

Роль макрофагов в патогенезе токсического гепатита у крыс

Медведева С.Ю., Институт иммунологии и физиологии, г.Екатеринбург
Данилова И.Г. Институт иммунологии и физиологии, г.Екатеринбург
Юшков Б.Г. Институт иммунологии и физиологии, г.Екатеринбург
Сенцов В.Г., Институт медицинских клеточных технологий, г. Москва
Абидов М.Т., Московская медицинская академия им.И.М. Сеченова, г. Москва
Гетте И.Ф., Институт иммунологии и физиологии, г.Екатеринбург

Macrophages role in the pathogenesis of toxic hepatitis in rats

Sentzov V.G., Danilova I.G., Medvedeva S.Yu., Yushkov B.G., Gette I.F., Abidov M.T.

Резюме

У крыс с острым токсическим гепатитом, вызванным введением CL4 модулирование активности макрофагов на ранних этапах развития заболевания уменьшает выраженность воспалительной реакции, усиливает восстановительные процессы в печени, проявляющиеся в увеличении количества двуядерных и делящихся митозом гепатоцитов. При этом значительно снижаются показатели эндогенной интоксикации и интенсивность свободнорадикального окисления.

Ключевые слова: токсический гепатит, макрофаги, воспаление, эндогенная интоксикация.

Summary

In rats with acute toxic hepatitis caused by CL4 injection the macrophages modulating activity at early stages of the disease development lessens the inflammatory reaction manifestation, intensifies the recovery processes in the liver which are demonstrated by an increase in the number of binuclear hepatocytes and mitosis cells.

Key words: toxic hepatitis, macrophages, inflammation, endogenous intoxication

Введение

Токсический экспериментальный гепатит, развивающийся при введении тетрахлорметана (CL4), уже более 30 лет является классической моделью для исследования механизмов воздействия химических токсиантов на ткань печени и разработки новых подходов к лечению отравлений гепатотропными ядами. Установлено, что важным компонентом патогенеза токсического гепатита является воспалительная реакция. При этом воспаление с одной стороны потенциальный фактор, усугубляющий тяжесть течения заболевания, а с другой - ограничивает степень поражения печеночных клеток, способствуя регенерации гепатоцитов [10,14,18]. Макрофагальная инфильтрация всегда сопровождает течение гепатита вне зависимости от вида токсианта [7,17]. Однако роль макрофагов в развитии гепатотоксичности противоречива, что связано с функциональными особенностями этих клеток, позволяющими им выступать как в роли протоксиантов, так и гепатопротекторов. Данный

факт объясняется удивительной пластичностью и гетерогенностью популяций макрофагов, которые в ответ на изменение микроокружения меняют свой фенотип и физиологию, регулируя врожденный или адаптивный иммунный ответ, структурный гомеостаз тканей, метаболизм и регенерацию клеток. Фактически макрофаги являются клетками, опосредующими воспаление и регенерацию. Они способны взаимодействовать с другими типами клеток в каждом органе, управляя физиологическими процессами в них. В зависимости от функций, выполняемых макрофагами, и вида активации принято выделять две группы макрофагов: классически- и альтернативно-активированные, каждая из которых также гетерогенна [12, 20]. Макрофаги Купфера, эндотелиоциты синусоидных капилляров, звездчатые липоциты, клетки Ито, относятся к синусоидальным клеткам печени. Доказано, что на первых этапах токсического поражения активация этих клеток сопровождается процессами альтерации и воспаления за счет секреции большого количества провоспалительных и цитотоксических медиаторов, таких как окись азота, активные формы кислорода, эйкозаноиды, интерлейкины 1,6, TNF- α и т.д. Именно эти медиаторы и цитокины выделяемые активированными макрофагами вызывают апоптоз и некроз гепатоцитов. Фрагменты разрушенных клеток и компоненты их цитозоля являются антигенами, которые в свою очередь усиливают воспаление и иммунный ответ [5,16,21,23]. Прогрессирующее

Ответственный за ведение переписки -
Потапова А. П.

620219, г. Екатеринбург, ул. Ретина, 3;

тел.: 8 (343) 371-34-90,

факс: 8 (343) 371-64-00;

электронная почта: usma@usma.ru

воспаление представляет серьезную проблему в патогенезе острого токсического поражения печени, поскольку оно всегда способствует возникновению фиброза, широта печени и является одной из основных причин возникновения гепатоцеллюлярных карцином [15, 22].

