

УДК 612.017.1:616.36–008.6

СИНТЕТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА

М.В. Горецкая

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре рассматриваются сведения о синтетической функции печени, гуморальных факторах иммунной системы и их роль в развитии поражения печени.

Ключевые слова: печень, белки острой фазы, интерлейкины, гуморальные факторы

The article presents information on synthetic functions of the liver, humoral factors of the immune system and their role in the development of liver affection.

Key words: liver, proteins of the acute phase, interleukins, humoral factors.

В печени содержится широкий спектр специфических антигенов, что позволяет ей принимать участие в синтезе иммуноглобулинов, компонентов комплемента, инактивации чужеродных антигенов [1, 26, 29]. В свою очередь, изменения функционального состояния иммунокомпетентных клеток оказывают существенное влияние на развитие патологических процессов в печени [26, 33, 34]. С самого начала воспалительной реакции в зоне печеночного синусоида формируется сложная цепь клеточных и гуморальных взаимодействий. Воспаление начинается с праймирования, или подготовки печеночных макрофагов и эндотелия. В этом процессе участвуют продукты распада клеток печени, активные фракции комплемента, образуемые под действием протеаз, иммунные комплексы и лимфокины. По мере развития гепатита в печени накапливаются не только медиаторы, но и ингибиторы воспаления.

Среди широкого спектра биологических и иммунологических маркеров воспаления особое значение придают синтезируемым печенью белкам острой фазы. Белки «острой фазы» представляют собой гетерогенную группу белков, которые синтезируются в печени в ответ на воспаление [2]. Поскольку воспалительный процесс содержит в себе достаточно значительную иммунологическую компоненту, подразумевающую участие не только клеточного, но и гуморального звена, то именно секрецию печенью подобных белков можно отнести к одной из основных ее иммунологических функций.

Белки острой фазы достаточно разнородны, и уровень их секреции печенью не всегда направлен в сторону увеличения. Различают «положительные» белки острой фазы, уровень которых нарастает более чем на 25%, и «отрицательные» белки острой фазы, концентрация которых при аналогичных условиях снижается [4, 8]. Первую группу составляют компонент С3 комплемента, α_1 -кислый гликопротеин (орозомукоид), церулоплазмин, фибриноген, гаптоглобин, сывороточный амилоид Р, С-реактивный белок, тенасцин, липополисахарид-связывающий белок, а также многочисленные протеиназы и их ингибиторы. К негативным белкам острой фазы относится альбумин, преальбумин, трансферрин, слезный липокалин, фибронектин,

ретинолсвязывающий белок, кининоген, прекалликреин, ангиотензиноген и др. Ряд авторов дополнительно выделяют нейтральные белки острой фазы. К ним причисляют антитела или основные классы иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) и α_2 -макроглобулин [8, 13].

Многие из белков острой фазы, которые синтезируются или депонируются в печеночных клетках, могут быть использованы в качестве лабораторных маркеров именно при патологии печени. Считается, что определение содержания α_1 -антитрипсина и церулоплазмينا целесообразно для диагностики хронических повреждений печени [4]. При этом подразумевается снижение содержания этих белков в сыворотке крови. Однако следует учесть, что α_1 -антитрипсин и церулоплазмин относятся к позитивным белкам острой фазы, концентрация которых возрастает при остром воспалении самой разной локализации [4, 13]. Вместе с тем, известна прогностическая роль α_1 -антитрипсина при гепатоцеллюлярной карциноме, когда уровень этого белка снижался, в отличие от острого вирусного гепатита В [4]. Риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы коррелирует с наличием дефицита α_1 -антитрипсина (у лиц с фенотипом PiZZ). Исследования показали, что циррозы, развивающиеся у гетерозиготных по дефициту α_1 -антитрипсина лиц, в свою очередь, являются фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Следовательно, динамика изменения концентрации в крови α_1 -антитрипсина, с учетом клинико-анамнестических и биохимических данных у больных острым вирусным гепатитом, может быть ценным маркером, позволяющим оценить не только степень воспалительной реакции в период разгара болезни, но и составить прогноз о вероятности хронизации процесса.

