

МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН-1, ФАГОЦИТОЗ, МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Щёкотова А.П.*, Щекотов В.В.*, Булатова И.А.*, Латышева С.Э., Ненашева О.Ю.*, Кривцов А.В.***, Ларионова Г.Г.******

* ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия», Пермь, Россия, e-mail: psmalf@.ru

** НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Пермь-2 ОАО РЖД»

*** ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора»

**** ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница»

Обследовано 40 больных хроническим вирусным гепатитом С и 15 больных циррозом печени. Оценивали показатели неспецифической иммунной реактивности, маркеры эндотелиальной дисфункции и фиброза печени. Выявлена депрессия фагоцитоза, как при гепатите, так и при циррозе печени. При хроническом гепатите повышено в крови содержание моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, при циррозе концентрация его соответствует показателям здоровых лиц. Эндотелиальная дисфункция более выражена при циррозе по сравнению с гепатитом. Выявлена патогенетическая взаимосвязь между воспалением в печени, депрессией фагоцитоза, выраженностью эндотелиальной дисфункции и активацией фиброза при хроническом гепатите и участие этих механизмов в развитии цирроза печени. Проведен анализ диагностической чувствительности, специфичности и эффективности тестов для стратификации хронического гепатита и цирроза печени.

Ключевые слова: макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1, фагоцитоз, эндотелиальная дисфункция, фиброз печени, хронический гепатит, цирроз.

MACROPHAGE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1, PHAGOCYTOSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND FIBROSIS MARKERS IN CHRONIC HEPATITIS AND HEPATIC CIRRHOSIS

Shchekotova A.P.*, Shchekotov V.V.*, Bulatova I.A.*, Latysheva S.E., Nenasheva O.Yu.*, Krivtsov A.V.***, Larionova G.G.******

* SBEE HPE Perm State Academy of Medicine, Perm, Russia, e-mail: psmalf@.ru

** NHI Branch Clinical Hospital, Station Perm-2, OJSC RR

*** FBSI Federal Research Center of Medico-prophylactic Technologies of Public Health Risk Control of Rospotrebnadzor

**** SHI Regional Clinical Infectious Hospital

Examination of 40 patients with chronic viral hepatitis C and 15 patients with hepatic cirrhosis was performed. Nonspecific immune reactivity indices, endothelial dysfunction and hepatic cirrhosis markers were investigated. Phagocytosis depression was revealed in hepatitis as well as in hepatic cirrhosis. In chronic hepatitis monocyte chemoattractant protein-1 content in blood was elevated, in cirrhosis – its concentration corresponded to indices of healthy subjects. Endothelial dysfunction was more marked in cirrhosis compared to hepatitis. Pathogenetic correlation between hepatic inflammation, phagocytosis depression, endothelial dysfunction expression and fibrosis activation in chronic hepatitis as well as participation of these mechanisms in development of hepatic cirrhosis was revealed. Analysis of diagnostic sensitivity, specificity and efficiency of tests for stratification of chronic hepatitis and hepatic cirrhosis was fulfilled.

Keywords: monocyte chemoattractant protein-1, phagocytosis, endothelial dysfunction, hepatic fibrosis, chronic hepatitis, cirrhosis.

Введение. Изучение механизмов патогенеза хронических вирусных заболеваний печени на фоне роста этой патологии в мире является актуальной задачей гепатологии. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) относится к CC-хемокинам и оказывает мощное хемотаксическое и активирующее действие на моноциты/макрофаги. Он продуцируется многими типами клеток, включая,

