

Панченко Л.Ф.^{1,2}, Пирожков С.В.^{2,4}, Теребилина Н.Н.², Наумова Т.А.²,
Баронец В.Ю.², Шойбонов Б.Б.^{1,2}, Мерззликина Н.Н.⁵, Журавлева А.С.³

Нарушения механизмов, контролирующих реакцию иммунных и печеночных клеток на эндотоксин, в патогенезе алкоголь-индуцированных заболеваний печени. Гипотеза «двойного удара»

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН,
РФ, Москва, 125315, Москва, Балтийская ул., 8

² ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава РФ, 119002, Москва, М. Могильцевский пер., 3

³ Кафедра госпитальной терапии Российского университета дружбы народов, Москва

⁴ Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, кафедра патофизиологии

⁵ Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Исследовано состояние иммунноклеточных популяций, а также компонентов плазмы, осуществляющих контроль реакции на эндотоксин, у больных алкоголь-индуцированными болезнями печени (АБП) (алкогольный гепатит, алкогольный цирроз печени, острая атака гепатита на фоне цирроза печени). Результаты сопоставлены с выраженностью маркеров воспалительной и фиброзной патологии печени (содержание цитокинов, иммунноклеточные показатели воспаления, биохимические и клинические параметры гепатоцеллюлярной патологии). Полученные данные показали важную роль дисбаланса T регуляторной и Th17 популяций лимфоцитов, а также дефицита компонентов плазмы, нейтрализующих воспалительный потенциал эндотоксина (липопротеинов высокой плотности) при одновременном возрастании усиливающих воспаление многократно модифицированных липопротеинов низкой плотности (ммЛПНП) и С-реактивного белка в прогрессировании гепатопатологии при АБП. Предложена гипотеза о двух параллельно протекающих механизмах патогенеза АБП: патологическая реакция на эндотоксин и реакция на ммЛПНП, опосредуемых двумя различными фенотипами макрофагов.

Ключевые слова: алкоголь-индуцированные заболевания печени, T регуляторные клетки, Th17-клетки, цитокины, липопротеины, пенстые клетки, NO-синтаза, фенотипы макрофагов

Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Terebilina N.N., Naumova T.A.,
Baronetz V.J., Shoibonov B.B., Merzhlikina N.N., Zhuravleva A.S.

Disturbances of the control mechanisms over immune and liver cell response to endotoxin and their role in pathogenesis of the alcohol-induced liver diseases. Hypothesis of Dual Strike

Immune cells and plasma components controlling over reaction to endotoxin in alcohol-induced liver diseases (ALD) (alcohol hepatitis, liver cirrhosis and acute attack of hepatitis with liver cirrhosis) have been studied and compared with markers of inflammatory and fibroid hepatopathology (cytokines, immunocellular, biochemical and clinical indicators of hepatocellular damage). Our data support a role for deficiency of T regulatory cells and plasma components suppressing inflammatory potential of endotoxin (high density lipoproteins and albumin) coupled with hyperproduction of proinflammatory multi-modified low density lipoproteins (mmLDL) and C-reactive protein in ALD progression. Association of mmLDL with switching tolerogenic phenotype of macrophage to inflammatory and NO-synthase -deficient phenotypes and Th17-dependent inflammatory reaction has been showed.

Key words: alcohol-induced liver diseases, T regulatory cells, cytokines, lipoproteins, foam cells, NO-synthase, macrophage phenotypes

Для корреспонденции: Шойбонов Батожаб Батожагаралович, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ «НИИОПГ» РАМН, ФГБУ «ННЦН» Минздрава РФ. E-mail: shoibonov@mail.ru

Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) остается одной из наиболее частых причин смерти больных алкоголизмом, что обусловлено, в частности, недостаточным пониманием ее патогенеза, затрудняющим разработку адекватной терапевтической стратегии. В наших предыдущих работах была показана важная роль эндотоксинемии, сопровождающейся гиперпродукцией провоспалительных и фиброзогенных цитокинов, в иницировании и прогрессировании АБП [5—7]. Однако остается неясным, почему эндотоксин или липополисахариды (ЛПС) клеточных стенок Грам-отрицательных бактерий кишечника, которые в норме постоянно контактируют с клетками печени, поддерживая печеночные макрофаги (клетки Купфера) на подпороговом уровне их активации, обеспечивающем толерантность организма к этим бактериальным антигенам, у больных АБП вызывают необычно сильную воспалительную реакцию.

К настоящему времени описано существование в организме многочисленных механизмов, ограничивающих развертывание эндотоксин-индуцированного воспаления даже в условиях повышенной проницаемости слизистого барьера кишечника. Обзор некоторых из этих механизмов был приведен нами ранее [8]. Центральное место среди них занимает особая популяция лимфоцитов: Т-регуляторные клетки (Трег). Иммунорегулирующей способностью обладают также НКТ-лимфоциты (натуральные киллеры тимусного происхождения), одна из самых многочисленных популяций лимфоцитов в печени, и регуляторный (или толерогенный) фенотип макрофагов, к которому в норме принадлежат печеночные клетки Купфера, а также большинство моноцитов крови. В поддержании регуляторного фенотипа макрофагов участвуют липопroteины высокой плотности (ЛПВП), рецепторы которых: SR-B1 (к липидному компоненту ЛПВП) и ABCA1 (к главному белковому компоненту ЛПВП — аполипoteину A1) включают в макрофагах сигнальные пути, ингибирующие синтез провоспалительных цитокинов и стимулирующие синтез регуляторных цитокинов — IL-10 и TGF- β 1. Роль ЛПВП в антиэндотоксиновой защите определяется также их способностью блокировать доступ эндотоксина к распознающим рецепторам макрофагов: CD14 и TLR4, связывая эндотоксин и перенося его в гепатоциты, где он подвергается процессингу и выводится с желчью. В норме с помощью ЛПВП выводится свыше 80% эндотоксина.

Целью настоящей работы была характеристика состояния основных механизмов, способных контролировать реакцию на эндотоксин, у больных АБП на разных стадиях прогрессирования болезни.

Материал и методы исследования

Исследования были проведены у 138 больных алкоголизмом, проходивших лечение в 12-й, 64-й и 53-й ГКБ г.Москвы. Из них у 29 больных был диагностирован алкогольный гепатит (АГ), у 63 — алкогольный цирроз печени (АЦП) и у 46 — алкогольный цирроз печени с атакой острого гепатита (АЦП+АОГ). Диагноз алкогольной болезни печени и ее стадии установлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Для оценки Трег клеток использовали цитохимическое исследование двух эктонуклеотидаз: NTDP1 (нуклеозид-трифосфат-дифосфогидролаза-1, ЕС 3.6.1.5) и 5'-NT (5'-нуклеотидаза, ЕС 3.1.3.5) — в мазках, приготовленных из лимфоцитарной суспензии, свежeweделенной из периферической крови больных [4, 57]. Совместная экспрессия указанных нуклеотидаз является уникальной ситуацией среди всех Т-лимфоцитов и поэтому расценивается как надежный маркер Трег популяции, по селективности сопоставимый с ядерным маркером Foxp3 и превосходящий часто применяемый с этой целью двойной маркер CD4+/CD25+ [20, 23]. Высокая активность NTDP в отсутствие 5'-NT маркирует Т-клетки памяти, т.е. клетки, уже участвовавшие в реакции на определенный антиген и способные при новой встрече с ним развертывать быстрый и эффективный ответ на него [43]. Считается, что NTDP маркирует главным образом клетки памяти T χ 17-направленности.