С другой стороны установлено, например, при отравлении ацетоминофеном, что вновь рекрутируемые макрофаги в ткани печени имеют уже другой фенотип и относятся к группе альтернативно-активированных макрофагов, которые вызывают апоптоз нейтрофилов, уменьшают воспаление за счет выделенных противовоспалительных цитокинов, усиливают ангиогенез и регенерацию гепатоцитов [13]. Также эти клетки способны активно восстанавливать структуру экстрацеллюлярного матрикса, выделяя различные энзимы расщепляющих его патологические компоненты. Ростовые факторы TGF- β , PDGF, IGF1, HGF, выделяемые синусоидальными непаренхиматозными клетками осуществляют межклеточные коммуникации клеток печени, восстанавливают функциональную способность гепатоцитов, усиливая в них метаболизм глюкозы и синтез АТФ [20].

Показано, что модулирование макрофагальной активности способствует активации регенераторных процессов в ткани печени, оказывая на гепатоцит мембраностабилизирующее действие, усиливая белоксинтетическую функцию печени [9]. Целенаправленное воздействие на систему фагоцитирующих мононуклеаров может использоваться для лечения различных заболеваний. В частности, воздействие тамерита на макрофаги полностью снимает воспалительную реакцию и симптомы эндогенной интоксикации в организме при пародонтите, а в тканях пародонта способствует более быстрой регенерации периодонтальной ткани [3]. В настоящее время не существует универсальных методов позволяющих с высокой степенью точности дифференцировать популяции макрофагов. Поэтому очевидно, что для разрешения данной дилеммы необходимо иметь в своем арсенале набор веществ, которые позволяют гарантированно и доказательно управлять поведением (функциональной активностью макрофагов) разного фенотипа. Препаратом выбора стал «Тамерит» (аминофталгидразид, утвержден Госфармкомитетом РФ 03.04.00.), иммуномодулирующие свойства которого проявляются в восстановлении нормальной антигенпрезентирующей и секреторной функции клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Препарат не обладает токсическими, кумулятивными, аллергическими, мутагенными, тератогенными свойствами, что очень важно в проведении научного исследования и гарантирует «чистоту» эксперимента [1].

Целью исследования является изучение возможности коррекции патологических изменений в печени при токсическом гепатите в условиях модулирования активности макрофагов.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 50 беспородных белых крысах самцах массой 180-200г, в соответствии с рекомендациями международных этических комитетов по гу-

манному обращению с лабораторными животными. Для создания модели токсического гепатита использовали тетрахлорметан СС14, который вводился животным однократно внутривенно в дозе 50 мг/кг веса. В качестве модулятора макрофагальной активности был выбран отечественный иммуномодулятор «Тамерит», инъекции которого осуществлялись в течение всего эксперимента внутримышечно из расчета 2 мг/кг, контрольным животным вводили аналогичную дозу физиологического раствора.

Животные были разделены на три группы: 1) интактная; 2) контрольная (токсический гепатит); 3) опытная (токсический гепатит леченный «Тамеритом»). Экспериментальных крыс выводили из эксперимента на 3, 7 сутки после моделирования токсического гепатита. Цитолитические ферменты: аланин- и аспарагин-аминотрансферазы (АЛТ, АСТ) в крови животных определяли с использованием стандартного набора реактивов фирмы «Витал Диагностика» на приборе DU 800 Beckman Coulter, индуцированную биофлюоресценцию (БХЛ) плазмы крови по реакции Фентона на приборе Luminoscan TL Plus (Labsystems). Проницаемость эритроцитарных мембран (ПЭМ) оценивали по уровню гемолиза эритроцитов в смесях растворов мочевины и хлористого натрия с возрастающей концентрацией мочевины [4]. Степень гемолиза выражали в % гемолизированных эритроцитов по отношению к эталону. В экстрактах плазмы крови и эритроцитов с трихлоруксусной кислотой определяли содержание молекул средней массы (МСМ) на спектрофотометре DU-800 фирмы «Beckman» (США), результат выражали в единицах оптической плотности [6]. Общий анализ периферической крови из хвостовой вены проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Celly 70.

