует фиброзной трансформации поврежденных тканей [18]. Простагландины также способствуют хроническому воспалению, создавая петлю по-

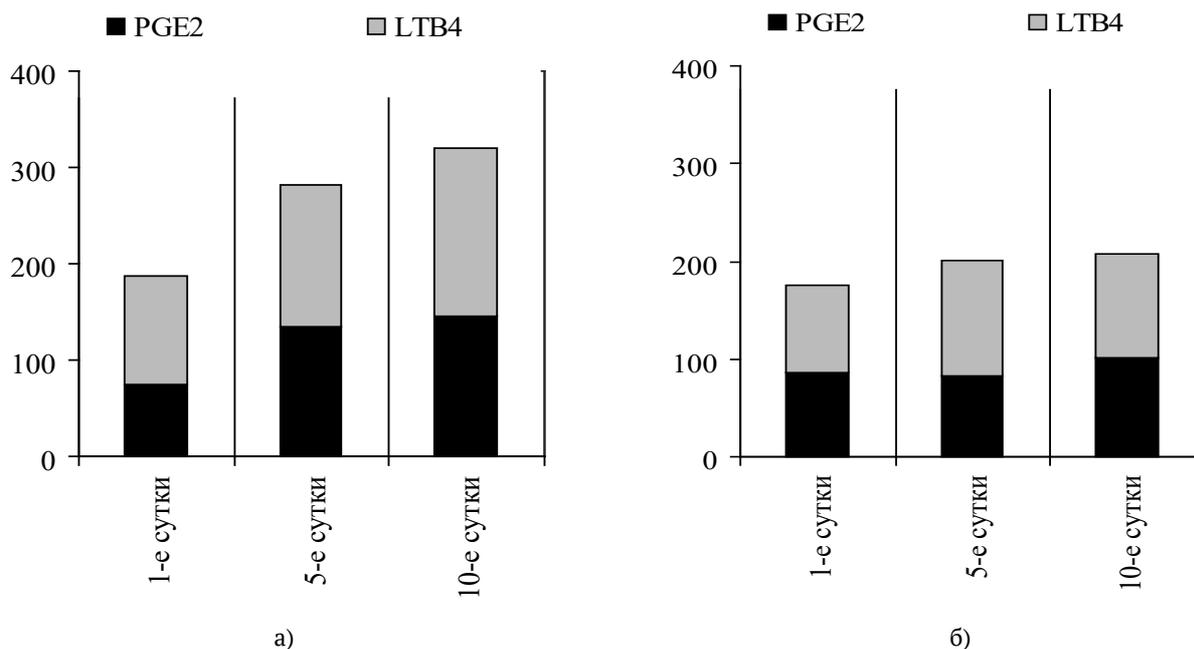


Рис. 2. Динамика изменений отношения PGE2/ LTB4 у пациентов с первичными грыжами после аллогерниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

ложительной обратной связи и / или индуцируя хемокины и привлекая воспалительные клетки для чередования активных популяций клеток в пораженных участках, а также способствуют ремоделированию тканей [5].

Таким образом, у большей части пациентов с первичными грыжами ПБС реакцией на операционную травму было снижение содержания антифиброзного эйкозаноида PGE2 до 5-х суток послеоперационного периода с последующим его восстановлением до исходных значений. Динамика уровня LTВ4 у данной группы пациентов в течение периода наблюдения отличалась относительной стабильностью, за исключением пациентов подгруппы А, где содержание фиброгенного эйкозаноида LTВ4 прогрессивно повышалось к концу исследования.

Выводы

1. У пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки выявили разнонаправленную динамику PGE2 и LTВ4 после аллогерниопластики, что свидетельствует о дисбалансе про- и антифиброгенных молекулярных регуляторов.

2. У пациентов с исходно низкими значениями кортизолемии (подгруппа А) установили сходное увеличение содержания PGE2 и LTВ4 в течение 5-10-ти суток после аллогерниопластики, а к 10-м суткам – преобладание LTВ4, что в итоге привело к изменению баланса анти-/профиброгенных веществ в сторону доминирования лейкотриенового звена.