Количество других популяций иммунных клеток определяли методом проточной цитометрии по CD-маркерам.

Для характеристики моноцитов использовали цитохимическое определение внутриклеточных липидов по Кайну с нильским голубым и суданом черным В [2], подсчитывая процентное количество моноцитов, содержащих более 10 гранул судана черного В [39]. Определяли также процент вакуолизированных и «пенистых» моноцитов при окраске по Романовскому и проводили цитохимическое определение НАДФН-редуктазного домена NO-синтазы [58]. Продукцию оксида азота оценивали по содержанию в плазме крови его стабильных метаболитов: нитритов и нитратов реакцией Грисса после депротенинизации и редукции нитратов гранулированным кадмием [1]. В качестве дополнительного критерия доминирующего фенотипа моноцитов использовали оценку сывороточного цитокинового профиля с помощью коммерческих ИФА-наборов фирмы Bender Med System на следующие цитокины: IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-17, IL-12, IL-12p40, TGF- β 1, TGF- β 2, IL-6, IL-8, TNF α .

Содержание ЛПВП в комплексе с холестерином определяли в плазме крови на биохимическом анализаторе Humalyzer Junior после предварительной преципитации ЛПНП и ЛПОНП [22]. Уровень окисленных

ЛПНП оценивали по содержанию малонового диальдегида (ТБК-реактивных продуктов) во фракции ЛПНП плазмы крови [33]. Множественно модифицированные ЛПНП в сыворотке определяли методом турбидиметрии при 450 нм после добавления поливинилпирролидоном-12600 [9]. Содержание С-реактивного белка определяли с использованием коммерческого ИФА набора фирмы Bender Med System.

Был проведен корреляционный анализ (пакет статистических анализов Excel 2003) связи перечисленных показателей с различными маркерами воспалительной и фиброзной патологии печени.

Результаты и их обсуждение

Исследование активности эктонуклеотидаз (табл. 1) показало, что у больных АБП достоверно повышается (в 2,08—2,77 раза) по сравнению с группой здоровых лиц цитохимический индекс лимфоцитов, окрашивающихся одновременно на оба фермента (т.е. Трег-клеток), однако, параллельно с этим, но значительно более заметно (в 14,7—138 раз) увеличивается индекс лимфоцитов с высокой активностью NTDP на фоне отсутствия 5'-NT (клетки памяти с Тх17-потенциалом) и соответственно отношение Тх17/Трег (в 5,8—32,2 раза).

Факт увеличения у больных АБП как Трег, так и Тх17-клеток подтверждают и результаты исследования уровня цитокинов, ассоциированных с этими клетками (табл. 2): IL-10 — продуцируемого Трег клетками, IL-23 — вызывающего экспансию Тх17 клеток (уровень IL-23 оценивался нами по разнице между концентрацией субъединицы р40, входящей в состав цитокинов IL-12 и IL-23, и концентрацией IL-12), и двух цитокинов, секретируемых Тх17-клетками — IL-17 и IL-8. Концентрация всех перечисленных цитокинов достоверно возрастала у больных АБП и обнаруживала положительную корреляцию с Трег клетками — для IL-10, а для IL-23, IL-17 и IL-8 — с Тх17 клетками и клетками-эффекторами Тх17-воспаления (нейтрофилами и базофилами).

Тх17 клетки — единственная популяция иммунных клеток, резистентная к контролю со стороны Трег клеток, чем и объясняется более тяжелое течение воспаления Тх17-типа по сравнению с воспалением Тх1-типа. Продуцируемый Трег клетками IL-10 эффективно подавляет избыточную продукцию, а также функцию провоспалительных цитокинов Тх1-класса, в частности γ -IFN, но не способен блокировать IL-17 [25]. Более того, Трег клетки могут повышать синтез IL-17, превращаясь в Тх17 клетки в условиях высокой концентрации IL-1 β , IL-23 и IL-6 [11, 40, 62]. Следует также отметить, что циркулирующим в крови Тх17 клеткам свойственно аккумулироваться в печени, причем накопление их там прямо коррелирует с лабораторными критериями тяжести повреждения печени, в отличие от цитотоксических CD8+ лимфоцитов, эффекторов Тх1-воспаления [47].

В литературе имеются сообщения о том, что в формирование дисбаланса Тх17/Трег могут вносить вклад окисленные липопротеины низкой плотности (окЛПНП): инкубация мононуклеаров здоровых людей с окЛПНП приводила к достоверному дозо- и время-зависимому снижению Трег и повышению Тх17 клеток [37]. В связи с этим представляло интерес исследование сывороточного липопротеинового статуса у больных АБП: окисленных или иным путем модифицированных ЛПНП, а также ЛПВП, способных, благодаря входящему в их состав антиокислительному ферменту параоксаназе, удалять окисленные липиды из ЛПНП [13]. ЛПВП, с их противовоспалительным, антиинфекционным, ангиопоглотическим, антитромбозным эффектами [14, 15, 17, 26, 28, 36], вообще принадлежит, наряду с Трег клетками, одно из центральных мест в системе механизмов, ограничивающих воспалительную реакцию на эндотоксин. Помимо измерения сывороточных липопротеинов, мы провели также цитохимическое определение уровня внутриклеточных липидов в моноцитах крови, поскольку моноциты/макрофаги участвуют в регуляции

Таблица 1

Оценка различных популяций эктонуклеотидазо-положительных лимфоцитов (по среднему цитохимическому индексу) у больных АБП в сравнении со здоровыми лицами

	Кол-во обследований	Т-рег (NTDP+/5'-NT+)	Т-акт (NTDP-/5'-NT+)	Тх17 (NTDP+/5'-NT-)	Тх17/Трег
Здоровые	14	0,13+/-0,05	0,33+/-0,07	0,015+/-0,01	0,05+/-0,03
АГ	29	0,29+/-0,11	0,31+/-0,08	0,22+/-0,10*	0,29+/-0,18*
АЦП	63	0,36+/-0,06**	0,18+/-0,04*	2,07+/-0,66***/##	1,61+/-0,66**/#
АЦП + ОАГ	46	0,27+/-0,10	0,20+/-0,05	0,28+/-0,10**	1,58+/-0,78*

Примечание. АГ — больные алкогольным гепатитом; АЦП — больные алкогольным циррозом печени; АЦП + ОАГ — больные с острой атакой гепатита на фоне алкогольного цирроза; Т-рег — Т-регуляторные лимфоциты (с активностью обеих нуклеотидаз); Т-акт — активированные Т-лимфоциты (высокая активность 5'-NT на фоне отсутствия NTDP); Тх17 — клетки памяти с Тх17-потенциалом (высокая активность NTDP на фоне отсутствия 5'-NT); * (***) — разная степень достоверности (от $\leq 0,05$ до $\leq 0,001$) различий показателей больных в сравнении с группой здоровых лиц; # (##) — достоверность различий между группами больных с разной тяжестью заболевания

уровня липидов в микроокружении, активно захватывая окЛПНП своими ловушечными рецепторами, что может приводить к образованию вакуолизированных и «пенистых» клеток [27, 49].

