

Л.С. Литвинова¹, С.В. Бабак^{1,*}, Е.В. Кириенкова¹, А.А. Корженков¹,
Н.И. Самаров¹, О.Л. Носарева², Т.С. Прохоренко³, Е.В. Коновалова³,
В.Д. Якушина³, А.И. Дмитриева³, Ю.В. Колобовникова³, В.А. Серебрякова³,
С.П. Чумакова³, А.Е. Неймарк⁴, Н.Л. Карабицкая⁴, А.Л. Хохлов⁵,
А.Е. Мирошников⁵, Д.П. Комаров⁵

¹ ФГАОУ ВПО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Инновационный парк, г. Калининград

² МУЗ «Областная клиническая больница», отделение эндоскопической хирургии, г. Калининград

³ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», кафедра патофизиологии, г. Томск

⁴ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», кафедра общей хирургии

⁵ ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», кафедра клинической фармакологии

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ β-БЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Резюме

Мы изучили возможную корреляцию между выраженностью воспаления, степенью фиброза печени и фармакокинетикой β-блокаторов на примере метопролола. Поздние стадии фиброза печени характеризуются выраженным снижением эффекторных Т-клеточных функций и усилением активности клеток, обладающих супрессорным потенциалом (CD4+CD25+), а также В-лимфоцитов и NK-клеток (CD56+CD16+). Последние принимают участие в каскадном повреждении печени. При этом в условиях длительно текущей ишемии, замедляется метаболизм метопролола и его концентрация в крови постепенно нарастает, что впоследствии может привести к выраженным фармакологическим эффектам метопролола и более значимой блокаде β-рецепторов.

Ключевые слова: метаболизм лекарственных средств, метопролол, фиброз печени, фармакокинетика β-блокаторов.

Abstract

The aim of our study is detection of the possible correlation between the degree of inflammation, fibrosis of the liver and the level plasma concentration of metoprolol in the treatment of chronic heart disease. Terminal stages of liver fibrosis characterized by marked reduction of effector T cell function and activity of cells with the potential suppressor (CD4+CD25+), and B-lymphocytes and NK-cells (CD16+CD56+), which play the main role in a cascade of liver damage. In the prolonged ischemia, metabolism of metoprolol is slows and its concentration in the blood is gradually increasing, which subsequently may lead to an enhanced pharmacological effects of metoprolol and more significant blocking of β-receptors.

Key words: drug metabolism, metoprolol, liver fibrosis, pharmacokinetics of β-blockers.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТРФ — трансформирующий ростовой фактор.

Согласно «Национальным рекомендациям лечения ИБС», кардиоселективные β-блокаторы являются препаратами первого выбора. Метопролол — кардиоселективный липофильный β1-блокатор, при пероральном введении хорошо всасывается в кишечнике, более 95% дозы выводится почками в виде метаболитов и 5% — в неизменном виде. Системная биодоступность препарата составляет около 50% разовой дозы. При длительном лечении биодоступность пре-

парата увеличивается до 70–80%. Наличие пищи в желудке повышает биодоступность метопролола.

Метопролол интенсивно метаболизируется микросомальной системой окисления цитохрома P450, изоферментом 2D6 (CYP2D6). Окислительный метаболизм метопролола находится под генетическим контролем. Гепатотоксичность проявляется транзиторным повышением трансаминаз, как правило, не