Подготовку образцов ткани печени для гистологического исследования осуществляли на автоматическом процессоре Leica EG 1160 с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и Вейгерту. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе Leica DM 2500, анализ изображений выполняли в программе ВидеоТест «Морфология» 5.0

Проводили подсчет количества синусоидальных клеток в единице площади в 10-ти полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование печени лабораторных животных осуществлялось с использованием Autostainer DAKO на цинк-фиксированных, парафинизированных срезах с предварительной термической обработкой в Pascal DAKO. Применяли моноклональные антитела purified mouse anti-rat CD3 clone G 4.18, CD45 clone OX-1 CD45 RA, clone OX-33 (BD Bioscience Pharmigen), которые в рабочем разведении (1:30) инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре, а затем наносили вторичные антитела biotin goat anti-mouse (multiple adsorption) в разведении 1:50 (BD Bioscience Pharmigen). Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-систему Novolink™ Polymer Detection System

(Novocastra Lab.,Ltd). Антигенреактивные клетки контрастировали хромогенным субстратом (3,3'-диаминобензидин в буферном растворе). DAB-позитивные клетки идентифицировали по коричневому гранулярному окрашиванию цитоплазмы клеток. Проводили постановку негативного и изотипического контроля. В срезах оценивали количество клеток с различной интенсивностью положительной ИГХ реакции.

Вычисления и статистическая обработка результатов исследования выполнены с помощью программного пакета Microsoft Excel 7.0 для Windows 95. Определяли средние арифметические значения в группах, ошибки средних арифметических. Результаты анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа, считали различия между группами достоверными при $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В печени крыс экспериментальных животных при введении тетрахлорметана на 3 сутки развиваются признаки острого токсического гепатита проявляющегося в виде очаговых некрозов гепатоцитов с перифокальной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией. Отмечается выраженная диффузная вакуольная дистрофия гепатоцитов, анизоцитоз, анзионуклеоз. Количество двудерных и митотически делящихся гепатоцитов значительно ниже, чем в группе интактных здоровых животных. Обнаруживаются также нарушения со стороны сосудов микроциркуляции в виде полнокровия и капилляростаза (Рис. 1. *Этот и другие рисунки к статье см. на специальной вставке.*)

На 7 сутки после введения CCl_4 признаки острого токсического поражения печени уменьшаются. В ткани сохраняются очаги некроза гепатоцитов с умеренной перифокальной инфильтрацией лимфоцитами.

Также определяется зернистость гепатоцитов и клетки с признаками крупно-капельной вакуольной дистрофией (Рис.2). Обнаруженные морфологические изме-

нения структуры печени, возможно, обусловлены выраженной воспалительной реакцией, которая развивается практически сразу после введения токсиканта. Так на 3-е сутки эксперимента по сравнению с интактными здоровыми животными количество клеток экспрессирующих CD 45+ увеличивалось периваскулярно в 20 раз, а паренхиме печени в 15 раз, тогда как к 7 суткам исследования количество лейкоцитов в органе уменьшалось, но оставалось выше исходных значений в среднем в 4,5 раза

Поскольку CD 45+ является общим лейкоцитарным антигеном нами была предпринята попытка оценить вклад Т- и В- лимфоцитов в развитии токсического гепатита, так как известно, что лимфоциты в ранний период восстановительного роста после оперативного повреждения органа способны стимулировать в нем пролиферативные процессы [2, 8]. При иммунофенотипировании выявлено, что количество Т-лимфоцитов в ранние сроки эксперимента увеличивается приблизительно в 17 раз, снижаясь до нормы в более поздний срок исследования, а число В лимфоцитов остается стабильно низким во все изучаемые периоды токсического гепатита (таблица 1). Это еще раз доказывает морфогенетическую роль Т-лимфоцитов и участие этих клеток в регенерации.

Подсчет количества синусоидальных клеток позволяет охарактеризовать вклад макрофагального звена иммунной системы в восстановительный рост тканей при токсическом отравлении. При количественной оценке этих клеток, обнаружено значительное их уменьшение их числа к 7 суткам после введения CCl_4 (Табл. 2). Видимому, истощение запаса этих клеток в ткани печени может быть вызвано повышенной функциональной нагрузкой на макрофаги печени направленной на уничтожение как самого тетрахлорметана, так и нейтрализацию токсических продуктов воспалительной реакции, а также фагоцитозом некротических клеток и их остатков.