Результаты, представленные в табл. 3, действительно выявили повышенное поступление липидов в моноциты с образованием вакуолизированных и даже единичных истинных «пенистых» клеток и достоверное нарушение липопротеинового профиля у больных АБП. Примечательно, что снижение ЛПВП, обладающих противовоспалительным потенциалом, с одновременным повышением окисленных и множественно модифицированных ЛПНП (как свободных, так и входящих в состав циркулирующих иммунных комплексов), характеризующихся провоспалительными эффектами, отмечалось уже у больных алкоголизмом, еще не имеющих клинических и даже лабораторных признаков повреждения печени. Это позволит предположить иницирующую роль сдвигов липопротеинового обмена в формировании иммуноопосредованной патологии печени у больных алкоголизмом, тем более что внутриклеточные липиды через особые ядерные рецепторы (PPAR) участвуют в переключении фенотипов макрофагов [27], а поступление липидов в макрофаги регулируется различными поверхностными рецепторами, также влияющими на фенотипическую поляризацию макрофагов. Так, рецеп-

тор SR-B1, связываясь с ЛПВП, поддерживает регуляторный фенотип моноцитов/макрофагов с высокой фагоцитарной активностью, обеспечивающей антиинфекционную защиту организма и своевременное удаление апоптотических клеток (эффероцитоз), с эффективной антиген-презентирующей способностью, и с продукцией большого количества регуляторного цитокина IL-10 [15]. Как можно видеть из табл. 2, концентрация сывороточного IL-10 действительно повышена у больных АБП, однако она не коррелирует с количеством моноцитов, которые, очевидно, не принадлежат к регуляторному фенотипу. Окисленные и множественно модифицированные ЛПНП распознаются другими типами рецепторов (CD36, CD68, SR-A, LOX), которые переключают макрофаги или по так называемому классическому пути активации на M1 или воспалительный фенотип [59], или по альтернативному пути активации на M2-фенотип [46, 54].

Воспалительный фенотип характеризуется высокой продукцией провоспалительных цитокинов, а также провоспалительных медиаторов, прежде всего активных форм кислорода и азота (АФК и АФА) за счет резкой активации НАДФН-оксидазы и индуцибельной NO-синтазы (NOS). АФК и АФА эффективно убивают инфекционные микроорганизмы, но могут повреждать и собственные ткани организма.

Таблица 2

Цитокины, индуцирующие Трег и Тх17-популяции лимфоцитов или синтезируемые этими популяциями лимфоцитов, у больных АБП в сравнении со здоровыми лицами

Цитокины		Здоровые	АГ	АЦП	АЦП + ОАГ
IL-10	М+/-m	1,14+/-0,36	3,04+/-0,82	4,05+/-0,71	9,43+/-3,87
	Корреляция		С Тх г=0,37*	С Трег г=0,39**	С Такт г=0,30*
IL-17	М+/-m	0,3+/-0,13	0,77+/-0,38	1,23+/-0,45	1,53+/-0,89
	Корреляция		С Тх17 г=0,37*; с нейтрофилами г=0,38*; с токсогенной зернистостью г=0,41**	С Тх17 г=0,34**; с апоптозом Т лимфоцитов г=0,25*	С Тх17 г=0,39**
IL-6	М+/-m	0+/-0	7,88+/-3,05	22,42+/-3,38	29,55+/-7,59
	Корреляция		С апоптозом Т лимфоцитов г=0,48**	С базофилами г=0,31*; с моноцитами г=0,32*	С апоптозом Т лимфоцитов г=0,39**
P40 — IL-12	М+/-m		20,2+/-5,72	49,9+/-23,53	22,0+/-15,73
	Корреляция		С Тх17 г=0,48**; с апоптозом Т лимфоцитов г=0,36*; с базофилами	С Тх17 г=0,33**; с токсогенной зернистостью г=0,31*; с базофилами г=0,38**	С Тх17 г=0,42***
IL-8	М+/-m	0+/-0	14,57+/-6,44	69,88+/-22,93	29*6,57+/-41,9
	Корреляция		С Тх17 г=0,30*	С Тх17 г=0,48**; с токсогенной зернистостью г=0,33*; с IL-17 г=0,41*; с P40 — IL-12 г=0,51***	С Тх17 г=0,53***; с нейтрофилами г=0,44**; с P40 — IL-12 г=0,52***

Примечание. АГ — больные алкогольным гепатитом; АЦП — больные алкогольным циррозом печени; АЦП + ОАГ — больные с острой атакой гепатита на фоне алкогольного цирроза; R — коэффициент корреляции Пирсона; * (***) — обозначена достоверность корреляции с разной степенью значимости

Альтернативно активированный фенотип включает в себя несколько подтипов, различающихся между собой по профилю синтезируемых цитокинов, но объединяемых общей особенностью метаболизма: переключением их аргининового обмена на аргиназный путь с образованием орнитина и продуктов его последующего превращения и результирующим блокированием NOS, конкурирующей с аргиназой за общий субстрат. Эта особенность метаболизма имеет несколько важных последствий. Образующиеся при дальнейшем катаболизме орнитина полиамины подавляют клональную экспансию лимфоцитов, приводя к их дефициту [18, 45], а параллельно образующиеся пролины используются в синтезе коллагена 1 и 3, фибронектина и других белков экстраклеточного матрикса, участвующих в фиброгенезе [10, 12, 63]. Блокирование же NOS приводит к резкому угнетению фагоцитоза, особенно эффероцитоза, и антиген-представляющей способности [45].

Таким образом, активность NOS в моноцитах/макрофагах может служить критерием идентификации их фенотипов, тем более, что идентификация макрофагов по поверхностным CD-маркерам, в отличие от Т-лимфоцитов, считается многими авторами проблематичной из-за способности макрофагов к

очень быстрому переключению фенотипов в ответ на меняющиеся стимулы микроокружения, вследствие чего CD-маркеры предшествующего фенотипа могут сохраняться уже после того, как клетки переключились на новый фенотип [18, 45].