* Контакты. E-mail: svetlana_babak@yahoo.com. Телефон: (4012) 59-55-95

требует отмены препаратов. Однако при циррозе печени увеличивается биодоступность и снижается общий клиренс метопролола [23]. Механизм воздействия метопролола и его метаболитов на гепатоциты на сегодняшний день остаётся неясным. По предположению ряда авторов, он определяется лимфоцитарной инфильтрацией по синусоидальному эндотелию [22]. В основе патогенеза повреждения печени лежит иммунологическое повреждение функции печени, где важную роль играют CD44, CD25, MAdCAM-4, экспрессия хемокинов CXС. Повышенный выброс цитокинов приводит к активации окислительного стресса. По данным источников литературы, депримирующее воздействие на CYP450-зависимые монооксигеназы оказывают цитокины IFN α , IFN β , IFN γ , IL-1 и α -TNF, IL-6, IL-2. Цитокины угнетают транскрипцию генов, снижают накопление mRNA изоформ CYP450 в клетках, угнетают синтез белка. Цитокиновая модуляция активности CYP450 обеспечивает адаптацию механизмов трансформации низкомолекулярных ксенобиотиков в условиях активации иммунной системы при хроническом воспалении (теория «иммунного стресса»). Применение препаратов, которые способны индуцировать или ингибировать CYP450 в условиях воспаления, увеличивает риск развития альтернативных процессов [7, 8]. В последнее время накапливаются данные, свидетельствующие, что ксенобиотики — индукторы CYP450 — вызывают гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, сенсibilизацию гепатоцитов к рецепторно-индуцированному и нерелепторному апоптозу. При хроническом воспалении нарушается баланс между про- и антиоксидантными реакциями. Бесконтрольность и неуправляемость этих процессов приводит к угнетению цитокинами функции CYP450, запуская цепную реакцию нарушений биотрансформации лекарственных препаратов и эндогенных регуляторных белков [11, 20, 22]. Таким образом, есть основания полагать, что состояние иммунной системы является одним из определяющих факторов, влияющих на метаболизм лекарств в печени и исход заболевания.

Целью нашего исследования явилось изучение изменения фармакокинетики метопролола и выявления взаимосвязи с иммунологическими изменениями, ассоциированными с хроническим воспалением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы изучили особенности фармакокинетики β -блокатора у больных, длительно получавших перорально метопролола тартрат по поводу ИБС и имеющих сопутствующее поражение печени невирусного генеза. В исследование было включено 58 пациентов (36 мужчин, 22 женщины) с нарушенной функцией печени на фоне длительного (более 5-ти лет) течения ИБС. Всем пациентам определяли стадию фиброза печени, концентрацию метопролола и уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови.

Оценка стадии фиброза печени

Для установления степени поражения печени использовали фибросканирование и полигепатографию. Фибросканирование выполнялось на аппарате Fibroscan фирмы Echosens (Франция). Определяемый в ходе обследования коэффициент эластичности соотносился с данными шкалы степени фиброза METAVIR. Полигепатография основана на определении импеданса органа или области тела. Исследование проводили на аппарате «Валента» с полигепатографическим модулем фирмы «НЕО» (Россия).

Хроматографическое исследование

Определение концентрации метопролола в плазме крови определяли методом высокоэффективной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. ВЭЖХ-МС/МС Agilent 1200, масс-детектор Agilent 6900. Для сбора данных и построения калибровочной кривой было применено ПО MassHunter. Стандартные растворы: водный стоковый растворы 1 мг/мл, рабочий раствор 10 мкг/мл. Плазменные калибровочные стандарты: 3, 10, 30, 100, 300, 1000 нг/мл готовились в плазме в день построения кривой. Растворы контроля качества готовились непосредственно перед анализом в диапазоне $\pm 50\%$ от ожидаемой концентрации.

Оценка иммунологического статуса

Для определения клеточных иммунограмм у пациентов с разными стадиями фиброза печени венозную кровь исследовали с наложением градиента Ficoll-Paque (Pharmacia, Швеция) (1,077 г/см³), с помощью автоматического счётчика клеток (Countess Automated CellCounter, Invitrogen, USA). Регистрацию результатов проводили с использованием программы GuavaExpressPlus (GuavaTechnologies, USA). При оценке полученных данных были использованы методы статистического описания и проверки статистических гипотез [1]. Для каждой выборки вычисляли средневыворочные характеристики: среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение и ошибку среднего или медиану, 1-й и 3-й квартили. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты были распределены на группы в зависимости от степени фиброза (табл. 1).

Все пациенты длительно получали метопролола тартрат. Из них: на стадии фиброза 0–1–9 человек получали по 12,5 мг 2 раза в день и 5 человек — по 25 мг 2 раза в день; на 2 стадии все пациенты принимали метопролол по 25 мг 2 раза в день; на 3 стадии — 8 человек получали по 12,5 мг 2 раза в сутки и 4 пациента 12,5 мг утром и 25 мг вечером; на 4 стадии у всех больных режим дози-

рования — по 25 мг однократно. Каждому пациенту доза метопролола титровалась индивидуально в зависимости от гемодинамических показателей (артериальное давление, пульс, частота сердечных сокращений).