Существенное значение для мониторинга и прогноза течения острого вирусного гепатита имеет концентрация церулоплазмينا в крови. Основной функцией церулоплазмينا, помимо антиоксидантного действия, является распределение, транспорт и сохранение гомеостаза меди. Недостаточный синтез или полное отсутствие церулоплазмينا приводит к депонированию меди в клетках печени (с последующим развитием цирроза, крайним проявлением которого является болезнь Вильсона), моз-

га, почек. При избыточном образовании этот белок может проявлять также прооксидантную активность и модифицировать липопротеины низкой плотности. Таким образом, церулоплазмин может рассматриваться как активный участник и модулятор свободнорадикальных процессов в организме [4, 13].

Для С-реактивного белка характерны многие свойства, присущие антителам (иммуноглобулинам). В частности, нативный С-реактивный белок, вступая во взаимодействие с Fc-рецептором, усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов. Кроме того, он принимает участие в неспецифическом опсонировании бактерий, что способствует их уничтожению. С-реактивный белок связывает микроорганизмы, токсины, а также частицы поврежденных тканей, благодаря чему активируется система комплемента по классическому пути [2, 4, 8, 23]. Вместе с тем, как показывают исследования, С-реактивный белок человека ингибирует хемотаксис нейтрофилов в ответ на действие IL-8 (основного хемокина) и бактериального хемотаксического пептида [7, 8]. Синтез С-реактивного белка регулируется цитокинами, в частности, IL-6. Повышение его концентрации отмечается в течение первых 4 ч от момента повреждения ткани и достигает максимума через 24–72 ч. IL-6 является наиболее сильным медиатором, стимулирующим выработку в печени белков острой фазы [9, 19].

Уровень синтеза С-реактивного белка коррелирует со степенью обострения хронического вирусного гепатита В и С [4, 28, 29]. При остром гепатите уровень С-реактивного белка повышается в 10–15 раз. Как при поступлении в стационар, так и в период реконвалесценции содержание целого ряда белков острой фазы, среди которых С-реактивный белок, церулоплазмин и α_1 -антитрипсин, в крови больных острым вирусным гепатитом В выше, чем у больных острым вирусным гепатитом А [4].

Другая система белков, обладающих ферментативной активностью и образуемых в печени, **комплемент** — более 30 отдельных белков (компонентов, ингибиторов, рецепторов), выполняющих важную функцию в неспецифической системе защиты, течения воспаления и разрушения (лизисе) мембран бактерий и различных чужеродных клеток [5, 8]. Многие, но не все, белки системы комплемента синтезируются в печени [23]. При этом С3 — центральный компонент системы комплемента, относящийся к белкам острой фазы воспаления, составляет около 70% всех белков системы комплемента. Он участвует как в классическом, так и в альтернативном путях активации системы комплемента. В классическом пути его образование активируется IgG и IgM, в альтернативном пути — токсинами, включая эндотоксин, и IgA. Скорость синтеза компонента С3 приблизительно 1 мг/кг массы тела, скорость катаболизма — примерно 2% всего количества в плазме за один час, полупериод жизни 60–80 ч [5]. Активация С3 способствует осуществлению ряда как неиммунных, так и иммунных реакций: выделению гистамина из тучных клеток и тромбоцитов, стимуляции фагоцитоза, усилению

проницаемости эндотелиоцитов, сокращению гладкомышечных клеток, хемотаксису лейкоцитов и реакции антиген–антитело. Активация системы по классическому пути происходит при связывании С1-компонента с иммунными комплексами. Она сопровождается опсонизацией, (С3b), активацией клеток Купфера, нейтрофилов [24, 28]. С3b компонент комплемента выступает в роли одного из основных естественных опсонингов, поэтому его дефицит ведет к уменьшению опсонизации бактериальных клеток и, следовательно, к угнетению их поглощения полиморфоядерными лейкоцитами. Содержание С3 снижается вследствие его чрезмерного потребления при классическом и альтернативном пути активации системы комплемента.

На клеточной поверхности при участии белков системы комплемента формируется атакующий мембрану комплекс (МАС — membrane-attack complex) (С5b–С6–С7–С8–С9). Его формирование запускается в печени при эндотоксемии, ишемии–реперфузии, образовании свободных радикалов и иммунных реакциях [15]. Имеются сведения об участии МАС в апоптозе гепатоцитов. С одной стороны, получены данные о стимуляции апоптоза МАС, с другой стороны, имеются сведения о способности подавлять апоптоз через активацию Gi-протеина и специфической киназы (ERK-1) [12, 25, 30]. Механизм влияния сублитических доз МАС на функцию клеток включает увеличение поступления кальция в клетку, изменение концентрации цАМФ, активацию фосфолипазы А2 и фосфолипазы С и последующую активацию киназы митогенактивируемой протеинкиназы, а затем активацию ERK-1 [30].