Исследование гистохимического маркера NOS показало, что среди больных АБП лишь небольшой процент лиц имеет нормальный уровень NOS в моноцитах (не более 7%), 25% больных АБП имеют в среднем вдвое сниженный по сравнению с группой здоровых лиц уровень моноцитарной NOS и 68% больных — в 2,5 раза более высокий, чем в норме, уровень NOS моноцитов. При этом в группе больных с доминированием NOS-дефицитного фенотипа моноцитов (NOS⁻M) более высока доля лиц с АЦП, тогда как в группе с NOS-гиперактивным фенотипом моноцитов (NOS⁺M) более высока доля лиц с АГ и АЦП + ОАГ, т.е. с выраженным воспалительным компонентом (табл. 4). Это вполне согласуется с данными литературы о преимущественном функционировании NOS⁻M-фенотипа в качестве фиброгенной клетки, а NOS⁺M — как воспалительной клетки. Группа больных АБП с NOS⁻M-фенотипом отличается также более высокой частотой летальных исходов.

Таблица 3

Липопротеины сыворотки и внутриклеточные липиды моноцитов у больных АБП в сравнении со здоровыми лицами и больными алкоголизмом без АБП

	Здоровые	Больные алкоголизмом без клинически выраженной патологии печени		Больные АБП		
		Нормальный уровень АЛТ и АСТ	Повышенный уровень АЛТ и АСТ	АГ	АЦП	АЦП + ОАГ
ЛПВП (мг/дл)	71,45+/-5,31	50,29+/-7,18**	39,49+/-6,51***	38,32+/-3,72***	27,31+/-2,98***/#	19,38+/-2,22***/#
окЛПНП (нМ/мл)	1,56+/-0,19	—	3,85 +/-0,95**	—	4,01+/-0,47**	—
ммЛПНП (усл. ед.)	4,52+/-0,66	13,00+/-1,03***	18,07+/-2,09***/#	26,51+/-7,21***	11,01+/-1,70***/#	18,81+/-3,58***/#
Холестеринсодержащие иммунные комплексы	18,05+/-6,94	—	—	57,98+/-19,01*	25,67+/-6,31	49,05+/-13,80*
% моноцитов, перегруженных липидами	1,5+/-2,2	—	—	10,2+/-2,1**	34,2+/-7,26***/###	15,02+/-1,8 ***/##
% вакуолизированных моноцитов	0,7+/-0,02	—	—	32,67+/-5,84***	47,29+/-7,48***	71,56+/-12,2***
% лиц с единичными "пенистыми" моноцитами	0	0	0	0	2,26	4,63

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1.

Таблица 4

Сравнительная частота различных форм АБП и летальных случаев у больных с различными фенотипами моноцитов/макрофагов

	NOS-дефицитные макрофаги	NOS-гиперактивные макрофаги
АГ	14,4%	18,1%
АЦП	63,5%	52,7%
АЦП + ОАГ	22,1%	29,2%
Летальность	8,4%	4,6

Сравнение цитокинового профиля больных с разными фенотипами моноцитов (табл. 5) выявило одинаковую степень гиперпродукции провоспалительных цитокинов, в том числе цитокинов, ассоциированных с T_H17 клетками: IL-17, IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8. Это свидетельствует в пользу участия обоих фенотипов моноцитов/макрофагов в индукции T_H17-типа воспаления у больных АБП. В качестве индикаторов T_H17- или T_H1-типа реакций в литературе часто используют индексы IL-1 β /IL-12 и IL-12/IL-10 [40]: высокий индекс IL-1 β /IL-12 и низкий индекс IL-12/IL-10 служат показателями T_H17-направленности, тогда как высокий индекс IL-12/IL-10 указывает на T_H1-реакцию. У больных с NOS⁺ фенотипом оба индекса достоверно превышают норму, свидетельствуя о смешанном типе воспаления — T_H17/T_H1. Более высокий уровень СРБ (С-реактивного белка) у больных с NOS⁺ фенотипом согласуется со способностью СРБ образовывать комплексы с окЛПНП и переключать дифференциацию макрофагов на воспалительный фенотип [21, 42]. Выявленная нами гиперпродукция провоспалительных цитокинов у больных с NOS-дефицитным фенотипом моноцитов, скорее всего, указывает на подтип описанный в работах [35, 41, 45], который предположительно индуцируется рецепторами к эндотоксину (CD4 и TLR4).

Сдвиги иммуноклеточного статуса у больных с разными фенотипами моноцитов/макрофагов носят в целом однотипный характер (табл. 6), а имеющиеся отличия вполне укладываются в рамки функциональных особенностей доминирующих макрофагальных фенотипов. Так, более выраженный лейкоцитоз и нейтрофи-

лия у больных с NOS-дефицитным фенотипом согласуются со способностью полиаминов и пролинов, синтезируемых в ходе аргиназного метаболизма аргинина, повышать пролиферативную активность [53, 63], а усиленный апоптоз T-лимфоцитов — присутствием в этой популяции макрофагов индоламин-2,3-диоксигеназы, генерирующей метаболиты триптофана с высокой способностью вызывать апоптоз T-лимфоцитов [19, 56]. С другой стороны, высокий процент нейтрофилов с токсогенной зернистостью у больных с NOS-гиперактивным фенотипом моноцитов вполне согласуется с воспалительной функцией этого фенотипа, так как появление крупной зернистости служит показателем усиленного экзоцитоза нейтрофилов с освобождением большого количества воспалительных цитокинов и медиаторов [60, 61].

Принимая во внимание сообщения о различной плотности на NOS-дефицитных и NOS-гиперактивных макрофагах рецепторов к эндотоксину [65], мы провели сравнительный анализ корреляционных связей иммуноклеточных, иммунохимических и некоторых клинических параметров с уровнем эндотоксина у больных АБП с различными фенотипами моноцитов. Полученные результаты (табл. 7) показали, что у больных с NOS-дефицитной поляризацией моноцитов большинство сдвигов положительно и высоко достоверно коррелирует с уровнем эндотоксина, тогда как у больных с NOS-гиперактивным фенотипом корреляцию с эндотоксином обнаружила лишь небольшая часть показателей, в основном цитокины T_H17-класса. В то же время анализ связей тех же показателей с уровнем окЛПНП

Таблица 5

Цитокиновый профиль у больных АБП с NOS-дефицитным (NOS⁻) и NOS-гиперактивным (NOS⁺) фенотипами моноцитов

	Норма	АБП	
		NOS ⁻	NOS ⁺
IL-1 β	123+/-12	364+/-115*	386,2+/-127* —
IL-17	0,3+/-0,11	0,82+/-0,21*	1,25+/-0,27***
P40	62,4+/-5,5	100+/-13,53**	123,9+/-8,76***
IL-12	31,8+/-8,1	88,5+/-21,41**	114+/-15,8***
IL-6	0+/-0	22,78+/-5,48***	18,4+/-3,13***
IL-8	0+/-0	108,6+/-42,1**	141,4+/-20,9***
TNF α	2.25+/-0,11	12,2+/-2,22***	12,5+/-0,81***
СРБ	381+/-114	825,8+/-145**	1732,7+/-157***/###
IL-4	25,0+/-4,7	13,3+/-2,87*	32,0+/-8,20#
IL-10	1,14+/-0,36	5,01+/-1,03***	4,98+/-1,16***
TGF β 1	808+/-31	277,4+/-66,2***	159,5+/-24,21***
IL-1 β /IL-12	3,27+/-0,23	3,41+/-0,74	6,94+/-1,66**/#
IL-12/IL-10	27,89+/-0,88	34,6+/-5,45	59,15+/-11,27**/#

Примечание. * (***) — достоверность различий в сравнении с группой здоровых лиц; # (##) — достоверность различий между больными с разными фенотипами моноцитов

или ммЛПНП (табл. 8) выявил прямо противоположную картину: достоверную положительную корреляцию с ммЛПНП большинства сдвигов у больных с NOS-гиперактивным фенотипом и практически отсутствие корреляции с ммЛПНП у больных с NOS-дефицитной поляризацией.