помимо моноцитов и макрофагов, тучные клетки, Т-клетки, остеобласты, фибробласты, астроциты, меланоциты, звездчатые клетки печени, В-лимфоциты, эндотелиальные клетки, кератиноциты, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, почечный эпителий, клетки мезангия, кишечный эпителий, остеобласты, хондроциты, клетки стромы костного мозга, эпителий желчных канальцев. Синтез МСР-1 индуцируют липополисахариды, интерлейкины (1 β , 4, 6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферон- γ [6]. Активация макрофагов при выработке МСР-1 паренхиматозными клетками и активированными моноцитами приводит к поражению клеток провоспалительными цитокинами и свободными радикалами, что способствует апоптозу, некрозу, воспалению. Выраженность некровоспалительных изменений гистологически прямо коррелирует с экспрессией МСР-1 [5]. При исследовании ткани печени в норме и при хроническом вирусном гепатите также выявлено, что звездчатые клетки печени увеличивают выработку МСР-1 под действием провоспалительных цитокинов. В то же время вырабатываемые макрофагами профибротические факторы роста способствуют инициации фиброгенеза и регенераторных процессов, возникает пролиферация фибробластов и отложение внеклеточного матрикса в печени [4]. Такие же механизмы фиброгенеза свойственны другим инфекциям с поражением иммунной системы, например ВИЧ, а также аутоиммунному и алкогольному поражению печени, при этом повышается уровень МСР-1 в сыворотке крови [2; 4]. Наиболее высокий уровень МСР-1 отмечен при острой печеночной недостаточности: он в 5 раз выше по сравнению с саморазрешающимся острым гепатитом [3]. При хронических заболеваниях печени он также повышен, но при циррозе печени (ЦП) в некоторых исследованиях было найдено снижение МСР-1 по сравнению со здоровыми [8].

Проникновение моноцитов в ткани контролируется эндотелием. При активации моноцитов изменяется их фенотип, увеличивается выработка молекул адгезии и взаимодействие с эндотелием. В культуре моноциты способны приобретать фенотип эндотелиальных клеток и экспрессировать эндотелин-специфические маркеры (CD31 и др.). Действуя аналогично провоспалительным цитокинам, МСР-1 также стимулируют неоваскуляризацию подобно васкулоэндотелиальному фактору роста [9]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) вносит вклад в патогенез различной патологии, в том числе заболеваний печени, в частности, повышенная выработка эндотелина-1 (Ет-1) ухудшает кровообращение в печени и также активирует звездчатые клетки печени, что способствует развитию фиброза в органе. Активированные звездчатые клетки в свою очередь вырабатывают Ет-1, что способствует образованию порочного патогенетического круга при заболеваниях печени [10].

Общеизвестен факт снижения фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) при ХГ и ЦП, что может быть обусловлено влиянием вирусной инфекции и эндогенной интоксикации. Снижение ФАЛ и показателя абсолютного фагоцитоза может быть связано с тем, что индукция синтеза МСР-1 оказывает регулирующее влияние на синтез ФНО- α , что коррелирует со снижением фагоцитарной активности клеток крови, так как и МСР-1 и ФНО- α вызывают изменение активности ферментов клетки, участвующих в осуществлении фагоцитарных реакций. Кроме того, ФНО- α вызывает перераспределение пулов клеток крови, что находит отражение в снижении пула циркулирующих лейкоцитов [2].

Важной задачей гепатологии в настоящее время является изучение новых диагностических маркеров фиброза печени, что имеет значение для прогноза и мониторинга терапии пациентов с ХГ. Среди прямых лабораторных маркеров фиброза печени большой информативностью обладает гиалуроновая кислота (ГК), которая позволяет стратифицировать минимальный фиброз при ХГ и выраженный фиброз при переходе заболевания в стадию ЦП с чувствительностью 80% и специфичностью 80% [7].

Взаимосвязи МСР-1, фагоцитоза с эндотелиальной дисфункцией и тестами фиброза при патологии печени изучены недостаточно.

Цель исследования: изучить взаимосвязи МСР-1, показателей фагоцитоза с маркерами функционального состояния эндотелия и фиброза печени у больных с ХГ и ЦП и оценить диагностические возможности исследуемых лабораторных тестов.

Материалы и методы. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Обследовано 40 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в фазе реактивации, мужчин – 25, женщин – 15. Вторую группу составили 15 пациентов ЦП вирусной этиологии в стадии декомпенсации, из них 8 мужчин, 7 женщин. Критерии исключения – состояния, сопровождающиеся ЭД: сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ИБС, артериальная гипертензия, аритмии, инсульты в анамнезе), сахарный диабет, бронхиальная астма, онкологические заболевания, беременность. Средний возраст больных ХГ составил $38,8 \pm 14,5$ лет, при ЦП – $49,8 \pm 12,2$ года. Контрольная группа состояла из 13 практически здоровых лиц, не имеющих в анамнезе заболеваний печени, возраст – $32,8 \pm 8,3$ года. В предыдущих исследованиях нами было показано отсутствие взаимосвязи между ЭД, возрастом и полом при ХГ и ЦП.

