

## ЕКСПРЕСІЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНИХ РЕЦЕПТОРІВ У КЛІТИНАХ ПЕЧІНКИ ЩУРА В НОРМІ ТА ПРИ ЗАПАЛЕННІ

Н. В. БИЦЬ, С. В. ХИЖНЯК

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна;  
e-mail: vmv@biocc.univ.kiev.ua

*Печень — это первичная мишень для бактериальных эндотоксинов, липополисахаридов, которые являются триггерами генерации анафилатоксинов. Поступление липополисахаридов и анафилатоксинов в печень индуцирует острую воспалительную реакцию, которая обуславливает множество системных нарушений. Во время воспаления значительно изменяется синтез белков плазмы в печени и выделение глюкозы из гепатоцитов. Эти процессы опосредствуются растворимыми медиаторами. В обзоре дана характеристика путей передачи регуляторных сигналов. Значительное внимание уделяется анализу данных относительно различий между экспрессией в печени рецепторов липополисахаридов в печени в норме и при воспалительных процессах.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а: воспаление, печень, острая воспалительная реакция, липополисахарид, анафилатоксин, цитокины.*

**П**ечінка є центральним органом метаболізму та системи захисту організму. Різноманітні функції її забезпечуються гепатоцитами — паренхімними клітинами, які становлять близько 90% маси органа і 60% від загальної кількості його клітин, а також чотирма типами непаренхімних клітин — ендотеліальними, резидентними макрофагами (клітинами Купфера), перисинусоїдальними клітинами (Ito- або жировмісними клітинами) та великими гранулярними лімфоцитами (Pit-клітинами). Внаслідок індивідуальної і кооперативної діяльності цих клітин у печінці відбуваються метаболічні процеси синтезу і розпаду сполук, інтеграція яких забезпечується комплексом регуляторних механізмів. Одним із важливих механізмів є регуляція функцій гепатоцитів розчинними медіаторами, що виділяються непаренхімними клітинами. З огляду на це, основну увагу у статті приділено висвітленню шляхів передачі сигналу від непаренхімних клітин до гепатоцитів за нормального стану печінки та під час системної реакції запалення, яка розвивається у відповідь на проникнення інфекції. Основну увагу в огляді акцентовано на значенні рецепторів анафілатоксинів та ліпополісахаридів (акцепторів основних запальних агентів) для активації глікогенфосфорилази і експресії білків гострої фази гепатоцитами.

### Мікроскопічна будова ацинуса

Найменшою функціональною одиницею печінки є ацинус, який тягнеться від термінальної портальної венули і печінкової артеріоли до центральної вени [1]. Вздовж термінальної пор-

тальної вени розташована жовчна протока. Відгалуження термінальної артеріоли формують навколо неї переджовчне сплетіння. Кров із портальної вени й артеріоли поступає в синусоїд. Частина ацинуса, найближча до термінальної портальної вени, називається перипортальною зоною, а розташована ближче до центральної вени — перивенозною. Всередині ацинуса поляризовані гепатоцити формують трабекулярну сітку, яка базолатеральною поверхнею прилягає до простору Діссе, формуючи апікальною мембраною стінку жовчного каналця.

Стінку синусоїда утворено фенестрованими ендотеліальними клітинами печінки. Отже, він не має власної стінки. Фенестри (100–200 нм в діаметрі [1]) забезпечують вільний доступ макромолекул до поверхні гепатоцитів, утримуючи клітинні компоненти всередині синусоїда. Ендотеліальним клітинам також притаманна висока ендцитозна здатність. Крім того, вони активно виділяють медіатори і компоненти клітинного матриксу.

Клітини Купфера торкаються стінки синусоїда з боку синусоїдального простору, локалізуючись у місцях його галуження. Вони становлять близько 80% від кількості всіх макрофагів організму [1], характеризуються дуже високою ендцитозною активністю і виділяють велику кількість таких запальних медіаторів, як ейкозаноїди і цитокини, наприклад інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин (TNF $\alpha$ ), трансформувальний фактор росту  $\beta$  (TGF $\beta$ ) [2]. Останні відіграють важливу роль в імунній відповіді як продуценти антигенів, що

цитотоксично діють на паразитів і мікробів [3].