Полученные данные дают основание дополнить существующую гипотезу эндотоксиновой агрессии как патогенетического механизма АБП предположением о роли

«двойного удара» в формировании и прогрессировании АБП: эндотоксинемии, реакция на которую опосредуется главным образом альтернативно активированными (или NOS-дефицитным) фенотипом макрофагов, и гиперпродукции ммЛПНП, индуцирующей воспалительную (или NOS-гиперактивную) поляризацию макрофагов. При этом и в той и в другой реакции существенную роль играет дисбаланс Tх17/Трег клеток.

Таблица 6

Сравнение иммуноклеточного статуса у больных с разными фенотипами моноцитов/макрофагов

	Здоровые	АГ		АЦП		АЦП + ОАГ	
		NOS ⁻	NOS ⁺	NOS ⁻	NOS ⁺	NOS ⁻	NOS ⁺
Лейкоциты (тыс.)	6,33+/-0,31	9,94+/-0,58***	6,77+/-0,38###	7,74+/-0,73	5,49+/-0,35##	13,04+/-2,62**	10,49+/-0,98***
Лимфоциты (тыс./мкл)	2,16+/-0,11	2,26+/-0,57	1,81+/-0,18	1,61+/-0,14***	1,29+/-0,06***/#	1,26+/-0,29***	1,40+/-0,11***
CD3+ (тыс./мкл)	1,56+/-0,10	1,65+/-0,45	1,40+/-0,17	1,18+/-0,10**	1,01+/-0,05***	0,98+/-0,21**	1,09+/-0,12***
CD4+ (тыс./мкл)	0,93+/-0,08	0,62+/-0,14*	0,81+/-0,12	0,69+/-0,07*	0,59+/-0,03***	0,59+/-0,11**	0,70+/-0,09*
Трег (цитохимический индекс)	0,13+/-0,04	0,44+/-0,12**	0,15+/-0,07#	0,20+/-0,07	0,31+/-0,11	0,13+/-0,07	0,07+/-0,03
Tх17 (цитохимический индекс)	0,02+/-0,01	0,01+/-0,01	0,12+/-0,08	0,29+/-0,08***	0,13+/-0,04**	0,22+/-0,09**	0,33+/-0,10***
Tх17/Трег	0,05+/-0,04	0,01+/-0,01	0,24+/-0,14	5,73+/-0,98***	2,39+/-0,55***/#	1,04+/-0,49*	2,55+/-0,54***/#
CD8+ (тыс./мкл)	0,63+/-0,07	0,62+/-0,16	0,56+/-0,08	0,38+/-0,05**	0,36+/-0,02***	0,31+/-0,11**	0,40+/-0,06**
CD95++ (тыс./мкл)	0+/-0	0,40+/-0,18**	0+/-0#	0,75+/-0,28**	0+/-0#	0+/-01	0+/-0
CD19+ (тыс./мкл)	0,24+/-0,02	0,19+/-0,06	0,14+/-0,11	0,11+/-0,01***	0,08+/-0,0058***/#	0,14+/-0,05	0,12+/-0,01**
НК (тыс./мкл)	0,18+/-0,02	0,19+/-0,06	0,12+/-0,01**	0,11+/-0,02**	0,22+/-0,12	0,07+/-0,02***	0,10+/-0,01***
НКТ (тыс./мкл)	0,10+/-0,01	0,05+/-0,01***	0,08+/-0,01#	0,06+/-**	0,07+/-0,008*	0,05+/-0,02***	0,05+/-0,01***
Нейтрофилы (тыс./мкл)	3,6+/-0,27	6,38+/-0,3***	4,19+/-0,336###	5,06+/-0,55**	3,73+/-0,33#	11,19+/-2,37***	8,63+/-0,82***
Токсогенные (%)	0,69+/-0,21	3,3+/-2,15	4,12+/-2,25	10,75+/-3,11**	20,63+/-3,48***/#	2,38+/-2,37	34,61+/-5,38***/###
Эозинофилы (тыс./мкл)	0,15+/-0,03	0,13+/-0,04	0,15+/-0,02	0,2+/-0,05	0,09+/-0,01###	0,23+/-0,09	0,24+/-0,05
Базофилы (тыс./мкл)	0,02+/-0,02	0,01+/-0,01	0,02+/-0,01	0,02+/-0,01	0,02+/-0,003	0,14+/-0,07	0,04+/-0,01
Моноциты (тыс./мкл)	0,44+/-0,07	1,16+/-0,11***	0,67+/-0,09*/###	0,59+/-0,08	0,46+/-0,04	0,45+/-0,09	0,67+/-0,07**/#
Вакуолизированные (%)	0,7+/-0,05	30,56+/-6,71***	32,67+/-5,84***	52,36+/-8,36***	42,01+/-7,48***	85,71+/-8,72***	57,41+/-24,4**
Пенистые (%)	0	0	0	13,3	21,05	0	33,3
Лейкоцитарный индекс интоксикации	0,59+/-0,09	1,09+/-0,28	0,88+/-0,12	1,70+/-0,42***	1,73+/-0,3***	5,19+/-1,93**	3,30+/-0,58***

Примечание. * (**), # (**), ## (**), ### (***) — достоверность различий в сравнении с группой здоровых лиц; # (**), ## (**), ### (***) — достоверность различий между больными с одной и той же выраженностью патологии печени, но с разными фенотипами моноцитов

Корреляция различных иммуноклеточных, иммунохимических, биохимических и клинических показателей с уровнем эндотоксина у больных с доминированием различных фенотипов моноцитов