Активация клеток Купфера приводит к высвобождению ими хемоаттрактантов, включая интерлейкины, лейкотриен В4, С5-компонент комплемента, который является мощным хемотаксическим фактором, что определяет его роль в активации полиморфоядерных лейкоцитов в процессе фагоцитоза. Это стимулирует поступление нейтрофилов из общего кровотока в печень. Активированные нейтрофилы с рецепторами молекул адгезии прилипают к синусоидальным эндотелиальным клеткам, а молекулы адгезии ICAM-1 и ELAM-1 способствуют миграции лейкоцитов в паренхиму печени [7, 28]. Активированные нейтрофилы участвуют в продукции свободнорадикальных форм кислорода, вызывающих различные типы повреждения вследствие активации перекисного окисления мембранных фосфолипидов. Макрофаги печени продуцируют токсические медиаторы и способствуют агрегации тромбоцитов, что ведет к микротромбозам. В результате стаза нейтрофилов и тромбоцитов развивается локальная гипоксия с последующим возникновением лобулярных некротических поражений [10, 11, 23, 28].

По образному выражению американского иммунолога Хью Барбера, реакция антиген–антитело — это лишь объявление войны, активация системы комплемента — это мобилизация солдат на битву. Стрелять же начинают тогда, когда появляются активные фрагменты комплемента и МАС [8].

Гуморальный иммунный ответ завершается образованием антител и связыванием их с соответствующим антигеном («иммунный комплекс» — ИК). Один из наиболее распространенных механизмов потребления комплемента связан с формированием иммунных комплексов, которые связывают комплемент и вместе с ним захватываются фагоцитирующими клетками. Этот защитный механизм обеспечивает постоянное очищение кровяного русла от избытка циркулирующих ИК [23]. Печень играет ключевую роль в удалении образовавшихся иммунных комплексов. При нарушении их клиренса могут возникать различного типа нарушения за счет накопления ИК в циркуляции или тканях. Присутствие иммунных комплексов в циркуляции — постоянный признак таких заболеваний печени, как гепатит, первичный билиарный цирроз или вторичные поражения печени, например, хронических заболеваниях кишечника [10, 11, 24].

Цитокины служат связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом и другими процессами, обеспечивающими гомеостаз и защитные функции организма. Большая часть цитокинов образуется в печени. Основное назначение интерлейкинов, одной из 4 основных групп цитокинов, обеспечение взаимосвязи между отдельными клетками в процессе иммунного ответа [8].

Установлено, что ИЛ-1 является главным медиатором развития местного и острофазного ответа на уровне организма. Как указывалось выше, действуя на клетки печени, ИЛ-1 стимулирует образование острофазных белков. Как правило, ИЛ-1 синтезируется макрофагами и В-лимфоцитами [8, 23]. С участием ИЛ-1 осуществляется взаимодействие нейтрофилов и лимфоцитов с тромбоцитами, что играет важную роль в осуществлении неспецифической резистентности, иммунитета и гемостаза. За счет стимуляции продукции коллагена ИЛ-1 играет важную роль в механизмах формирования фиброзной ткани печени у пациентов с вирусными гепатитами [26, 27, 29]. Он активирует Т-лимфоциты, стимулирует макрофаги, синтез ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, TNF- α [27]. Под названием ИЛ-1 объединены два полипептида: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , обладающие широким спектром провоспалительной, метаболической, физиологической, гемопоэтической и иммунологической активности [23]. Известно, что интерлейкин-1 β при вирусных гепатитах эффективно ингибирует репликацию РНК-вируса, обладает прямой антивирусной активностью [3]. С повышенным уровнем этого цитокина в крови сопряжены лихорадка, анорексия, нейтрофилез, активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них молекул адгезии, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазных белков и компонентов комплемента, синтез коллагеназ, активация остеобластов. ИЛ-1 известен своей способностью активировать синтез других цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, TNF- α , TNF- β , IFN- β , GM-CSF (гранулоцит-моноцит-колониестимулирующий фактор). Кроме того, ИЛ-1 может индуцировать собственный синтез и эксп-

рессию рецепторов для ИЛ-2 [23].