Великі гранулярні лімфоцити, так звані Pit-клітини, асоціюються з печінкою, прикріплюються до внутрішньої поверхні синусоїда (до клітин Купфера або ендотеліальних клітин) і виявляють природну активність клітин-кілерів.

Між ендотеліальними клітинами і гепатоцитами є невеличкий простір Діссе, в який проникають через фенестри відгалуження клітин Купфера [4]. В ньому розташовані перисинусоїдальні клітини (зірчасті клітини) або ліпоцити, в яких відкладаються жири (Ito-клітини). Ito-клітини охоплюють ендотеліальні клітини довгими відростками. В їхній цитоплазмі містяться жирові краплини з вітаміном А [5]. Оскільки у відростках є скоротливі елементи, то можлива участь цих клітин у перисинусоїдальній та інтрасинусоїдальній регуляції потоку синусоїдальної крові. Під час фіброгенезу вони диференціюються на міофібробластоподібні клітини [6, 7]. У просторі Діссе, поблизу перисинусоїдальних клітин, передусім у перипортальній зоні, розташовані розширення закінчень симпатичних нервів печінки [8, 9].

Функціонування ацинуса забезпечується як наявністю окремих дезінтегрованих клітин, так і контактами між сусідніми клітинами. Контакти відростків клітин Купфера із гепатоцитами, близьке розташування Ito-клітин та нервових закінчень до гепатоцитів мають фізіологічне значення. Подібний контакт між клітинами різних типів дозволяє досягати локальної концентрації сигнальних молекул (наприклад, норадреналіну або ейкозаноїдів), достатньої для вияву їхнього ефекту. Відомо, що концентрація таких молекул у крові, що циркулює, нижча за ефективну. Важливе значення мають контакти між клітинами одного типу. Наявність між сусідніми гепатоцитами щільних контактів не дозволяє крові змішуватись із вмістом жовчного компартмента [10]. Ці клітини також сполучаються щільовими контактами, які беруть участь у передачі інформації (сигнальними молекулами) від одного гепатоцита до іншого.

Інтеграція між печінковими клітинами обумовлюється концентрацією субстратів у крові, рівнем гормонів, які в ній циркулюють, і автономним контролем печінковими нервами функцій всіх клітин. Життєдіяльність паренхімних клітин регулюється також непаренхімними внаслідок локальної продукції і деградації медіаторів або компонентів печінкового біоматриксу [11]. Важливим фактором регуляції різноманітних функцій печінки є функціональна полярність клітин уздовж ацинуса між перипортальною та перивенозною його зонами.

### Особливості реакції гострої фази в печінці

Активність різних типів клітин печінки змінюється під час захисної реакції гострої фази. Метою її є, з одного боку, обмеження пошкодженої ділянки, а з другого, — елімінація або ізоляція пошкоджувального агента. Реакція може виникнути при бактеріальних або вірусних інфекціях, тканинному запаленні, неопластичному рості та хворобах імунної системи [12–14]. Вона включає локальну відповідь: активацію гранулоцитів, моноцитів і агрегацію тромбоцитів, а також розширення судин. В зоні проникнення пошкоджувального агента — бактеріального ендотоксину (ліпополісахариду LPS) або віруса — моноцити і ендотеліоцити виділяють розчинні фактори — цитокіни (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ), які через циркуляторне русло, досягають печінки і гіпоталамуса. Внаслідок цього розвивається системна реакція. В печінці циркуляція таких цитокинів (переважно IL-1 $\beta$  і TNF $\alpha$ ) разом із LPS і вірусами впливає на непаренхімні клітини, індукуючи локальне виділення ними цитокинів. Локальні цитокіни — IL-1 $\beta$  і TNF $\alpha$  — стимулюють подальший синтез цитокинів гострої фази непаренхімними клітинами (позитивний зворотний зв'язок, який забезпечує ампліфікацію сигналу). Локальний IL-6 діє на гепатоцити аналогічно цитокіну IL-6. Крім того, IL-6, циркулюючи у крові, стимулює секрецію адреналокортикотропного гормону гіпофізом і, отже, продукцію глюкокортикоїдів у надниркових залозах. Глюкокортикоїди інгібують синтез цитокинів у моноцитах і макрофагах (негативна регуляція) [12]. Таким чином, синтез білків гострої фази регулюється наявністю і кількістю рецепторів LPS і цитокинів (LPSR, IL-6R, IL-1R, TNF $\alpha$ R відповідно) на паренхімних і непаренхімних клітинах.