У всех пациентов на момент проведения исследования отмечалось стабильное состояние, которое характеризовалось отсутствием ангинозных приступов и стабильной гемодинамикой, отсутствовали изменения биохимических показателей, характеризующих состояние печени.

Пациентам осуществляли забор крови с целью определения концентрации метопролола перед приёмом разовой дозы (1), через 2 ч (2), 8 ч (3) и 12 (4) ч после приёма разовой дозы (табл. 2). Для получения истинных результатов концентрации метопролола в день забора крови пациенты пропускали приём последующей дозы.

По полученным данным определяется корреляция концентрации метопролола и зависимости от стадии фиброза у больных ИБС. Средняя терапевтическая концентрация метопролола в крови составляет 25–50 нг/мл. Титрование дозы метопролола, как правило, осуществляется по клиническим признакам. Однако при наличии фиброза печени концентрация препарата существенно изменяется. Согласно данным, полученным в ходе нашего исследования, даже при наличии 1-й стадии фиброза концентрация метопролола не достигает нижней границы терапевтической концентрации препарата, что, соответственно, снижает полную блокаду β -адренорецепторов (табл. 2). При 4-й стадии фиброза печени концентрация метопролола достигает нижней границы нормы только через 12 ч после приёма разовой дозы. Соответственно, стабилизация фармакологического действия метопролола при сопутствующем поражении печени достигается гораздо позже. Учитывая, что при ИБС органы желудочно-кишечного тракта функционируют в условиях гипоксии, обусловленной

нарушением микроциркуляции, в том числе и паренхиматозных органов, микросомальное окисление липофильных препаратов пролонгируется по времени, что может привести к изменению фармакокинетических свойств лекарственного препарата. На этом фоне не достигается полной и ожидаемой блокады адренергической системы.

Состояние иммунной системы

Бета-селективные адреноблокаторы обладают противовоспалительной активностью. Мы исследовали противовоспалительную активность β -блокаторов в зависимости от фиброза печени. Согласно нашим данным, абсолютное и относительное содержание CD3+CD8+-лимфоцитов у пациентов с поражением печени на 0–1–3–4 стадиях фиброза печени было значительно выше соответствующих показателей здоровых доноров-добровольцев (табл. 3). Возможно, что одна из причин неэффективности иммунитета связана с усилением иммуносупрессорной активности CD8+ Т-клеток [3, 23]. В пользу этого предположения говорит и выявленное в ходе настоящего исследования значительное увеличение содержания CD8+-лимфоцитов в крови обследованных пациентов.

По данным литературы, при токсическом фиброзе как CD4+, и так и CD8+ Т-лимфоциты обнаруживаются в воспалительных печёночных инфильтратах. В роли антигенов-мишеней, по-видимому, могут выступать продукты взаимодействия метаболитов этанола и клеточных структур. Это предположение находит косвенное подтверждение в корреляции количества ацетальдегид-белковых комплексов в биоптатах печени, с параметрами активности заболевания [5, 7].

Общепринято мнение о том, что изменение соотношения Т-хелперов/индукторов (CD4) и Т-супрессоров/киллеров (CD8) может быть причиной снижения эффективности функционирования иммунитета, находит подтверждение и в наших данных, указывающих на достоверное снижение количества CD4+- и увеличение числа CD8+-лимфоцитов в крови практически всех обследованных пациентов. Оценка этого соотношения может, по-видимому, иметь существенное прогностическое значение. В норме иммунорегуляторный индекс должен превышать 1,5 у.е. [2]. При токсическом гепатите также наблюдалось снижение иммунорегуляторного индекса. Возможно, это связано с увеличением антиген-

Таблица 1. Распределение больных ИБС по стадиям фиброза печени

Критерии	Показатели			
Стадия фиброза по METAVIR	0–1	2	3	4
Количество пациентов	n = 14	n = 17	n = 12	n = 10
Возраст (М ± m)	48 ± 8,7	42 ± 7,0	49 ± 22,1	44 ± 7,0
Мужчины/женщины	10/4	12/5	8/4	6/4

Таблица 2. Концентрация метопролола в плазме крови в зависимости стадии фиброза (М ± m)

Точки	Концентрация метопролола (нг/мл)				
	0–1	2	3	4	AUC
1	29 ± 2,044	33,97 ± 1,047	49 ± 0,97	20,04 ± 0,49	315 ± 0,11
2	30,25 ± 2,01	25 ± 1,4	39,87 ± 1,02	40,87 ± 1,09	342 ± 1,09
3	34,58 ± 1,09	34 ± 0,08	24,26 ± 1,07	40 ± 1,087	489 ± 1,19
4	33,99 ± 1,04	29,45 ± 1,1	40,97 ± 1,08	49,55 ± 1,21	692 ± 1,12

Примечание. AUC — площадь под кривой при определении биодоступности препарата.