3. У пациентов с исходно повышенным уровнем кортизолемии и PGE2 (подгруппа В) отмечалось ингибирование продукции PGE2 в течение всего послеоперационного периода на фоне возрастающей концентрации LTВ4, что привело к прогрессирующему снижению значений PGE2/LТВ4 по сравнению с таковым до аллогерниопластики. Это свидетельствует о более выраженном профиброгенном потенциале.

4. Специфичность динамики продукции и соотношения PGE2 и LTВ4 у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки с различным уровнем кортизолемии отражает индивидуальный характер механизмов регуляции воспалительно-репаративного процесса после аллогерниопластики.

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов², Н.Н. Бондаренко¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк
²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ДИНАМИКА ПРО- И АНТИФИБРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕРНИОПЛАСТИКИ

В работе исследовали динамику PGE2 и LTВ4 у пациентов с различным уровнем кортизолемии после аллогерниопластики первичных грыж передней брюшной стенки. Выявили различные варианты ответа системы эйкозаноидов на операционную травму. При низкой степени кортизолемии дисбаланс анти- и профиброгенных факторов проявлялся незначительным доминированием LTВ4 на фоне возросшего уровня PGE2. У пациентов с высокой степенью корти-

золемии баланс эйкозаноидов проявлялся выраженным преобладанием продукции LTВ4 на фоне ингибирования секреции PGE2. Установленные факты отражают изменение баланса анти- и профиброгенных регуляторов у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Ключевые слова: первичные грыжи передней брюшной стенки, цитокины, простагландины, лейкотриены, аллогерниопластика

G.A. Ignatenko¹, N.M. Engenov², N.N. Bondarenko¹

1SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk
2Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

DYNAMICS OF PRO- AND ANTIFIBROGENIC FACTORS IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTERIOR ABDOMINAL WALL HERNIAS AFTER ALLOHERNIOPLASTY

In the work we studied the dynamics of PGE2 and LTB4 in patients with different levels of cortisolemia after allohernioplasty of primary anterior abdominal wall hernias. We identified various options for the response of the eicosanoid system to surgical trauma. With a low degree of cortisolemia, an imbalance of anti- and profibrogenic factors was manifested by a slight dominance of LTB4 against the background of an increased PGE2 level. In patients with a high degree of cortisolemia, the bal-

ance of eicosanoids was manifested by a pronounced predominance of LTB4 production against the background of inhibition of PGE2 secretion. The established facts reflect a change in the balance of anti- and profibrogenic regulators in patients with anterior abdominal wall hernias.

Key words: primary anterior abdominal wall hernias, cytokines, prostaglandins, leukotrienes, allohernioplasty.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации...автореф д.биол.наук. С-Пб; 2012. 46.
2. Верещагин Д.М. Динамика раневого процесса при пластике послеоперационных грыж эндопротезом...автореф. к. мед. наук. М.; 2009. 26.
3. Максимова Н.В., Люндуп А.В., Любимов Р.О., и соавт. Патфизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы. Вестник РАМН. 2014; 11-12: 110-117.
4. Федосеев А.В., Пуяшов Д.С., Муравьев С.Ю. Роль дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе грыжевой болезни. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2008; 2: 63-66.
5. Aoki T1, Narumiya S. Prostaglandins and chronic inflammation. Trends Pharmacol Sci. 2012; 33 (6): 304-311.
6. Bosse Y., Thompson C., McMahon S. et al. Leukotriene D4-induced, epithelial cell-derived transforming growth factor beta1 in human bronchial smooth muscle cell proliferation. Clin Exp Allergy. 2008; 38: 113-121.
7. Bozyk P.D., Moore B.B. Prostaglandin E2 and the pathogenesis of pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011; 45 (3): 445-452.
8. Castelino F.V. Lipids and eicosanoids in fibrosis: emerging targets for therapy. Curr Opin Rheumatol. 2012; 24 (6): 649-655.
9. Charbeneau R.P., Peters-Golden M. Eicosanoids: mediators and therapeutic targets in fibrotic lung disease. Clin Sci (Lond). 2005; 108: 479-491.
10. Conti P., Caraffa A., Mastrangelo F. et al. Critical role of inflammatory mast cell in fibrosis: Potential therapeutic effect of IL-37. Cell Prolif. 2018; 51 (5): e12475.
11. Dakin S.G., Dudhia J., Smith R.K. Resolving an inflammatory concept: the importance of inflammation and resolution in tendinopathy. Vet Immunol Immunopathol. 2014; 158 (3-4): 121-127.
12. França A.J., De Faveri R., Nunes R. et al. The role of kinins in the proliferation of fibroblast primed with TNF in scratch wound assay: Kinins and cell proliferation. Int Immunopharmacol. 2018; 65: 23-28.
13. Huang S.K., Peters-Golden M. Eicosanoid lipid mediators in fibrotic lung diseases: ready for prime time?. Chest. 2008;133 (6): 1442-1450.
14. Kotwal G.J., Chien S. Macrophage Differentiation in Normal and Accelerated Wound Healing. Results Probl Cell Differ. 2017; 62: 353-364.
15. Kowal-Bielecka O., Kowal K., Distler O., Gay S. Mechanisms of Disease: leukotrienes and lipoxins in scleroderma