Симптомами системної відповіді в гострій фазі є температура, нейрологічні зміни, втрата апетиту, м'язовий біль, лейкоцитоз, гіпоферемія, гіперглікемія, підвищений білковий метаболізм у м'язах з наступним транспортуванням амінокислот у печінку для забезпечення синтезу білків гострої фази, гормональні зміни внаслідок активації гіпофізарно-надниркової системи [15].

Під час печінкової реакції гострої фази прозапальні цитокіни підвищують експресію і секрецію білків плазми крові — позитивних протеїнів гострої фази. У щурів домінують такі позитивні білки, як  $\alpha_2$ -макроглобулін, у людини — CRP і амілоїд А [12]. Стимуляція експресії білків відбувається шляхом цитокінзалежної активації транскрипційних факторів.

Позитивні білки гострої фази розділяють на

дві підгрупи залежно від цитокінів, що індукують посилення їхнього синтезу. До позитивних білків гострої фази типу I належать: CRP людини, гаптоглобулін і хемолексин щура, SAA,  $\alpha 1$  кислий глікопротеїн тощо, синтез яких активується IL-1-подібними цитокінами (IL-1 $\beta$  і TNF $\alpha$ ) і синергічно IL-6-подібними цитокінами [12, 16]. IL-1-подібні цитокіни через сфінгомиелазо-церамідний шлях активують транскрипційні фактори NF- $\kappa$ B і AP-1, що зв'язуються із промоторними ділянками генів білків типу I, стимулюючи їхню транскрипцію [17–20].

До позитивних білків гострої фази типу II належать ланцюги фібриногену і  $\alpha_2$ -макроглобулін щура та гаптоглобулін і хемолексин людини, синтез яких стимулюється лише IL-6-подібними цитокінами (IL-6, OSM, LIF, cNTF). Останні через JAK/STAT-шлях активують транскрипційні фактори STAT-сімейства, що посилюють транскрипцію генів білків II типу. Крім цього, IL-1- і IL-6-подібні цитокіни через MAP-кіназний шлях можуть стимулювати транскрипційні фактори C/EBP-сімейства, які активують транскрипцію генів білків типу I (за участю IL-1-подібних цитокінів) або типу I і II (в разі стимуляції IL-6-подібними цитокінами).

Ідентифіковано такі протеїни гострої фази: протеїни LBP [21] і P100 [16, 21], які зв'язуються з ліпополісахаридами. P100 є ser-протеазою (100 кДа), структура якої подібна до C1r-і C1s-субодиниць фактора I комплексу [22]. Ця протеаза активує комплемент, зв'язуючись із бактеріальним LPS [23]. Експерименти *in vivo* та *in vitro* показали, що експресія гена P-100 в печінці посилюється після внутрішньом'язового введення щурам скипидару, а в ізольованих гепатоцитах – за дії цитокіну IL-6 [23].

Експресія генів негативних білків гострої фази (преальбуміну, альбуміну, трансферину,  $\alpha 1$ -інгібітора 3, [12, 24, 25], компонентів каскаду системи зсідання крові (наприклад, фактора XII [26]) знижується під час реакції гострої фази. Хоча відомо, що регуляція експресії цих генів відбувається, переважно, на транскрипційному рівні, однак молекулярні механізми інгібування ще й досі не розкриті.

### Прозапальні медіатори та їхні рецептори

Серед пошкоджувальних агентів, які спричинюють гостру запальну відповідь організму, значна частка припадає на бактеріальні ендотоксини – ліпополісахариди (LPS). Основним джерелом надходження грамнегативних бактерій в організм є шлунково-кишковий тракт. У зв'язку з тим, що при запаленнях шлунково-кишкового тракту і цирозі печінки порушується бар'єрна

функція кишечника, то LPS у складі бактеріальної стінки потрапляють через брижову вену в портальну, а з неї – в печінку. Вони є основними тригерами активації комплексу альтернативним шляхом [27]. Їхня взаємодія з білками комплексу, які циркулюють у брижово-портальному ложі та синтезуються і секретуються гепатоцитами [28, 29], може призвести до генерації анафілатоксинів C3a (78 амінокислот у щура) і C5a (77 амінокислот у щура). Анафілатоксини у вільному стані або в комплексі з LPS потрапляють кров'яним руслом у печінку, яка є їхнім первинним органом-мішенню, і, таким чином, відіграють ключову роль в ініціації гепатоспецифічних реакцій. На відміну від ефектів анафілатоксинів на периферії [30, 31], їхню функцію в печінці досліджено недостатньо [32].