ной нагрузки на иммунную систему, обусловленной нарушением барьерной функции печени и возрастанием нагрузки ксенобиотиков.

Для понимания механизма воздействия лекарственных препаратов на печень особый интерес представляло исследование содержания в крови CD4+ и CD25+ Т-клеток. Молекула CD25+ представляет собой альфа-цепь рецептора к IL-2. Субпопуляция CD4+CD25+ Т-лимфоцитов состоит состоящей из двух типов клеток: лимфоциты с высокой экспрессией антигена CD25+ (собственно регуляторные Т-клетки — CD25high) и клетки с низкой экспрессией CD25+, так называемые недавно активированные Т-клетки (CD25dim). Согласно современным представлениям, регуляторные Т-клетки играют ключевую роль в сдерживании развития аутоиммунных заболеваний и иммунных реакций, вызванных экзогенными антигенами [5, 6, 14, 13, 18]. В ходе проведенного исследования, абсолютное и относительное содержание этих клеток у пациентов на 4-й стадии фиброза было значительно выше соответствующих показателей здоровых доноров (табл. 3). Повышение числа CD4+CD25+ Т-клеток может происходить при воспалительных процессах любой этиологии (инфекционных, аутоиммунных и др.). Один из механизмов, за счёт которого CD4+CD25+ реализуют свой супрессорный потенциал, связан с действием внутриклеточных перфоринов и гранзимов [11, 15, 21]. Эти медиаторы могут оказывать прямой цитотоксический эффект на эффекторные CD8+ и хелперные CD4+ Т-лимфоциты [21].

Выявленное нами повышение содержания в крови CD4+CD25+ Т-клеток на финальных стадиях фиброза, вероятно, связано с универсальной реакцией им-

мунной системы, направленной на предотвращение избыточного системного воспаления. ИЛ-10 и ТРФβ1 сами по себе способствуют развитию соединительной ткани и могут играть важную роль в запуске процессов, приводящих к фиброзу печени. Таким образом, фиброз может быть платой за предотвращение острых иммунопатологических процессов [10, 12, 19]. В целом результаты нашего исследования согласуются с данными литературы о важной роли CD4+CD25+ лимфоцитов в регуляции хронических воспалительных процессов [9, 8, 17, 20, 22].

Важная роль в защите организма от внутриклеточных патогенов отводится механизмам неспецифической резистентности, представленной в основном системой интерферонов и CD56+ и CD16+ NK (natural killer) клетками. У пациентов с ИБС независимо от стадии фиброза печени также регистрировалось достоверное увеличение относительного содержания CD16+ и CD56+-клеток (табл. 3). Повышенная активность НК-клеток может способствовать иммунологическому воздействию на печень и, как следствие, развитию фиброза [4, 13, 10, 22].

Проведённое нами исследование содержания в крови В-клеток (CD19+ и CD22+) у больных токсическим гепатитом на 0–1–2 стадиях не выявило достоверных изменений по сравнению с контролем. В то же время на 3–4 стадиях фиброза, независимо от этиологии заболевания, содержание в крови CD19+ и CD22+-клеток увеличивалось по сравнению с контрольным уровнем (табл. 3). Возможно, рост содержания В-клеток (CD19+ и CD22+) у данных категорий пациентов обусловлен постоянной антигенной стимуляцией, которая сопровождается активным фиброгенезом.