Основным пусковым сигналом для синтеза ИЛ-2 является ИЛ-1. Между тем, и сам ИЛ-2 является стимулятором собственного синтеза и секреции. Одной из важнейших функций ИЛ-2 является стимуляция NK-клеток, которым присуще неспецифическое цитотоксическое действие [15]. При хронических вирусных гепатитах низкий уровень ИЛ-2 сочетается с угнетением иммунного ответа и медленной элиминацией вируса. Очевидно, что низкий уровень ИЛ-2 в сочетании с недостаточной секрецией TNF- α свидетельствует о слабом иммунном ответе, что способствует длительной рециркуляции вируса, его активной репликации [8, 23].

ИЛ-6, являясь по своей природе провоспалительным цитокином, оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов. Помимо стимуляции коллагенообразования в печени, он стимулирует синтез белков острой фазы, обеспечивает рост и дифференцировку В-лимфоцитов, способствуя переходу последних в антителопродуценты. Данный цитокин обладает противовирусной активностью [3, 8]. Повышение уровня сывороточного ИЛ-6 может свидетельствовать о переходе воспалительного процесса печени в цирроз [32]. Как известно, биосинтез острофазных белков гепатоцитами регулируется всей группой провоспалительных цитокинов, но ИЛ-6 отводится особая роль «гепатоцит-активирующего фактора» [8, 19, 23]. ИЛ-6 может индуцировать синтез многих острофазных белков: фибриногена, α_1 -антихимоотрипсина, α_1 -кислого гликопротеина, гаптоглобина, сывороточного амилоида А, С-реактивного белка, α_1 -титрипсина и α_2 -макроглобулина. Продукция альбумина печенью при этом снижается. Повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови может предшествовать подъему уровня С-реактивного белка [19, 23]. Между провоспалительными цитокинами, для которых характерен синергизм, существуют достаточно сложные взаиморегулирующие отношения. В частности, ИЛ-6 ингибирует продукцию ИЛ-1 и TNF- α , которые оба являются активными индукторами синтеза ИЛ-6. Кроме того, ИЛ-6 через центральное (гипоталамус-гипофизарное) регуляторное звено усиливает продукцию кортизола, который, в свою очередь, действует на клетки печени, усиливая индукцию ИЛ-6 острофазных белков, но ингибирует экспрессию гена ИЛ-6, как и генов других провоспалительных цитокинов [17, 18, 23].

ИЛ-8 служит потенциальным хемоаттрактантом для нейтрофилов. ИЛ-8 высвобождается макрофагами, Т-лимфоцитами, гепатоцитами и другими клетками. Его индукция наблюдается при эндотоксемии, реперфузионном синдроме и алкогольной интоксикации [16]. Цитокины через индукцию NO-синтазы усиливают продукцию оксида азота, токсичного для внутриклеточных патогенных факторов (микобактерии, лейшмании) и опухолевых клеток печени [8, 28, 34]. При внутрисосудистом введении ИЛ-8 отмечается быстрая и резкая гранулоцитопения, за которой неукоснительно следует повышение уровня нейтрофилов в периферической

крови [16]. При этом нейтрофилы мигрируют в печень, селезенку, легкие, но не в поврежденные ткани. Обнаружено, что IL-8, наряду с другими цитокинами, стимулирует синтетические процессы в гепатоцитах и тем самым увеличивает образование позитивных белков острой фазы, таких как C-реактивный белок, кислый гликопротеин и α_1 -антитрипсин. Одновременно под его воздействием уменьшается выработка негативных белков острой фазы — преальбумина и трансферрина [8, 16, 23].

IL-10 продуцируется T-хелперами, B-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и тучными клетками. Относится к числу противовоспалительных цитокинов. Длительное воздействие IL-10 способствует формированию фиброза печени и повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Усиление выработки IL-10 защищает печень от токсического поражения, в частности, ацетаминофеном, уменьшает тяжесть посттрансплантационного синдрома после пересадки печени [3, 8, 11, 23]. IL-2 усиливает выработку IL-10, который, в свою очередь, подавляет его секрецию [8]. Иногда продукция IL-10 резко усиливается, причиной чего может быть действие на макрофаги ИК. Отмечено, что избыток IL-10 ведет к снижению противомикробной защиты и развитию хронических инфекций [23].