В нормі в печінці щурів C5a-рецептор (C5aR) експресується лише непаренхімними клітинами (переважно клітинами Купфера, Ito, і, меншою мірою, синусоїдальними ендотеліоцитами), але не гепатоцитами [33, 34]. Однак показано, що C5a впливає на гепатоспецифічні функції. В перфузованій печінці щурів сироватка з активованим комплементом [35] і анафілатоксин C5a [36] збільшують вихід глюкози, яка є енергетичним субстратом і донором електронів для генерації вільних кисневих радикалів клітинами Купфера. Встановлено, що C5a-залежне вивільнення глюкози опосередковується дією простаноїдів, які виділяються клітинами Купфера [37] і клітинами Ito.

В перфузованій печінці анафілатоксини C3a і C5a [36, 38] підвищують вихід глюкози і зменшують швидкість потоку розчину крізь печінку. Після зв'язування з рецепторами анафілатоксини зумовлюють синтез і виділення з непаренхімних клітин розчинних факторів (простаноїдів) – простагландинів E<sub>2</sub>, F<sub>2a</sub>, D<sub>2</sub> і тромбоксану A<sub>2</sub> [36, 39]. Простагландини і тромбоксан діють на організм неоднаково. Відомо, що гепатоцити експресують Cq-зв'язані рецептори для простагландинів E<sub>2</sub> і F<sub>2a</sub>, але не для тромбоксану A<sub>2</sub>. Тому при виділенні простаноїдів лише простагландини, а не тромбоксан A<sub>2</sub>, можуть безпосередньо активувати глікогенфосфорилазу в гепатоцитах і, тим самим, стимулювати вихід глюкози [38, 40]. Тромбоксан A<sub>2</sub> зв'язується лише зі синусоїдальними ендотеліальними клітинами, які експресують відповідний рецептор [41], зменшуючи потік крові через печінку і у такий спосіб зумовлюють скорочення ендотеліоцитів. Це призводить до гіпоксії, що опосередковано впливає на простагландинзалежне вивільнення глюкози з гепатоцитів [42, 43]. Більше того, тромбоксан A<sub>2</sub> збільшує число і діаметр фенестр у синусоїдальних ендотеліоцитах, що збільшує вихід глюкози з печінки.

теліоцитах [43], перешкоджаючи простагландинам виходити із простору Діссе, внаслідок чого, підвищується ефективність дії простагландинів на гепатоцити.

Вивільнення глюкози з печінки значно прискорюється за присутності анафілотоксину C5a і досягає максимуму за декілька хвилин. Синтез протеїнів гострої фази в гепатоцитах стимулюється менше, досягаючи максимуму лише через декілька годин [12,15,24]. Відомо, що ліпополісахариди, потрапляючи в печінку, індують синтез  $\alpha_2$ -макроглобуліну в гепатоцитах опосередковано через виділення IL-6 із клітин Купфера. Виявлено, що, зв'язуючись із рецепторами на поверхні останніх, C5a збільшує LPS-залежний синтез  $\alpha_2$ -макроглобуліну гепатоцитами внаслідок підвищення рівня медіатора IL-6, який задіяно в передачі сигналу від клітин Купфера до гепатоцитів. Індукція C5a синтезу IL-6 клітинами Купфера відбувається тільки за синергічної дії з LPS [39]. C5a та LPS безпосередньо не активують експресію  $\alpha_2$ -макроглобуліну в гепатоцитах, оскільки в нормі на них відсутні відповідні рецептори (C5aR та LPSR).