Помимо общеклинического и инструментального обследования (УЗИ, сцинтиграфия), определения серологических маркеров вирусных гепатитов (HBsAg и анти-HCV Jg G и M, ПЦР – индикация HCV – РНК), определяли концентрацию МСР-1 в сыворотке («Вектор-Бест», г. Новосибирск), подсчитывали показатели фагоцитоза: ФАЛ,

фагоцитарный индекс (ФИ), абсолютный фагоцитоз (АФ) с использованием формализованных эритроцитов барана. Изучались тесты оценки функционального состояния эндотелия в сыворотке крови методом ИФА на аппарате StatFax (США): уровень общего оксида азота (ОА) (SYSTEMS, США), Ет-1 (BIOMEDICA CRUPPE, США), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) («Вектор-Бест», Россия), определение функциональной активности фактора Виллебранда (ФВ) (Technoklon vWF:СВА ELISA, США). Проводили подсчет количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови по методу Hladovec, 1978 г. [1]. Определяли ГК в сыворотке крови с помощью набора ВСМ Diagnostics (США) методом ИФА. Для оценки диагностической чувствительности и диагностической специфичности лабораторных показателей и возможности стратификации ХГ и ЦП были построены кумулятивные кривые, найдены точки разделения показателей у обследованных групп пациентов, определена диагностическая эффективность тестов (Власов В.В., 2001).

Результаты обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft и Office Excell 2003. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для описания полученных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое $M \pm$ одно среднее квадратичное стандартное отклонение (σ). Для корреляционного анализа применялся расчет средних величин показателей корреляционных отношений для количественных признаков по Пирсону (r). Связь между показателями оценивалась как сильная при $r > 0,7$, средней силы – при r от 0,3 до 0,7, слабая – при $r < 0,3$. Различия между выборками считались статистически достоверными при значении для $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. У больных ХГ выявлено достоверное повышение содержания в крови МСР-1 по сравнению с группой практически здоровых лиц: $154,5 \pm 77,5$ пг/мл и $336,7 \pm 199,8$ пг/мл соответственно, что свидетельствует о стимуляции макрофагального воспалительного ответа при хронической вирусной инфекции в фазе реактивации (табл. 1). При ЦП концентрация МСР-1 не отличалась от значений контрольной группы, что свидетельствует об уменьшении воспалительного процесса на фоне прогрессирования фиброза в печени. Нам представляется, что выработка МСР-1 повышается в начале развития фиброза, когда воспалительные и некротические процессы наиболее выражены, при стихании их, по мере замещения ткани печени соединительной тканью, менее чувствительной к недостатку кислорода и уровню эндогенной интоксикации, МСР-1 снижается. Тем не менее у ряда пациентов этой группы концентрация цитокина была выше показателей в группе сравнения, что служит

свидетельством сохраняющейся активности воспаления при ЦП. Выявлены достоверные различия между повышенной концентрацией МСР-1 при ХГ и «нормализацией» этого показателя при ЦП. Интересно, что ФАЛ в обеих группах больных была одинаково достоверно снижена по сравнению с нормой: $37,8 \pm 15,3$ при ХГ и $37,8 \pm 16,5$ % у больных ЦП. На фоне снижения количества фагоцитов среднее значение ФИ как при ХГ, так и при ЦП было в пределах нормы. АФ при ХГ и ЦП был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой: $79,8 \pm 33,5$ и $82,8 \pm 33,9$ на 100 фагоцитов соответственно ($p=0,003$ и $p=0,01$). Снижение ФАЛ и АФ на фоне активности воспалительного процесса может быть связано с изменением иммунной реактивности на фоне активной репликации вируса, что сопровождается увеличением выработки МСР-1. При развитии выраженного фиброза на стадии формирования цирроза печени показатели фагоцитоза снижены в такой же степени, что может быть связано с преобладанием метаболических нарушений, в том числе со снижением антитоксической функции печени, что угнетает фагоцитоз на фоне ЦП. Нами было выявлено достоверное снижение лейкоцитов в обеих группах больных по сравнению с контролем. Это может быть связано с опосредованными влияниями через МСР-1 и ФНО- α как на снижение лейкоцитоза, так и на торможение фагоцитоза при ХГ, возможны и аутоиммунные нарушения за счет инфекции вирусом гепатита С. При ЦП к снижению лейкоцитов ведет гиперспленизм. Между группами больных различий в уровне лейкоцитов не выявлено.