На фоне активации макрофагов препаратом «Таме-

Таблица 1. Количество лимфоцитов с разным иммунофенотипом в печени крыс в динамике течения токсического гепатита и при модуляции активности макрофагов (в $1mm^2$ среза)

Группы	Интактные	CCl_4 3 сутки	CCl_4 +тамерит 3 сутки	CCl_4 7 сутки	CCl_4 +тамерит 7 сутки
CD45+ клетки (лейкоциты)					
Паренхима	13,89±1,39	187,98±8,58*	123,77±6,12* ^	71,89±6,22*	14,35±1,56^
Периваскулярно	17,83±2,31	367,62±16,40*	153,41±8,53* ^	73,35±5,16*	28,01±4,11^
CD3- клетки (Т-лимфоциты)					
Паренхима	0,80±0,20	12,04±0,4*	10,17±0,32*^	0,45±0,01*	2,47±0,4*^
Периваскулярно	0,87±0,26	28,7±0,63	25,93±0,32*	0,40±0,01*	2,4±0,4*^
CD45RA- клетки (В-лимфоциты)					
Паренхима	5,85±1,27	0,55±0,12*	0,92±0,32*	0,66±0,04*	5,3±0,37^

*- различия с интактными животными достоверны, $P \leq 0, 05$

^-различия с группой токсической гепатит достоверны, $P \leq 0, 05$

Таблица 2. Количество синусоидальных клеток в печени крыс в динамике течения токсического гепатита и при модуляции активности макрофагов (в 1мм² среза)

Группы	Интактные	СI ₄ 3 сутки	ССI ₄ + тамерит 3 сутки	ССI ₄ 7 сутки	ССI ₄ + тамерит 7 сутки
Количество клеток в 1мм ²	9,69±0,48	13,0±0,28*	24,33±0,83*^	5,8±0,37*	8,8±0,46^

* – различия с интактными животными достоверны, $P \leq 0, 001$ ^ – различия с группой токсической гепатит достоверны, $P \leq 0, 001$

Таблица 3. Биохимические показатели крови экспериментальных животных с токсическим гепатитом и на фоне лечения тамеритом

Показатель	Интактные	ССI ₄ 3 сутки	ССI ₄ +тамерит 3 сутки	ССI ₄ 7 сутки	ССI ₄ +тамерит 7 сутки
АСТ, U/L	10,4 ±1,1	14,3±2,5	10,0±2,0	10,64±0,85	8,53±0,13^
АЛТ, U/L	6,0±0,9	14,3±3,2*	9,1±1,6*	12,36± 0,79*	7,12±0,20^
БХЛ, кванты	210,0±2,0	277,0±30,0*	186,0±7,0 *^	287,2±17,17*	171±18*^
МСМ, плазма, у.е 280nm	0,137±0,004	0,196±0,012*	0,182±0,009*	0,191±0,014*	0,163±0,016*^
МСМ, эритроциты, у.е 280nm	0,247±0,003	0,272±0,009*	0,279±0,013*	0,30±0,01*	0,267±0,008*^
Проницаемость эритроцитарных мембран, % гемолизированных эритроцитов					
Мочевина: Na Cl 40 : 60	8,3±1,6	12,7±2,9	7,8±1,9	4,6±0,76*	12,8±6,8
Мочевина: Na Cl 50:50	39,2±3,6	54,8±4,8*	26,8±11,6	22,58±5,23*	35,9±13,2
Мочевина: Na Cl 55 : 45	71,5±3,3	83,2±3,4	78,8±5,0	71,42±4,16	51,6±16,9
Мочевина: Na Cl 60 : 40	88,3±1,1	95,8±1,1	91,5±0,9	93,84±1,54	64,6±11,9*^

* – различия с интактными животными достоверны, $P \leq 0, 05$ ^ – различия с группой токсической гепатит достоверны, $P \leq 0, 05$

рит» уже на 3 сутки эксперимента в печени крыс признаки токсического гепатита менее выражены, визуально отмечается увеличение количества митотически делящихся клеток, снижаются признаки воспаления, полиморфно-ядерные лейкоциты в инфильтратах единичны.

На 7 сутки очаговые некрозы без перифокальной клеточной реакции сохраняются только по периферии дольки, сохраняется зернистость гепатоцитов, гепатоциты с вакуольной дистрофией не обнаруживаются (Рис. 3, 4).

Данные морфологического исследования подтверждаются иммуногистохимическим анализом. Так уже на третьи сутки после введения препарата выраженность воспалительной реакции уменьшается по сравнению с контрольной нелеченной группой животных. Содержание клеток экспрессирующих CD 45+ как в паренхиме печени, так и периваскулярно уменьшается в 1,5 и 2,4

раза соответственно. К 7 суткам эксперимента число CD 45+ клеток не отличается от значений интактных здоровых животных (Табл. 1).