Дані багатьох досліджень свідчать про збільшення експресії C5aR у тканинах різних органів за патологічних умов [44–53]. Інтраперітонеальна ін'єкція LPS, основного тригера запалення, підвищує експресію мРНК C5aR у різних органах миші [54] і щура [55], зокрема в печінці. Таке підвищення експресії мРНК C5aR у печінці після введення в організм LPS обумовлюється, принаймні частково, індукцією C5aR на гепатоцитах. Оскільки LPS не діють безпосередньо на гепатоцити, то цей ефект опосередковано медіаторами. Найвірогідніше, що це спричинює прозапальний цитокін IL-6 – основний індуктор гепатоцитспецифічних захисних реакцій [12, 15, 24], який виділяється макрофагами і клітинами Купфера [2] у відповідь на стимуляцію LPS. Таке припущення підтверджується даними, наведеними в роботах [56–60].

Індукована експресія C5aR у разі запалення печінки може пояснити суперечливі дані стосовно його експресії в гепатоцитах. Показано, що ізольовані гепатоцити зі здорових щурів не синтезують мРНК C5aR [34, 33], хоча відомі дані щодо утворення цих рецепторів у гепатоцитах людини [56, 57, 57]. Оскільки в цих роботах відсутня інформація про стан здоров'я донорів тканин печінки, найвірогіднішим слід вважати припущення стосовно стимуляції експресії C5aR у хворих пацієнтів [58].

Таким чином, під час запалення в гепатоцитах експресуються функціональні C5aR, що дозволяють їм безпосередньо відповідати на

стимуляцію C5a незалежно від виділення простаноїдів непаренхімними клітинами [60]. За патології цитокін IL-6, який виділяється клітинами Купфера після їхньої взаємодії з LPS, індукує в гепатоцитах синтез C5aR і появу цих рецепторів на поверхні клітин.

Отже, з огляду на наведені вище дані літератури, можна дійти висновку, що захисні реакції печінки у відповідь на дію запального агента обумовлюються впливом анафілатоксинів та LPS за різних механізмів передачі сигналу на ранніх та пізніх стадіях запалення. На ранніх стадіях, коли на гепатоцитах відсутні C5aR, C5a і LPS стимулюють вихід глюкози з гепатоцитів та синтез в них  $\alpha_2$ -макроглобуліну, які спричинені вивільненням простаноїдів і цитокінів із клітин Купфера та Іто-клітин. На пізніх стадіях, коли гепатоцити починають експресувати функціональні C5aR, ефекторні функції гепатоцитів можуть здійснюватися без участі непаренхімних клітин.

#### EXPRESSION OF THE LIPOPOLYSACCHARIDE-RECEPTORS IN THE RAT LIVER CELLS UNDER NORMAL AND INFLAMMATORY CONDITIONS

*N. V. Byts, S. V. Hizhnyak*

Taras Shevchenko Kyiv National University, Ukraine;  
e-mail: vmv@biocc.univ.kiev.ua

#### S u m m a r y

The liver can be a primary target organ for bacterial endotoxins – lipopolysaccharides, which serve as the major triggers of anaphylotoxin's generation. Both lipopolysaccharides and anaphylotoxins induce the acute-phase reaction in the liver. The acute-phase reaction comprises a variety of systemic changes. Synthesis of several plasma proteins in the liver and glucose output from hepatocytes undergo dramatic changes during inflammation. These changes are mediated by soluble factors. Mechanism of signal transduction is reviewed in detail. Attention is paid to the differences between expression of the lipopolysaccharide receptors under normal and inflammatory conditions.

**К е у w o r d s:** inflammation, liver, acute-phase reaction, receptors, lipopolysaccharide, anaphylotoxin, cytokines.

1. *MacPhee P. J., Schmidt E. E., Groom A. C.* Liver Microcirculation and Hepatobiliary Function Eds. K. Messmer, M. D. Menger et al. Basel: Karger. 1993. P. 52–73.
2. *Decker K.* // Eur. J. Biochem. 1990. **192**, N 2. P. 245–261.