NOS-дефицитный фенотип моноцитов	NOS-гиперактивный фенотип моноцитов
Дефицит Т-лимфоцитов, $r=0,64^*$	
Повышение NK, $r=0,85^{**}$	
Увеличение Tх17/Трег, $r=0,81^{**}$	
Гиперактивность нейтрофилов, $r=0,86^{**}$	
TGF β -2, $r=0,79^{**}$	
IL-10, $r=0,65^*$	IL-10, $r=0,55^{**}$
IL-17, $r=0,81^{**}$	IL-17, $r=0,58^{**}$
p40- IL-12(IL-23), $r=0,79^{**}$	p40- (IL-12), $r=0,61^{**}$
IL-6, $r=0,76^{**}$	IL-6, $r=0,43^*$
IL-8, $r=0,78^{**}$	IL-8, $r=0,57^{**}$
TNF- α , $r=0,80^{**}$	
MHO, $r=0,87^{**}$	
ммЛПНП, $r=0,84^{**}$	
Индекс Чайльд-Пью, $r=0,82^{**}$	
Энцефалопатия, $r=0,86^{**}$	
Прогрессирование болезни, $r=0,63^*$	
Летальность, $r=0,78^{**}$	

Примечание. R — коэффициент корреляции Пирсона между указанным в графе показателем и уровнем эндотоксина; * (***) — достоверность корреляции с разной степенью значимости (от $\leq 0,05$ до $\leq 0,001$)

Корреляция различных иммуноклеточных, иммунохимических, биохимических и клинических показателей с уровнем множественно модифицированных ЛНП у больных с доминированием различных фенотипов моноцитов

NOS-дефицитный фенотип моноцитов	NOS-гиперактивный -фенотип моноцитов
IL-8, $r=0,41^*$	Повышение Т-активированных клеток $r=0,57^{***}$
Энцефалопатия, $r=0,65^{**}$	Повышение NK, $r=0,57^{***}$
	Повышение цитотоксических Т-лимфоцитов
	Нейтрофилез, $r=0,56^{***}$
	Индекс незрелости нейтрофилов, $r=0,61^{***}$
	Повышение количества моноцитов, $r=0,55^{***}$
	Вакуолизация моноцитов, $r=0,86^{**}$
	Аккумуляция липидов в моноцитах, $r=0,56^{***}$
	ЛИИ, $r=0,34^{**}$
	Увеличение Tх17/Трег, $r=0,48^{***}$
	IL-10, $r=0,42^{***}$
	IL-17, $r=0,43^{***}$
	Гиперактивность NO-синтазы моноцитов
	АЛТ, $r=0,44^{***}$
	Индекс Чайльд-Пью $r=0,56^{***}$
	Прогрессирование болезни, $r=0,42^{**}$
	Летальность $r=0,29^*$

Примечание. R — коэффициент корреляции Пирсона между указанным в графе показателем и уровнем множественно модифицированных ЛПНП; * (***) достоверность корреляции с разной степенью значимости (от $\leq 0,05$ до $\leq 0,001$)

Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что в иницировании и прогрессировании АБП важную роль играют нарушения основных механизмов, контролируемых в норме реакцию на эндотоксин и поддерживающих толерогенный фенотип макрофагов (клеток Купфера печени), обеспечивающий подпороговый уровень активации. Эти нарушения включают дефицит T-регуляторного звена иммунитета, дисбаланс T-регуляторных и T_H17 клеток, недостаточность компонентов плазмы, блокирующих воспалительную активность эндотоксина (прежде всего, липопротеинов высокой плотности) и гиперпродукцию компонентов, стимулирующих переключение макрофагов с толерогенного фенотипа на воспалительный и альтернативно активированный или фиброгенный фенотипы (интенсивно окисленных и множественно модифицированных липопротеинов низкой плотности).

Коррекция регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую реакцию на эндотоксин и окЛПНП, должна рассматриваться как необходимая мишень терапевтической стратегии в клинике АБП. С целью коррекции дисбаланса T_H17/Tрег-клеток может быть рекомендовано назначение иммуномодуляторов, например, отечественного галавита, способного также переключать макрофаги с воспалительного фенотипа на толерогенный [3]. В зарубежной литературе упоминаются также некоторые растительные, специфические для Tрег-клеток, иммуномодуляторы, такие, как *Artemisia annua*, экстракты флавоноидов из *Fructus Chorspondiatidis* и ряд других [34, 38], лиганды ядерных PPAR γ -рецепторов, вызывающих переключение дифференциации незрелых T хелперов с патогенного T_H17-фенотипа на Tрег-фенотип (розиглитазон и пиоглитазон) [52]. В состав PPAR γ -рецепторов входит также X-ретиноидный рецептор, лиганды которого, например лекарственный препарат all-trans ретиноевой кислоты — третиноин C₂₀H₂₈O₂, также предложены для коррекции T_H17/Tрег-дисбаланса [16, 30]. С учетом упомянутого дисбаланса требует большей осторожности назначение больным АБП анти-TNF α терапии, способной приводить к блокированию на Tрег клетках рецепторов к TNF α , отвечающих за их пролиферацию. Кроме того, анти-TNF α терапия повышает вероятность переключения макрофагов на более патогенный в сравнении с воспалительными макрофагами NOS-дефицитный фенотип, так как TNF α является одним из мощных стимуляторов индуцибельной NOS.

Корректоры уровня ЛПВП также могут найти место в арсенале средств для лечения АБП. Показано, в частности, что статины, нормализуя уровень ЛПВП, одновременно способны повышать количество Tрег-клеток и усиливать их функции [44, 52], а также регулировать

уровень C-реактивного белка [50]. Нормализация уровня ЛПВП, содержащих в своем составе антиоксидательный фермент параоксаназу, способствует одновременно снижению уровня окЛПНП. С целью предотвращения чрезмерного окисления ЛПНП возможно также дополнительное применение антиоксидантов. Однако назначение антиоксидантов требует предварительного определения доминирующей у больного поляризации макрофагов, так как антиоксиданты могут быть эффективны при NOS-гиперактивной поляризации и в то же время не только бесполезны, но и вредны при NOS-дефицитной поляризации. Показано, что антиоксиданты способны частично блокировать только цитотоксический эффект окЛПНП (т.е. воспалительную патологию печени), повышая в то же время синтез коллагена и пролиферативный статус клеток, участвующих в фиброгенезе [53, 54]. Описано также успешное применение витамина 1,25(OH)₂D₃ для снижения окисленных ЛПНП, для усиления дифференцировки макрофагов в толерогенный фенотип, повышения количества Tрег-клеток и супрессии T_H17-реакций [32, 48]. Разработан ряд низкомолекулярных ингибиторов сигнальных каскадов, участвующих в захвате макрофагами окЛПНП [24, 64].

Дефицит NO-синтазы моноцитов создает высокий риск развития аутоиммунных реакций из-за нарушения своевременного удаления макрофагами апоптотических клеток, опосредуемого NO-синтазой, и потому может служить показанием к назначению больным доноров оксида азота.

Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ №10-06-00719а.