REFERENCES

1. Varyushina E.A. Provospalitel'nye tsitokiny v regulyatsii protsessov vospaleniya i reparatsii...avtoref d.biol.nauk. S-Pb; 2012. 46 (in Russian).
2. Vereshchagin D.M. Dinamika ranevogo protsessa pri plastike posleoperatsionnykh gryzh endoprotezom...avtoref. k. med. nauk. M.; 2009. 26 (in Russian).
3. Maksimova N.V., Lyundup A.V., Lyubimov R.O., i soavt. Patofiziologicheskie aspekty protsessa zazhivleniya ran v norme i pri sindrome diabeticheskoi stopy. Vestnik RAMN. 2014; 11-12: 110-117 (in Russian).
4. Fedoseev A.V., Puyashov D.S., Murav'ev S.Yu. Rol' displazii soedinitel'noi tkani v etiopatogeneze gryzhevoi bolezni. Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2008; 2: 63-66 (in Russian).
5. Aoki T1, Narumiya S. Prostaglandins and chronic inflammation. Trends Pharmacol Sci. 2012; 33 (6): 304-311.
6. Bosse Y., Thompson C., McMahon S. et al. Leukotriene D4-induced, epithelial cell-derived transforming growth factor beta1 in human bronchial smooth muscle cell proliferation. Clin Exp Allergy. 2008; 38: 113-121.
7. Bozyk P.D., Moore B.B. Prostaglandin E2 and the pathogenesis of pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011; 45 (3): 445-452.
8. Castelino F.V. Lipids and eicosanoids in fibrosis: emerging targets for therapy. Curr Opin Rheumatol. 2012; 24 (6): 649-655.
9. Charbeneau R.P., Peters-Golden M. Eicosanoids: mediators and therapeutic targets in fibrotic lung disease. Clin Sci (Lond). 2005; 108: 479-491.
10. Conti P., Caraffa A., Mastrangelo F. et al. Critical role of inflammatory mast cell in fibrosis: Potential therapeutic effect of IL-37. Cell Prolif. 2018; 51 (5): e12475.
11. Dakin S.G., Dudhia J., Smith R.K. Resolving an inflammatory concept: the importance of inflammation and resolution in tendinopathy. Vet Immunol Immunopathol. 2014; 158 (3-4): 121-127.
12. França A.J., De Faveri R., Nunes R. et al. The role of kinins in the proliferation of fibroblast primed with TNF in scratch wound assay: Kinins and cell proliferation. Int Immunopharmacol. 2018; 65: 23-28.
13. Huang S.K., Peters-Golden M. Eicosanoid lipid mediators in fibrotic lung diseases: ready for prime time?. Chest. 2008;133 (6): 1442-1450.
14. Kotwal G.J., Chien S. Macrophage Differentiation in Normal and Accelerated Wound Healing. Results Probl Cell Differ. 2017; 62: 353-364.
15. Kowal-Bielecka O., Kowal K., Distler O., Gay S. Mechanisms of Disease: leukotrienes and lipoxins in scleroderma lung disease--insights and potential therapeutic implica-