3. Bouwens L., De Bleser P., Vanderkerken K. et al. // *Enzyme*. 1992. **46**, N 1–3. P. 155–168.
4. Wake K., Decker K., Kirn A. et al. / *Int. Rev. Cytol.* 1989. **118**. P. 173–229.
5. Burt A. D., Le Bail B. et al. // *Semin. Liver Dis.* 1993. **13**, N 1. P. 21–38.
6. Gressner A. M. // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1991. **29**, N 5. P. 293–311.
7. Ramadori G., Rieder H., Knittel T. Hepatic Transport and Bile Secretion. Physiology and Pathophysiology / Eds. N. Tavoloni, P. D. Berk et al. New York: Raven. 1993. P. 83–102.
8. Sasse D. Regulation of Hepatic Metabolism, Intra- and Intercellular Compartmentation / Eds. R. G. Thurman, F. C. Kauffman, K. Jungermann et al. New York: Plenum. 1986. P. 3–53.
9. Bioulac Sage P., Lafon M. E., Saric J., Bulabaud C. // *J. Hepatol.* 1990. **10**, N 1. P. 105–112.
10. Hardison W. G. M. Hepatic Transport and Bile Secretion / Eds. N. Tavoloni, P. D. Berk et al. New York: Raven. 1993. P. 571–585.
11. Wisse E. // *J. Ultrastructure Res.* 1970. **31**, N 1. P. 125–150.
12. Heinrich P. C., Castell J. V., Andus T. // *Biochem. J.* 1990. **265**, N 3. P. 621–636.
13. Ramadori G., Meyer zum Büschenfelde K. H. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 1993. **9**. P. 359–366.
14. Andus T., Bauer J., Gerok W. // *Hepatology*. 1991. **13**, N 2. P. 364–375.
15. Ramadori G., Christ B. // *Semin. Liver Disease*. 1999. **19**, N 2. P. 141–153.
16. Moshage H. // *J. Pathol.* 1997. **181**, N 3. P. 257–266.
17. Birch H. E., Schreiber G. // *J. Biol. Chem.* 1986. **261**, N 8. P. 8077–8080.
18. Goldberger G., Bing D. H., Sipe J. D. et al. // *J. Immunol.* 1987. **138**, N 11. P. 3967–3971.
19. Andus T., Geiger T., Hirano T. et al. // *Eur. J. Immunol.* 1988. **18**, N 5. P. 739–746.
20. Morrone G., Ciliberto G., Oliviero S. et al. // *J. Biol. Chem.* 1988. **263**, N 25. P. 12554–12558.
21. Ramadori G., Meyer zum Buschenfelde K. H., Tobias P. S. et al. // *Pathobiology*. 1990. **58**, N 2. P. 89–94.
22. Ihara S., Takahashi A., Hatsuse H. et al. // *J. Immunol.* 1991. **146**, N 6. P. 1874–1879.
23. Knittel T., Fellmer P., Neabauer K. et al. // *Lab. Invest.* 1997. **77**, N 3. P. 221–230.
24. Baumann H., Gauldie J. // *Immunol. Today*. 1994. **15**, N 2. P. 4–80.
25. Milland J., Tsykin A., Thomas T. et al. // *Amer. J. Physiol.* 1990. **259**, N 3, Pt.1. P. G340–G347.
26. Citarella F., Felici A., Brouwer M. et al. // *Blood*. 1997. **90**, N 4. P. 1501–1507.
27. Pangburn M. K., Muller-Eberhard H. J. // *Springer Semin. Immunopathol.* 1984. **7**, N 2–3. P. 163.
28. Ramadori G., Rasokat H., Burger R. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* 1984. **55**, N 11. P. 189–196.
29. Anthony R., Morrison L., MacSween R. N., Whaley K. // *Biochem. J.* 1985. **232**, N 1. P. 93–98.
30. Ember J. A., Jagels M. A., Hugli T. E. The Human Complement System in Health and Disease / Eds. J. E. Volanakis, M. M. Frank et al. Leiden: Marcel Dekker. 1998. P. 241–284.
31. Götze O., Zwirner J. The Complement System / Eds. K. Rother, G. O. Till, G. M. Hansch et al. Berlin: Springer Verlag. 1998. P. 221–232.
32. Schieferdecker H. L., Schlaf G., Jungermann K., Götze O. // *Int. Immunopharmacol.* 2001. **1**, N 3. P. 469–481.
33. Schieferdecker H. L., Rothermel E., Timmermann A. et al. // *FEBS Lett.* 1997. **406**, N 3. P. 305.
34. Schlaf G., Schieferdecker H. L., Rothermel E. et al. // *Lab. Invest.* 1999. **79**, N 10. P. 1287.
35. Muschol W., Püschel G. P., Helsmann M., Jungermann K. // *Eur. J. Biochem.* 1991. **196**, N 2. P. 525–530.
36. Püschel G. P., Nolte A., Schieferdecker H. L. et al. // *Hepatology*. 1996. **24**, N 3. P. 685–690.
37. Hespeling U., Püschel G. P., Jungermann K. et al. // *FEBS Lett.* 1995. **372**, N 1. P. 108.
38. Fisher R. A., Robertson S. M., Olson M. S. // *J. Biol. Chem.* 1987. **262**, N 10. P. 4631–4638.
39. Mack C., Jungermann K., Götze O., Schieferdecker H. L. // *J. Immunology*. 2001. **167**, N 7. P. 3972–3979.
40. Athari A., Jungermann K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989. **163**, N 3. P. 1235–1242.
41. Fennekohl A., Schieferdecker H. L., Jungermann K., Püschel G. P. // *J. Hepatol.* 1999. **30**, N 1. P. 38–47.
42. Schieferdecker H. L., Pestel S., Püschel G. P. et al. // *Hepatology*. 1999. **30**, N 2. P. 454–461.
43. Schieferdecker H. L., Pestel S., Schwartz P. et al. Cells of the Hepatic Sinusoid / Eds. E. Wisse, D. Knook, R. Fraser et al. 1999. Leiden: Kupffer Cell Foundation. **7**. P. 56–59.
44. Gasque P., Singhrao S. K., Neal J. W. et al. // *Amer. J. Pathol.* 1997. **150**, N 1. P. 31–41.
45. Stahel P. F., Kossmann T., Morganti-Kossmann M. C. et al. // *Mol. Brain. Res.* 1997. **50**, N 1–2. P. 205–212.
46. Stahel P. F., Frei K., Eugster H. P. et al. // *J. Immunol.* 1997. **159**, N 2. P. 861–869.
47. Paradisis P. M., Campbell I. L., Barnum S. R. // *Glia*. 1998. **24**, N 3. P. 338–345.
48. Nataf S., Davousi N., Barnum S. R. // *J. Neuroimmunol.* 1998. **91**, N 1–2. P. 147–155.
49. Fayyazi A., Sandau R., Duong L. Q. et al. // *Am. J. Pathol.* 1999. **154**, N 2. P. 495–501.