Поскольку функция печени тесно сопряжена с состоянием желудочно-кишечного тракта, состояние последнего оказывает выраженное воздействие на процессы, в ней происходящие. Нарушение гастроинтестинального барьера, возникающее при самых разных воздействиях, повышает концентрацию бактериальных токсинов в портальной кровотоке, активируя клетки иммунной системы, например, клетки Купфера, и, в зависимости от природы токсина, возможно подключение к этому процессу T-лимфоцитов. Как стеатогепатит (в том числе, алкогольной природы), так и реперфузионное поражение печени (на первый взгляд не связанное с состоянием желудочно-кишечного тракта) сопровождаются выбросом цитокинов. В частности, поражение печени при употреблении опиатов наркоманами обусловлено тем, что биотрансформация ксенобиотика происходит в печени. Поскольку рецепторы к опиоидам имеются и на лимфоцитах, очевидно, что печень и иммунная система также являются мишенями при интоксикации опиатами. Последние вызывают кратковременное повышение (с последующей длительной депрессией) продукции IL-1 β , IL-2, TNF- α и IFN- γ спленоцитами мыши, подавляют гуморальный иммунный ответ [21].

TNF- α продуцируется макрофагами, моноцитами, тучными клетками, лимфоцитами. Механизм действия — провоспалительный: активируя клетки иммунной системы, стимулирует процесс воспаления. Вирус гепатита В запускает выработку данного цитокина, что способствует поражению печени [6, 14]. Повышенный уровень TNF- α отмечается при алкогольном гепатите, при аутоиммунном гепатите I типа. Совместно с IL-1 и IL-6,

TNF- α синтезируется клетками Купфера при действии целой гаммы гепатотоксических агентов [8]. Их эффект также сопряжен с активацией синтеза белков острой фазы и повышением адгезии нейтрофилов в синусоидах при гепатитах. Известно, что повышенная секреция цитокинов лежит в основе действия многих бактериальных эндотоксинов. Образуясь в очаге воспаления или инфекционного процесса, TNF- α резко повышает фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов и, усиливая процессы перекисного окисления, способствует завершению фагоцитоза. Действуя совместно с IL-2, TNF- α значительно увеличивает продукцию IFN- γ T-лимфоцитами. Считают, что TNF- α и IL-1 участвуют в развитии повреждения и нарушения транспортных систем клетки [23]. TNF- α отводят ключевую роль в повреждении гепатоцитов. Так, у мышей с генетическим отсутствием рецепторов к этому цитокину, введение CCl₄ не приводит к развитию фиброза печени. Темпы развития CCl₄-фиброза существенно выше у мышей с генетическим преобладанием T-хелперного ответа 2-го типа (BALB/c) по сравнению с животными с T-хелперным ответом 1-го типа (C57B1/6) [22]. Нарушение синтеза TNF- α и других провоспалительных цитокинов приводит к прямому подавлению коллагенообразования у мышей с CCl₄-фиброзом печени, поскольку данный цитокин регулирует транскрипцию гена коллагена. Антифибротический эффект IFN- α проявляется уменьшением количества коллагенсинтезирующих клеток, причем, для максимальной выраженности ответа рекомендуется длительное и раннее назначение IFN- α . У человека, в отличие от экспериментальных животных, назначение IFN- α также способствует подавлению образования коллагена, но, вероятно, этот процесс более комплексный и, возможно, обусловлен также подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , и уменьшением стимулирующих фибробласты воздействий [8, 19, 22, 23].

Следовательно, понимание функциональной активности печени, помимо чисто метаболической, антиоксидантной, желчеобразующей и других функций, подразумевает и иммунологическую составляющую. В частности, клетки Купфера вместе с гепатоцитами усиленно нарабатывают простагландины группы E и белки острой фазы, такие как α_2 -макроглобулины, нейтрализующие протеазы, тормозящие респираторный взрыв фагоцитов. К тому же, осуществляя взаимосвязь иммунной системы и центральных звеньев регуляции обменных процессов, интерлейкины (IL-6) индуцируют секрецию кортикотропин-рилизинг фактора в гипоталамусе, запуская гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и, тем самым, модулируя воспалительную реакцию. Совершенно очевидно, что образование цитокинов — это важный элемент поддержания гомеостаза организма [9, 31]. Однако, если имеется гиперпродукция цитокинов, возможно развитие и повреждения печени [14]. Большинство цитокинов образуется в этом органе при действии различных регуляторных факторов. Так,