- lung disease--insights and potential therapeutic implications. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 3 (1): 43-51.
16. Levick S.P., Loch D.C., Taylor S.M., Janicki J.S. Arachidonic acid metabolism as a potential mediator of cardiac fibrosis associated with inflammation. *J Immunol.* 2007; 178 (2): 641-646.
 17. Ma Y., Yue Z., Zhang B. et al. Calcium Signal Pathway is Involved in Prostaglandin E2 Induced Cardiac Fibrosis in Cardiac Fibroblasts. *J Pharm Pharm Sci.* 2018; 21 (1): 326-339.
 18. Maher T.M., Evans I.C., Bottoms S.E. et al. Diminished prostaglandin E2 contributes to the apoptosis paradox in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 73-82.
 19. Meyrier A. Nephrosclerosis: a term in quest of a disease. *Nephron.* 2015; 129 (4): 276-282.
 20. Peters-Golden M., Henderson W.R. Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1841-1854.
 21. Phan S.H., McGarry B.M., Loeffler K.M. et al. Leukotriene C4 binds to rat lung fibroblasts and stimulates collagen synthesis. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.* 1987; 17B: 997-999.
 22. Reinke J.M., Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012; 49 (1): 35-43.
 23. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J., Levy B.D.. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 7 (2): a016311.
 24. Su W.H., Cheng M.H., Lee W.L. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for wounds: pain relief or excessive scar formation?. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 413238. doi: 10.1155/2010/413238
 25. Tan S.S., Yeo X.Y., Liang Z.C. et al. Stromal vascular fraction promotes fibroblast migration and cellular viability in a hyperglycemic microenvironment through up-regulation of wound healing cytokines. *Exp Mol Pathol.* 2018; 104 (3): 250-255.
 26. Uzonyi B., Lotzer K., Jahn S. et al. Cysteinyl leukotriene 2 receptor and protease-activated receptor 1 activate strongly correlated early genes in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 6326-6331.
 27. Vannella K.M., McMillan T.R., Charbeneau R.P. et al. Cysteinyl leukotrienes are autocrine and paracrine regulators of fibrocyte function. *J Immunol.* 2007; 179: 7883-7890.
 28. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012; 18 (7): 1028-1040.
 29. Xing L., Culbertson E. J., Wen Y. et al. Early laparotomy wound failure as the mechanism for incisional hernia formation. *JSR.* 2013; 182: e35-e42.
 - tions. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 3 (1): 43-51.
 16. Levick S.P., Loch D.C., Taylor S.M., Janicki J.S. Arachidonic acid metabolism as a potential mediator of cardiac fibrosis associated with inflammation. *J Immunol.* 2007; 178 (2): 641-646.
 17. Ma Y., Yue Z., Zhang B. et al. Calcium Signal Pathway is Involved in Prostaglandin E2 Induced Cardiac Fibrosis in Cardiac Fibroblasts. *J Pharm Pharm Sci.* 2018; 21 (1): 326-339.
 18. Maher T.M., Evans I.C., Bottoms S.E. et al. Diminished prostaglandin E2 contributes to the apoptosis paradox in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 73-82.
 19. Meyrier A. Nephrosclerosis: a term in quest of a disease. *Nephron.* 2015; 129 (4): 276-282.
 20. Peters-Golden M., Henderson W.R. Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1841-1854.
 21. Phan S.H., McGarry B.M., Loeffler K.M. et al. Leukotriene C4 binds to rat lung fibroblasts and stimulates collagen synthesis. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.* 1987; 17B: 997-999.
 22. Reinke J.M., Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012; 49 (1): 35-43.
 23. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J., Levy B.D.. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 7 (2): a016311.
 24. Su W.H., Cheng M.H., Lee W.L. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for wounds: pain relief or excessive scar formation?. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 413238. doi: 10.1155/2010/413238
 25. Tan S.S., Yeo X.Y., Liang Z.C. et al. Stromal vascular fraction promotes fibroblast migration and cellular viability in a hyperglycemic microenvironment through up-regulation of wound healing cytokines. *Exp Mol Pathol.* 2018; 104 (3): 250-255.
 26. Uzonyi B., Lotzer K., Jahn S. et al. Cysteinyl leukotriene 2 receptor and protease-activated receptor 1 activate strongly correlated early genes in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 6326-6331.
 27. Vannella K.M., McMillan T.R., Charbeneau R.P. et al. Cysteinyl leukotrienes are autocrine and paracrine regulators of fibrocyte function. *J Immunol.* 2007; 179: 7883-7890.
 28. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012; 18 (7): 1028-1040.
 29. Xing L., Culbertson E. J., Wen Y. et al. Early laparotomy wound failure as the mechanism for incisional hernia formation. *JSR.* 2013; 182: e35-e42.