Таблица 1 – МСР-1, показатели фагоцитоза, маркеры фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных хроническим гепатитом, циррозом печени и в группе контроля

Показатели	Здоровые (n=13)	ХГС (n=40)	ЦП (n=15)	p		
				p1	p2	p3
МСР-1, пг/мл	$154,5 \pm 77,5$	$336,7 \pm 199,8$	$147,9 \pm 89,8$	0,03*	0,8	0,006*
ФАЛ, %	$57,9 \pm 16,3$	$37,8 \pm 15,3$	$37,8 \pm 16,5$	0,004*	0,01	0,9
ФИ	$2,15 \pm 0,17$	$2,17 \pm 0,5$	$2,25 \pm 0,49$	0,9	0,5	0,6
АФ	$125,9 \pm 39,6$	$79,8 \pm 33,5$	$82,8 \pm 33,9$	0,003*	0,01	0,8
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,29 \pm 2,11$	$5,27 \pm 1,92$	$4,84 \pm 2,2$	0,016*	0,018*	0,5
ОА, мкмоль/л	$29,43 \pm 3,34$	$18,7 \pm 3,02$	$13,07 \pm 4,52$	0,001*	0,001*	0,01*
Ет-1, фмоль/л	$0,46 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,20$	$1,1 \pm 0,5$	0,1	0,007*	0,005*
ДЭЦ, $10^4/л$	$3,18 \pm 1,32$	$7,3 \pm 4,0$	$10,0 \pm 4,0$	<0,001*	<0,001*	<0,04*
ВЭФР, пг/мл	$158,7 \pm 72,8$	$249,5 \pm 94,5$	$375,0 \pm 116,6$	0,01*	0,001*	0,001*
ФВ, %	$55,5 \pm 37,9$	$143,8 \pm 66,7$	$194,5 \pm 28,2$	0,007*	<0,001*	0,02*
ГК, нг/мл	$17,8 \pm 17,0$	$70,38 \pm 52,8$	$506,5 \pm 388,2$	0,02*	0,007*	<0,001*
АСТ/АЛТ	$0,8 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,4$	$2,37 \pm 1,80$	0,1	0,02*	<0,001*

p1 – достоверность отличий в группах здоровых и больных ХГ;

- p2 – достоверность отличий в группах здоровых и больных ЦП;
 p3 – достоверность отличий в группах больных ХГ и ЦП;
 * – различия достоверны.

У обследованных пациентов с ХГ и ЦП закономерно выявляются лабораторные признаки поражения эндотелия в виде снижения концентрации в крови ОА, увеличения Ет-1, ДЭЦ, ВЭФР и ФВ, что свидетельствует о нарушении кровообращения в печени, повреждении эндотелия, неоангиогенезе, активации адгезии и агрегации тромбоцитов (табл. 1).

Показатели фиброза демонстрировали следующие изменения (табл. 1): концентрация ГК была достоверно выше при ХГ и особенно при ЦП по сравнению с группой контроля ($70,38 \pm 52,8$ нмоль/л и $506,5 \pm 388,2$ нмоль/л соответственно), между группами больных также были достоверные различия. Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) при ХГ практически не отличался от контрольной группы, а при ЦП был существенно выше, чем у здоровых ($p2=0,02$) и у пациентов с ХГ ($p3=0,0003$), и составил $2,37 \pm 1,8$. Известно, что повышение коэффициента де Ритиса связано с увеличением выхода митохондриальной АСТ и нарушением синтеза АЛТ, возрастание коэффициента указывает на прогрессирование цирроза и прогнозирует плохой исход заболевания.