IFN- γ продуцируется гепатоцитами в процессе вирусной инфекции, TNF- α синтезируется клетками Купфера при действии целой гаммы гепатотропных повреждающих агентов. Провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 и IL-6 секретируются при гепатитах. Этот эффект сопряжен с синтезом белков острой фазы. Считают, что TNF- α и IL-1 определяют механизмы некроза и нарушения транспортных систем, IL-6 стимулирует синтез белков острой фазы, IL-8 служит потенциальным хемоаттрактантом для нейтрофилов [32, 34].

Таким образом, целый ряд процессов в иммунной системе — пролиферация, дифференцировка клеток, миграция, кооперация и апоптоз — генетически детерминированы, обусловлены специфическими реакциями метаболизма, экспрессией рецепторов и продукцией цитокинов, синхронизированы с факторами внешней среды, взаимодействуют с нервной и эндокринной системами, зависят от микроокружения, протекают в реальном режиме времени, отличаются фазностью и динамичностью, и, в конечном итоге, создают оптимальный баланс популяций иммунокомпетентных клеток [20]. Подобный ансамбль способствует выполнению печени тех многочисленных и сложнейших функций в организме, позволяющих ей быть центральным органом гомеостаза. Все это вместе делает печень одним из наиболее функционально активных органов иммунитета, который по количеству и качественному составу иммунокомпетентных клеток занимает одно из ведущих мест в организме. Реализация рассматриваемых выше функций обеспечивается не только полным набором необходимых для этого клеток и синтезируемых факторов, но и стратегически выгодным положением печени среди органов желудочно-кишечного тракта, одним из первых, контактирующих с антигенами, инфекционными агентами, попадающими из кишечника в системную циркуляцию. Нарушения функции и структуры печени, возникающие при ее заболеваниях, могут вызвать не только серьезные нарушения метаболизма, но и иммунного статуса организма. Между тем, данные литературы по изучению иммунного статуса при экспериментальной патологии печени малочисленны и противоречивы, хотя такие исследования могли бы дать важную информацию как для более полного понимания роли иммунной системы, в том числе, в развитии печеночной недостаточности, так и вклада иммуномодулирующей терапии при лечении печеночной патологии.

Литература

1. Акзамов, А.А. Иммунный статус лабораторных крыс с экспериментальной печеночной недостаточностью / А.А. Акзамов, М.Д. Уразметов, А.А. Мадаминов // Иммунология. — 2005. — №1. — С. 34–39.
2. Вельков, В.В. С-реактивный белок — «золотой маркер» многозначительный и незаменимый / В.В. Вельков // Кардиолог. — 2006. — №2. — С. 69–80.
3. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В.Т. Ивашкин [и др.] // Иммунология. — 2001. — №1. — С. 46–49.
4. Каримов, И.З. Изменение содержания С-реактивного белка и других белков острой фазы в крови больных вирусным гепатитом / И.З. Каримов, М.М. Шавловский, П.Г. Назаров // Цитокины и воспаление. 2004. — Т. 3, № 4. — С. 42–46.
5. Кашкин, К.П., Дмитриева Л.Н. Белки системы комплемента: свойства и биологическая активность / К.П. Кашкин, Л.Н. Дмитриев