Поскольку модуляция активности макрофагов существенно не влияет на содержание Т-лимфоцитов в ткани печени, а количество синусоидальных клеток возрастает по сравнению с контрольной нелеченной группой и интактными животными приблизительно в 2 раза, то можно предположить, что снижение токсического действия ССI₄ связано с изменением числа и функциональной активности макрофагов, которая направлена на снятие воспалительной реакции и восстановление печеночной ткани после токсического поражения (Табл. 2).

Известно, что необходимым условием завершения регенераторного процесса является, прежде всего, восстановление функционального статуса поврежденной

ткани. Нами было изучены показатели крови в динамике развития токсического гепатита позволяющие выяснить связь между ходом регенерации печени и ее функциональным состоянием и роль макрофагов в корреляции этих двух процессов.

Модуляция активности макрофагов тамеритом у животных с токсическим гепатитом оказывает на гепатоциты мембраностабилизирующее действие, так как активность обеих аминотрансфераз снижается. Это может быть связано и с уменьшением уровня свободнорадикального окисления, поскольку биохимилуминесценция плазмы крови у леченных животных снижается на 48% на вторые и 61% на седьмые сутки эксперимента (Табл. 3).

Известно, что в процессе развития токсического гепатита вследствие развивающейся печеночной недостаточности происходит постепенное нарастание эндогенной интоксикации. Полученные данные показывают, что проницаемость эритроцитарных мембран по мочевиному гемолизу неуклонно возрастает с увеличением в среде содержания мочевины в соответствии с принципом метода, как в опытной, так и в контрольной группе на 3 сутки после воздействия по сравнению с интактными животными. В то же время % гемолизированных эритроцитов у леченных животных значительно меньше, что свидетельствует о стабилизации и устойчивости мембран эритроцитов, что в свою очередь способствует восстановлению их функциональных свойств. Обнаруженное нами на 7 сутки эксперимента уменьшение проницаемости мембран эритроцитов в контрольной группе животных ниже исходного показателя здоровых крыс, по-видимому, вызвано нарастающей эндогенной интоксикацией и загруженностью эритроцитарной мембраны токсическими продуктами, поскольку общеизвестно, что эритроциты помимо транспорта газов способны сорбировать на своей мембране различные вещества, в том числе и токсины.

Исследование спектрограмм ТХУ экстрактов плазмы и эритроцитов позволяет оценить тяжесть развивающейся эндогенной интоксикации при токсическом гепа-

тите. Повышение оптической плотности ТХУ экстрактов как эритроцитов, так и плазмы указывает на тяжесть патологического процесса, при котором функциональная система детоксикации не в состоянии обезвредить патологические вещества, накапливающиеся в плазме крови при отравлении тетрахлорметаном.

В плазме крови и эритроцитов контрольных нелеченных животных количество молекул средней масс исследованных при длине волны 280 нм возрастает. При такой длине волны поглощают ароматические аминокислоты, свободные и содержащиеся в олигопептидах, а также производные аминокислот – гормоны и медиаторы. Все выше перечисленные вещества накапливаются при воспалительном процессе в плазме крови и осаждаются на мембранах эритроцитов и вносят вклад в развитие эндогенной интоксикации.

При лечении крыс тамеритом происходит уменьшение воспалительной реакции и как следствие снижения уровня эндогенной интоксикации как в плазме, так и в эритроцитах.

Выводы

В результате проведенных исследований можно заключить, что на ранних этапах развития токсического гепатита вызванного введением тетрахлорметана модуляция активности макрофагов, уменьшает выраженность воспалительной реакции в ответ на повреждение гепатоцитов при действии токсиканта, усиливает регенераторные процессы в печени за счет увеличения численности синусоидальных клеток, которые являются регуляторными клетками регенерации. При этом значительно снижаются показатели эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и активность цитолитических ферментов в крови. В печени при лечении тамеритом снимается воспалительная реакция, отмечается регенерация гепатоцитов, проявляющаяся в увеличении количества двуждерных и делящихся митозом клеток на фоне увеличения количества синусоидальных клеток. ■

Литература:

1. Абилов М.Т. Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции / Автореферат дис. - др. на мед. наук / Академия послевузовского образования. - Санкт-Петербург-1994. - 35 с.
2. Бабиева А.Г. Едранто и пролиферативность цитогенетической активности лимфоцитов и оксидантнообразующей функции при восстановительных процессах в органах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины - 1999. - Т.128. - №11. - С.484-490.
3. Данилова И.Г., Гетте И.Ф. Абилов М.Т., ЛПК Исельянова, Б.Г. Юшков, С.Ю. Медведева, И.А. Госьков Эндотелин интоксикации при экспериментальном пародоните и иммунологическое межзвеное ее коррекция // Институт стоматологии (научно-практический журнал) - 2003. - № 4. - С.99-101.
4. Кильчиков В.Н., Раченко В.Г. Значение определений проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в диагностике хронических заболеваний печени // Терапевтический архив. №5. 1982. С.59 - 62.
5. Мироджов Г.К., Павлов В.Л. Синусоидальные клетки печени: природа, функциональная характеристика и кооперативная взаимосвязь // Арх. Патологии - 1991. - № 4. - С.72-76.
6. Пестр ева Л.А. Разработка информативных лабораторных критериев в оценке тяжести эндогенной интоксикации при патологически протекающей беременности / Автореферат дис. кандидат биологических наук. - Институт физической-химической медицины. - Москва - 2002. - 26с.
7. Сенцов В.Г., Данилова И.Г., Медведева С.Ю., Гетте И.Ф., Крайина Н.Б. Влияние макрофагального звена иммунной системы на морфо-функциональное состояние печени на разных этапах формирования токсического гепатита у крыс // Вестник Уральской медицинской академической науки - 2009. - Т.25. - №2. - С.300-302.
8. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Абилов М.Т., Данилова И.Г., Храмова Ю.С. Морфогенетическая функция иммуноак-

- печеночных клеток при восстановительных процессах в печени // *Иммунология*. - 2004.-Т.25.-№4.-С.204-206
9. Юшков Б.Г., Давыдова И.Г., Храмова Ю.С. Влияние иммуномодуляторов на регенерацию печени // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. - 2006.-т.69.-№1.-С.53-55
 10. Cover C, Liu J, Farhood A, Malle E, Waalkes MP, Bajt ML, Jaeschke H. Pathophysiological role of the acute inflammatory response during acetaminophen hepatotoxicity // *Toxicol Appl Pharmacol*. -2006.- Vol216.-№ 1.-P.98-107
 11. Edwards JP, Zhang X, Frauwirth KA, Mosser DM. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations// *J Leukoc Biol*. -2006.- Vol 80.-№ 6.-P.1298-1307
 12. Gordon S. Alternative activation of macrophages// *Nat Rev Immunol*.-2003.-Vol3 - № 1.-P.23-35
 13. Holt MP, Cheng L, Ju C. Identification and characterization of infiltrating macrophages in acetaminophen-induced liver injury// *J Leukoc Biol*. -2008.- Vol84.-№ 6.-P.1410-1421
 14. Jaeschke H. Role of inflammation in the mechanism of acetaminophen-induced hepatotoxicity// *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. - 2005.-№ 3.-P. 389-397
 15. Kmieciak Z. Cooperation of liver cells in health and disease// *Adv Anat Embryol Cell Biol*. - 2001.- Vol 161.-P. 1-151.
 16. Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver// *Immunol Rev*.-2000.- Vol 174.-P.21-34
 17. Laskin DL. Sinusoidal lining cells and hepatotoxicity// *Toxicol Pathol*.-1996. Vol-24.-№1.-P.112-118
 18. Liu ZX. Role of innate immunity in acetaminophen-induced hepatotoxicity// *Expert Opinion Drug Metab Toxicol*.-2006.-№ 4.-P.493-503
 19. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization// *Front Biosci*.-2008.- Vol13.-P.453-61
 20. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation// *Nature Reviews immunology*.-2008.- Vol8.- P.958-969
 21. Thakur V, McMullen MR, Pritchard MT, Nagy LE. Regulation of macrophage activation in alcoholic liver disease // *J Gastroenterol Hepatol*.-2007.-Vol-22.-№ 1.-P.53-56
 22. Xu W, Hellerbrandt C, Kohler UA, Bugnon P, Kan YW, Werner S, Beyer TA. The Nrf2 transcription factor protects from toxin-induced liver injury and fibrosis// *Lab Invest*. -2008.-Vol88.-№10.-P.1068-1078
 23. Wisse E, Braet F, Luo D, De Zanger R, Jans D, Crabbri E, Vermoesen A. Structure and function of sinusoidal lining cells in the liver// *Toxicol Pathol*.- 1996.- Vol 24.-№ 1.-P.100-111.