Список литературы

1. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитритов/нитратов (NO_x) в сыворотке крови // Биомед. Химия. — 2004. — Т. 50, №1. — С. 79—85.
2. Кононский А.И. Гистохимия. — Киев: Издательское объединение «Вища школа», 1976. — 278 с.
3. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «галавит» // Российск. Аллергогол. ж. — 2004. — №1. — С. 77—80.
4. Ллойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы / Пер. с англ. — М.: Мир, 1982. — 270 с.
5. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Наумова Т.А. и др. Иммуноклеточный статус и выраженность эндотоксинемии у больных алкоголизмом с различной степенью алкогольного поражения печени // Наркология. — 2008. — Т. 82, №10. — С. 42—48.
6. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Наумова Т.А. и др. Эндотоксинемия, генерация цитокинов и интенсивность перекисного окисления липидов у больных алкогольной зависимостью с поражением печени различной тяжести // Вопросы наркологии. — 2009. — №2. — С. 39—48.

7. **Панченко Л.Ф., Огурцов П.П., Пирожков С.В.** и др. Печеночная недостаточность и медиаторы воспалительного ответа при алкогольной болезни печени и кардиомиопатии. Эффект пентоксифиллина // Наркология. — 2011. — Т. 114, №6. — С. 47—55.
8. **Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Теребиллина Н.Н.** и др. Механизмы антиэндоксиновой защиты печени. Обзор современных данных // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2012 (в печати).
9. **Шойбонов Б.Б., Баронец В.Ю., Панченко Л.Ф.** и др. Среда и способ определения множественно модифицированных липопротеинов сыворотки крови человека. Патент РФ №2444014. С.1. Опубликовано 27.02.2012. Бюлл. №6.
10. **Albina J.E., Mills C.D., Henry W.L., Caldwell M.D.** Temporal expression of different pathways of l-arginine metabolism in healing wounds // J. Immunol. — 1990. — Vol. 144. — P. 3877—3880.
11. **Ayyoub M., Deknuydt F., Raimbaud I.** et al. Human memory FOXP3+ Tregs secrete IL-17 ex vivo and constitutively express the T(H)17 lineage-specific transcription factor RORgamma t // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — №106. — P. 8635—8640.
12. **Bellin T., Martinez V., Lucendo B.** et al. Alternative activation of macrophages in human peritoneum: implications for peritoneal fibrosis // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. — Vol. 26, №9. — P. 2995—3005.
13. **Bergmark C., Dewan A., Orsoni A.** et al. A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma // J. Lipid Res. — 2008. — Vol. 49. — P. 2230—2240.
14. **Birjmohun R.S., van Leuven S.I., Levels J.H.** et al. High-density lipoprotein attenuates inflammation and coagulation response on endotoxin challenge in humans // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 1153—1158.
15. **Cai L., Ji A., de Beer F.C.** et al. SR-BI protects against endotoxemia in mice through its roles in glucocorticoid production and hepatic clearance // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118, №1. — P. 364—375.
16. **Cassani B., Villablanca E.J., De Calisto J.** et al. Vitamin A and immune regulation: Role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance // Mol. Aspects Med. — 2011. — Vol. 33, №1. — P. 63—76.
17. **Cho K.-H.** Biomedical implications of high-density lipoprotein: its composition, structure, functions, and clinical applications // BMB reports. — 2009. — Vol. 42, №7. — P. 393—400.
18. **Cordeiro-da-Silva A., Tavares J., Araujo N.** et al. Immunological alterations induced by polyamine derivatives on murine splenocytes and human mononuclear cells // Int. Immunopharmacol. — 2004. — Vol. 4, №4. — P. 547—556.
19. **Darcy C.J., Davis J.S., Woodberry T.** et al. An observational cohort study of the kynurenine to tryptophan ratio in sepsis: association with impaired immune and microvascular function // PLoS One. — 2011. — Vol. 6, №6. — P. e21185.
20. **Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W.** et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 204, №6. — P. 1257—1265.
21. **Devaraj S., Jialal I.** C-reactive protein polarizes human macrophages to an M1 phenotype and inhibits transformation to the M2 phenotype // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2011. — Vol. 31, №6. — P. 1397—1402.
22. **Draeger B., Wahlefeld.** Development of the test for determination of HDL-cholesterol by precipitation / H. Greten, P.D. Lang, G. Schettler (Eds.). Lipoproteins and coronary heart disease. — N.Y. — Baden-Baden — Cologne: Gerhard Wittstock Publishing House, 1980. — 203 p. — P. 38—43.
23. **Dwyer K.M., Hanidziar D., Putheti P.** et al. Expression of CD39 by human peripheral blood CD4+ CD25+ T cells denotes a regulatory memory phenotype // Am. J. Transplant. — 2010. — Vol. 10, №11. — P. 2410—2420.
24. **Etzion Y., Hackett A., Proctor B.M.** et al. An unbiased chemical library screen identifies agents that modulate uptake of oxidized LDL by macrophages // Circul. Res. — 2009. — Vol. 105. — P. 148—157.
25. **Fletcher J.M., Lonergan R., Costelloe L.** et al. CD39+Foxp3+ regulatory T cells suppress pathogenic Th17 cells and are impaired in multiple sclerosis // J. Immunol. — 2009. — Vol. 183, №11. — P. 7602—7610.
26. **Fukui H.** Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2005. — Vol. 29. — (11 Suppl.). — P. 172S—179S.
27. **Gallardo-Soler A., Gomez-Nieto C., Campo M.L.** et al. Arginase I induction by modified lipoproteins in macrophages: A peroxisome proliferator-activated receptor- γ / δ -mediated effect that links lipid metabolism and immunity // Mol. Endocrin. — 2008. — Vol. 22, №6. — P. 1394—1402.
28. **Guo L., Song Z., Li M.** et al. Scavenger receptor BI protects against septic death through its role in modulating inflammatory response // J. Biol. Chem. — 2009. — Vol. 284, №30. — P. 1926—1934.
29. **Hesse M., Modolell M., La Flamme A.C.** et al. Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cytokines *in vivo*: granulomatous pathology is shaped by the pattern of l-arginine metabolism // J. Immunol. — 2001. — Vol. 167. — P. 6533—6544.
30. **Ichikawa S., Mucida D., Tyznik A.J.** et al. Hepatic stellate cells function as regulatory bystanders // J. Immunol. — 2011. — Vol. 186, №10. — P. 5549—5555.
31. **Kasmi K.C.E., Qualls J.E., Pesce J.T.** et al. Toll-like receptor-induced arginase 1 in macrophages thwarts effective immunity against intracellular pathogens // Nat. Immunol. — 2008. — Vol. 9. — P. 1399—1406.
32. **Khoo A.-L., Koenen H.J.P., Chai L.Y.A.** et al. Seasonal variation in vitamin D₃ levels is paralleled by changes in the peripheral blood human T cell compartment // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, №1. — P. e29250.
33. **Kikugawa K., Kojima T., Yamaki S., Kosugi H.** Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylene-diamine-tetraacetic acid // Anal. Biochem. — 1992. — Vol. 202, №2. — P. 249—255.
34. **Kunz M., Ibrahim S.M.** Cytokines and cytokine profiles in human autoimmune diseases and animal models of autoimmunity // Mediators Inflamm. — 2009. Article ID 979258. — 20 p.
35. **Lefevre L., Gale A., Olagnier D.** et al. PPAR γ ligands switched high fat diet-induced macrophage M2b polarization toward M2at thereby improving intestinal Candida elimination // PLoS ONE — 2010. — 5, №9. — P. e12828—12840.
36. **Levels J.H.M., Geurts P., Karlsson H.** et al. High-density lipoprotein proteome dynamics in human endotoxemia // Proteome Sci. — 2011. — Vol. 9. — P. 34.
37. **Li Q., Wang Y., Chen K.** et al. The role of oxidized low-density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2010. — Vol. 394, №3. — P. 836—842.
38. **Li T., Chen H., Wei N.** et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of artemisinin on contact hypersensitivity // Int. Immunopharmacol. — 2012. — Vol. 12, №1. — P. 144—150.
39. **Lin J., Li M., Wang Z.** et al. The role of CD4+CD25+ regulatory T cells in macrophage-derived foam-cell formation // J. Lipid Res. — 2010. — Vol. 51, №5. — P. 1208—1217.
40. **Lopez P., Gonzalez-Rodriguez I., Guemonde M.** et al. Immune Response to Bifidobacterium bifidum Strains Sup-