50. *Osaka H., McGinty A., Hoepken U. E. et al.* // *Neuroscience*. 1999. **88**, N 4. P. 1073–1082.
51. *Singhrao S. K., Neal J. W., Morgan B. P., Gasque P.* // *Exp. Neurol.* 1999. **159**, N 2. P. 362–376.
52. *Rothermel E., Götze , Zahn S., Schlaf G.* // *J. Immunol.* 2000. **52**, N 4. P. 401–410.
53. *Riedemann N.C., Neff T. A., Guo R. F. et al.* // *Ibid.* 2003. **170**, N 1. P. 503–507.
54. *Haviland D. L., McCoy R. L., Whitehead W. T. et al.* // *Ibid.* 1995. **154**, N 4. P. 1861–1869.
55. *Fukuoka Y., Ember J. A., Hugli T. E.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. **242**, N 3. P. 663–668.
56. *Buchner R. R., Hugli T. E., Ember J. A., Morgan E. L.* // *J. Immunol.* 1995. **155**, N 1. P. 308–315.
57. *McCoy R., Haviland D. L., Molmenti E. P. et al.* // *J. Exp. Med.* 1995. **182**, N 1. P. 207–213.
58. *Schieferdecker H. L., Schlaf G., Koleva M. et al.* // *J. Immunol.* 2000. **164**, N 10. P. 5453–5458.
59. *Koleva M., Schlaf G., Landmann R. et al.* // *Gastroenterology*. 2002. **122**, N 3. P. 697–708.
60. *Schlaf G., Schmitz M., Rothermel E. et al.* // *Histol. Histopathol.* 2003. **18**, N 1. 299–308.

Отримано 05.06.2003