При определении операционных характеристик исследуемых тестов получены следующие данные. Диагностическая чувствительность показателя МСР-1 при точке разделения 175 пг/мл для ХГ составила 59%, диагностическая специфичность теста для исключения ЦП – 60% (табл. 2). Хотя различие концентрации МСР-1 при ХГ и ЦП было достоверно, интегративный показатель эффективности теста МСР-1 составил 59%, то есть информативность показателя для стратификации гепатита и цирроза относительно невысока. Операционные характеристики показателей фагоцитоза подсчитаны в целом при хронических диффузных заболеваниях печени, так как значения в группах ХГ и ЦП не отличались. Диагностическая эффективность ФАЛ при точке разделения 45% для больных хроническими диффузными заболеваниями печени составила 78%. Более информативный тест – АФ: диагностическая эффективность его достигла 86%.

Таблица 2 – Операционные характеристики тестов определения МСР-1, показателей эндотелиальной дисфункции и фиброза печени при хроническом гепатите и циррозе печени

Тесты	Точка разделения	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая специфичность, %	Диагностическая эффективность, %
МСР-1, нг/мл	175	59	60	59
ОА,	17,0	80	87	86

МКМОЛЬ/Л				
Ет-1, фмоль/л	0,8	73	88	83
ДЭЦ, 10 ⁴ /л	7,1	80	85	85
ВЭФР, пг/мл	260,0	83	69	79
ФВ, %	105,0	92	50	69
ГК, нг/мл	120,0	92	76	82
АСТ/АЛТ	1,5	67	96	87

При исследовании маркеров фиброза для стратификации ХГ и ЦП эффективность теста определения ГК составила 82%, АСТ/АЛТ – 87%. Полученные результаты свидетельствуют о несколько большей эффективности коэффициента де Ритиса для диагностики ЦП, возможно, это связано с наличием выраженного фиброза и перехода в цирроз у пациентов с диагнозом ХГ, поставленным на основании традиционного клинического и инструментального обследования, у которых были повышены ГК и АСТ/АЛТ. Эффективность показателей состояния эндотелия для дифференциации гепатита и цирроза составила от 69 до 86%, при этом наиболее эффективным тестом для этих целей оказался ОА.

Выявлены взаимосвязи умеренной силы и сильные между показателями неспецифической иммунной реактивности, эндотелиальной дисфункции и маркерами фиброза при ХГ и ЦП (табл. 3).

Таблица 3 – Корреляции МСР-1, параметров фагоцитоза, эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени

Показатели	ХГ		ЦП	
	r1	p1	r2	p2
МСР-1 и ФАЛ	0,5	0,04*	0,4	0,3
МСР-1 и И	0,7	0,002*	0,1	0,6
МСР-1 и АФ	0,7	0,01*	0,1	0,5
МСР-1 и ОА	-0,8	0,0001*	-0,9	0,0003*
МСР-1 и Ет-1	0,9	0,0004*	0,9	0,004*
МСР-1 и ГК	-0,23	0,3	-0,7	0,03*
МСР-1 и АСТ/АЛТ	-0,6	0,004*	-0,17	0,5
ФАЛ и ОА	0,96	0,003*	0,9	0,03*
ФАЛ и лейкоциты	0,23	0,32	0,59	0,04*
ФИ и ОА	0,9	0,001*	0,2	0,7
ФИ и ДЭЦ	-0,5	0,04*	-0,04	0,8
АФ и ОА	0,08	0,77	0,61	0,044*

r1 – взаимосвязь показателей в группе больных ХГ;

r2 – взаимосвязь показателей в группе больных ЦП;

p1 – достоверность корреляции в группе пациентов с ХГ;

p2 – достоверность корреляции в группе пациентов с ЦП;