- port Treg/Th17 Plasticity // PLoS One. — 2011. — Vol. 6, №9. — P. e24776.
41. *Mantovani A., Allavena P., Sozzani S.* et al. Chemokines in the recruitment and shaping of the leukocyte infiltrate of tumors // *Semin. Cancer Biol.* — 2004. — Vol. 14, №3. — P. 155–160.
42. *Matsumura E., Kobayashi K., Tabuchi M., Lopez L.R.* Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis // *Prog. Lipid Res.* — 2006. — Vol. 45, №6. — P. 466–486.
43. *Moncrieffe H., Nistala K., Kamhieh Y.* et al. High expression of the ectonucleotidase CD39 on T cells from the inflamed site identifies two distinct populations, one regulatory and one memory T cell population // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 185, №1. — P. 134–143.
44. *Mor A., Luboshits G., Planer D.* et al. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, №21. — P. 2530–2537.
45. *Mosser D.M., Edwards J.P.* Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8, №12. — P. 958–969.
46. *Nagy L., Tontonoz P., Alvarez J.G., Evans R.M.* Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma // *Cell.* — 1998. — Vol. 93. — P. 229–240.
47. *Niu Y., Liu H., Yin D.* et al. The balance between intrahepatic IL-17⁺ T cells and Foxp3⁺ regulatory T cells plays an important role in HBV-related end-stage liver disease // *BMC Immunol.* — 2011. — Vol. 12. — P. 47.
48. *Oh J., Weng S., Felton S.K.* et al. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* — 2009. — Vol. 120, №8. — P. 687–698.
49. *Prieur X., Mok C.Y.L., Velagapudi V.R.* et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice // *Diabetes.* — 2011. — Vol. 60, №3. — P. 797–809.
50. *Rene R.S., Packard M.D., Lichtman A.H., Libby P.* Innate and adaptive immunity in atherosclerosis // *Semin. Immunopathol.* — 2009. — Vol. 31, №1. — P. 5–22.
51. *Resta R., Thompson L.F.* T cell signalling through CD73 // *Cell Signal.* — 1997. — Vol. 9, №2. — P. 131–139.
52. *Rockey D.C.* Current and future anti-fibrotic therapies for chronic liver disease // *Clin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 12, №4. — P. 939–xi.
53. *Ronis M.J.J., Hennings L., Stewart B.* et al. Effects of long-term ethanol administration in a rat total enteral nutrition model of alcoholic liver disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300, №1. — P. G109–G119.
54. *Schneiderhan W., Schmid-Kotsas A., Zhao J.* et al. Oxidized low-density lipoproteins bind to the scavenger receptor, CD36, of hepatic stellate cells and stimulate extracellular matrix synthesis // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 34, №4. — P. 729–737.
55. *Sekiya M., Jsuga J., Igarashi M.* et al. The role of neutral cholesterol ester hydrolysis in macrophage foam cells // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2011. — Vol. 18, №5. — P. 359–364.
56. *Sekki D., Guttet O., Lemaire G.* et al. Inhibition of nitric oxide synthase expression and activity in macrophages by 3-hydroxyanthranilic acid, a tryptophan metabolite // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1997. — Vol. 340. — P. 117–123.
57. *Silber R., Conklyn M., Grusky G., Zucker-Franklin D.* Human lymphocytes: 5'-nucleotidase-positive and -negative // *J. Clin. Invest.* — 1975. — Vol. 56, №5. — P. 1324–1327.
58. *Svicky E., Ondraovic M., Danko J.* et al. Localisation of NADPH-diaphorase-positive structures in the thymus of the rat, mouse and rabbit // *Folia Morphol (Warsz.).* — 2003. — Vol. 62, №3. — P. 167–170.
59. *Tidball J.G., Villalta S.A.* Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2010. — Vol. 298, №5. — P. R1173–R1187.
60. *Trevani A.S., Andonegui G., Giordano M.* et al. Extracellular acidification induces human neutrophil activation // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 4849–4857.
61. *Uriarte S.M., Rane M.J., Luerman G.C.* et al. Granule exocytosis contributes to priming and activation of the human neutrophil respiratory burst // *J. Immunol.* — 2011. — Vol. 187, №1. — P. 391–400.
62. *Voo K.S., Wang Y.H., Santori F.R.* et al. Identification of IL-17-producing FOXP3⁺ regulatory T cells in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106, №4. — P. 793–798.
63. *Wu G., Morriss S.M.* Arginine metabolism: nitric oxide and beyond // *Biochem. J.* — 1998. — Vol. 336. — P. 1–17.
64. *Zingg J.M., Hasan S.T., Cowan D.* et al. Regulatory effects of curcumin on lipid accumulation in monocytes/macrophages // *J. Cell. Biochem.* — 2012. — Vol. 113, №3. — P. 833–840.
65. *Zou W., Borvak J., Marches F.* et al. Macrophage-derived dendritic cells have strong Th1-polarizing potential mediated by β-Chemokines rather than IL-12 // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165. — P. 4388–4396.

Поступила 29.06.12

Сведения об авторах:

Панченко Леонид Федорович, д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. лаб. биохимии ФГБУ «НИИОПП» РАМН, зав. лаб. биохимии ФГБУ «ННЦН» Минздрава РФ

Пирожков Сергей Викторович, д-р мед. наук, проф., каф. патофизиологии ФГБОУ ВПО «1-й МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, вед. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ «ННЦН» Минздрава РФ

Теребиллина Наталья Николаевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ «ННЦН» Минздрава РФ

Наумова Татьяна Александровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ «ННЦН» Минздрава РФ

Баронец Валерия Юрьевна, ст. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ «ННЦН» Минздрава РФ

Мерзликина Н.Н., аспирант кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Журавлева А.С., аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «РУДН»