- ва // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — №7. — С. 25–32.
6. Козлов, В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В.А. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2002. — №1. — С. 5–8.
7. Красильникова, Т.Л. Хемокины, рецепторы хемокинов и атерогенез / Т.Л. Красильникова, Т.И. Артефьева, Н.Б. Кухтина // Успехи современной биологии. — 2003. — №5. — С. 504–506.
8. Кузник, Б.И. Общая гематология: гематология детского возраста: учебное пособие / Б.И. Кузник, О.Г. Максимова. — Ростов н/Д: Феникс, 2007. — 573 с.
9. Лищенко, А.А. К вопросу о систематизации цитокинов / А.А. Лищенко, В.Ю. Уваров // Успехи современной биологии. — 2001. — №6. — С. 589–603.
10. Маянский, Д.Н. Иммунологические свойства синусоидных клеток печени. / Д.Н. Маянский // Успехи современной биологии. — 1992. — Т. 112, №1. — С. 100–114.
11. Кузник, Б.И. Новые рубежи гепатологии. / Д.Н. Маянский, Э. Виссе, К. Декер // РАМН, Сибирское отделение, Новосибирск, 1992. — 264 с.
12. Мойбенко, А.А. Ферментативные механизмы апоптоза / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, В.С. Нагибин // Патологическая физиология и эксперим. терапия. — 2005. — №3. — С. 17–26.
13. Назаров, П.Г. Реактанты острой фазы воспаления / П.Г. Назаров. — С-Пб.: Наука, 2001. —
14. Цитокины и противовирусный иммунитет / Н.В. Рязанцева [и др.] // Успехи физиологических наук. — 2006. — №4. — С. 34–44.
15. Сепиашвили, Р.И. Физиология естественных киллеров / Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова. — М.: Медицина-Здоровье, 2005. —
16. Симбирцев, А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины / А.С. Симбирцев // Иммунология. — 1998. — №4. — С. 9–13.
17. Симбирцев, А.С. Цитокины — новая система защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — №3. — С. 9–17.
18. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — №2. — С. 16–22.
19. Симбирцев, А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы / А.С. Симбирцев // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — №10. — С. 3–9.
20. Труфакин, В.А. Проблемы гистофизиологии иммунной системы. / В.А. Труфакин, А.В. Шурлыгина // Иммунология. — 2002. — №1. — С. 4–8.
21. Уровень фиброобразования печени и иммунный статус у мышей разного возраста после воздействия героина и длительного периода абстиненции. / П.Н. Филимонов и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — Т. 140. — №12. — С. 678–680.
22. Влияние ИНФа на $CC1_4$ -индуцированный фиброз печени и иммунный статус у мышей разного возраста. / П.Н. Филимонов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — Т. 139. — №3. — С. 303–307.
23. Фрейдлин, И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей / И.С. Фрейдлин. — СПб., 1998. — 113 с.
24. Фрейдлин, И.С. Иммунные комплексы и цитокины / И.С. Фрейдлин, С.А. Кузнецова // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, № 1–2. — С. 27–36.
25. Хаитов, Р.М. Внутриклеточные сигнальные пути при апоптозе / Р.М. Хаитов, В.М. Маньков, А.А. Ярилин // Успехи современной биологии. — 2006. — №1. — С. 2–9.
26. Ходжаев, Ш.Х. Состояние диагностики и фивверенциальной диагностики вирусных гепатитов в Узбекистане / Ш.Х. Ходжаев // Истеъдот. — 1999. — №3(12). — С. 56–58.
27. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническими вирусными гепатитами В и С / В.Н. Цыган и др. // Медицинская иммунология. — 2000. — Т.2, №2. — С. 302–303.
28. Чиркин, А.А. Молекулярные механизмы повреждения печени / А.А. Чиркин // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2000. — №1. — С. 26–33.
29. Шарапов М.Б. Острые вирусные гепатиты А, В, С, Д, Е в гиперэндемическом регионе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ташкент, 2001.
30. Шебеко, В.И. Дисфункция эндотелия при активации системы комплемента / В.И. Шебеко // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2000. — №1. — С. 14–25.
31. Ярилин, А.А. Цитокины в тимусе / А.А. Ярилин // Цитокины и воспаление. — 2003. — №2. — С. 3–11.
32. Heinrich, P. Interleukin-6 and the acute phase response / P. Heinrich, J. Castell, T. Andus // Biochem. J. — 1990. — V. 265. — P. 621–629.
33. Sanchez Perez, M.J. De la Lipid peroxidation and serum cytokines in acute alcoholic hepatitis. / M.J. Sanchez Perez, E. Gonzalez-Reimers, F. Santolaria-Fernandez // Alcohol Alcohol. — 2006. — 41(6). — P. 593–597.
34. Swiatkowska-Stodulska, R. Interleukin-8 in the blood serum of patients with alcoholic liver disease. / R. Swiatkowska-Stodulska, A. Bakowska, A. Drobinska-Jurowiecka // Med Sci Monit. — 2006. — 12(5). — P. CR215–220.

Поступила 24.03.08