* – различия достоверны.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ХГ показатели фагоцитоза и МСР-1 достоверно взаимосвязаны, то есть чем больше выраженность воспаления в печени, тем активнее фагоцитоз. Поражение эндотелия также нарастает при увеличении выработки МСР-1, что проявляется в сильной прямой взаимосвязи этого показателя с Ет-1 и обратной – с ОА. Интересно, что ряд показателей фагоцитоза положительно связаны с ОА и отрицательно с ДЭЦ, что свидетельствует о нарастании депрессии фагоцитоза при усугублении дисфункции эндотелия на фоне хронических диффузных заболеваний печени. Такой показатель фиброза, как АСТ/АЛТ, демонстрирует умеренные отрицательные взаимосвязи с МСР-1 при ХГ, то есть чем выше активность воспаления, тем ниже коэффициент де Ритиса на фоне обычно сопутствующего воспалению в печени цитолиза, а при стихании воспаления и активации фиброза соотношение АСТ/АЛТ повышается. У пациентов с ЦП взаимосвязь МСР-1 как показателя воспаления с показателями фагоцитоза теряется, но сохраняется корреляция с тестами, характеризующими эндотелиальную дисфункцию: обратная с ОА и прямая с Ет-1. У пациентов с циррозом также появляется корреляция умеренной силы МСР-1 с прямым маркером фиброза – ГК, что свидетельствует о прогрессировании фиброза и при снижении концентрации МСР-1 в данной группе больных.

Заключение. Повышение концентрации МСР-1 в крови при ХГ отражает активность воспаления в печени, при ЦП содержание этого цитокина снижается. Тем не менее диагностическая эффективность теста МСР-1 для стратификации ХГ и ЦП относительно невысока. Параметры фагоцитоза в равной степени снижены при ХГ и ЦП, при этом МСР-1 демонстрирует прямую взаимосвязь с показателями фагоцитоза у больных ХГ. Выработка МСР-1 коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции при ХГ, что имеет место и у больных ЦП, несмотря на снижение этого показателя. МСР-1 также участвует в активации фиброза печени на стадии активного воспаления при ХГ, что подтверждается взаимосвязью с непрямым маркером фиброза печени – соотношением АСТ/АЛТ. МСР-1 может служить показателем активности процессов фиброза в печени при формировании цирроза после хронического вирусного гепатита, так как при ЦП выявлена взаимосвязь с прямым маркером фиброза – ГК.

Таким образом, выявлена патогенетическая взаимосвязь между воспалением в печени, депрессией фагоцитоза, выраженностью эндотелиальной дисфункции и активацией фиброза при хроническом вирусном гепатите С и участие этих механизмов в развитии ЦП. Маркеры неспецифической иммунной реактивности и эндотелиальной дисфункции могут использоваться для диагностики и дифференциальной диагностики гепатита и цирроза печени с достаточно высокой эффективностью.

Список литературы

1. Петрищев Н.Н., Беркович О.А. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиоцитов в крови // Клини. лаб. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
2. Bautista A.P. Chronic alcohol intoxication primes Kupffer cells and endothelial cells for enhanced CC-chemokine production and concomitantly suppresses phagocytosis and chemotaxis // Front Biosci. – 2002. – Jun 1. 7:a. – P. 117–25.
3. Heymann F., Trautwein C., Tacke F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis // Inflamm Allergy Drug Targets. – 2009. – Sep. 8 (4). – P. 307–18.
4. Leifeld L. et al. Early upregulation of chemokine expression in fulminant hepatic failure // J. Pathol. – 2003. – V. 199. – P. 335–344.
5. Panasiuk A. et al. Platelet and monocyte activations and relation to stages of liver cirrhosis // World J. Gastroenterol. – 2005. – V. 11 (18). – P. 2754–2758.
6. Saitou Y. et al. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. // World J. Gastroenterol. – 2005. – V. 11 (4). – P. 476–81.
7. Satish L. Deshmane, Sergey Kremlev, Shohreh Amini, Bassel E. Sawaya. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. J. // J. of interferon & cytokine research. – 2009. – Vol. 29. – № 6. – P. 3313–326.
8. Shantsila E., Lip G.Y.H. Monocyte–Endothelium and Monocyte–Myocardial Interactions // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2009. – V. 29. – P. 1433–1438.
9. Viebahn C.S. et al. Invading macrophages play a major role in the liver progenitor cell response to chronic liver injury // J. Hepatol. – 2010. – Sep. 53 (3). – P. 500–7.
10. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // J. Pathol. – 2008. – V. 21. – P. 199–210.

Рецензенты:

Гейн С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии развития микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УРО РАН, г. Пермь.

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь.

Работа получена 24.10.2011