Таблица 3. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных на стадии фиброза ($M \pm m$)

Регистрируемый показатель		Характеристика обследованных				
		Здоровые доноры	Пациенты с ИБС (с разными стадиями фиброза печени)			
			0–1 стадии	2 стадия	3 стадия	4 стадия
Общее количество лейкоцитов	109/л	6,19 ± 0,18	5,83 ± 0,67	5,96 ± 0,35	7,29 ± 0,16	6,55 ± 0,35
Содержание лимфоцитов	109/л	2,72 ± 0,03	2,79 ± 0,04	2,64 ± 0,02	3,39 ± 0,12	2,74 ± 0,22
	%	43,97 ± 0,85	47,86 ± 2,56	44,23 ± 2,41	46,46 ± 3,35	41,77 ± 5,67
CD3+	109/л	1,86 ± 0,32	1,46 ± 0,01*	1,33 ± 0,001*	1,82 ± 0,04	1,14 ± 0,01*
	%	63,22 ± 1,87	52,31 ± 4,01*	49,08 ± 2,90*	53,08 ± 5,46*	50,99 ± 5,96*
CD4+	109/л	0,76 ± 0,14	0,65 ± 0,01	0,55 ± 0,02*	0,51 ± 0,03*	0,51 ± 0,001*
	%	42,45 ± 3,11	23,38 ± 1,98*	20,73 ± 4,01*	21,01 ± 2,14*	18,78 ± 3,41*
CD8+	109/л	0,65 ± 0,01	0,91 ± 0,01*	0,88 ± 0,01*	1,1 ± 0,02*	0,94 ± 0,01*
	%	23,93 ± 1,26	32,71 ± 3,47*	33,35 ± 1,89*	32,31 ± 2,22*	34,22 ± 3,28*
Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+)		1,77 ± 0,15	0,71 ± 0,02*	0,63 ± 0,01*	0,65 ± 0,01*	0,54 ± 0,01*
CD19+	109/л	0,43 ± 0,05	0,41 ± 0,02	0,44 ± 0,03	0,92 ± 0,01*	0,69 ± 0,01*
	%	15,72 ± 0,77	14,73 ± 1,98	16,72 ± 1,32	27,22 ± 2,10*	25 ± 2,33*
CD16+	109/л	0,47 ± 0,11	0,47 ± 0,01	0,62 ± 0,02	1,1 ± 0,01*	0,74 ± 0,01*
	%	13,23 ± 1,59	16,84 ± 1,06	23,34 ± 2,72*	32,35 ± 1,33*	27,12 ± 2,44*
CD56+	109/л	0,14 ± 0,03	0,42 ± 0,02*	0,48 ± 0,03*	0,44 ± 0,01*	0,53 ± 0,01*
	%	9,00 ± 0,71	15,01 ± 0,54*	18,11 ± 2,82*	13,00 ± 0,39*	19,21 ± 3,49*
CD4+CD25+	109/л	0,09 ± 0,001	0,14 ± 0,001	0,13 ± 0,001	0,57 ± 0,002*	0,58 ± 0,001*
	%	3,45 ± 0,02	5,18 ± 0,49	4,81 ± 0,34	16,91 ± 2,38*	21,22 ± 3,98*

* — $p < 0,05$ в сравнении со значениями здоровых доноров.

Таким образом, согласно представленным данным, процесс фиброгенеза печени ассоциируется с иммунологическими изменениями, которые в наибольшей степени затрагивают клеточный иммунитет и систему неспецифической резистентности. В меньшей степени эти изменения затрагивают В-клеточное звено.

Определённый вклад в повреждение печени вносят иммунные комплексы, способные потенцировать воспаление и связанные с ним цитотоксические явления. При хронической ИБС печень функционирует в состоянии гипоксии. Привлечённые в очаг воспаления нейтрофилы способны оказывать прямое цитотоксическое действие на печёночные клетки. Массовая гибель гепатоцитов запускает фиброгенез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из представленных данных, начальные стадии фиброза (0–1–2) характеризуются умеренным снижением функциональной активности Т-лимфоцитов. Такое снижение создаёт благоприятные предпосылки для хронизации патологического процесса. Фармакокинетические характеристики метопролола клинически значимо не изменяются, что подтверждается достаточным терапевтическим контролем над фармакологическим действием метопролола. Поздние стадии фиброза характеризуются ещё более выраженным снижением эффекторных Т-клеточных функций и усилением активности клеток, обладающих супрессорным потенциалом (CD4+CD25+), а также В-лимфоцитов и NK-клеток (CD56+CD16+). Последние принимают участие в повреждении печени. При этом замедляется метаболизм метопролола и его концентрация постепенно нарастает, что впоследствии может привести к выраженным фармакологическим эффектам метопролола и более значимой блокаде β-рецепторов. Таким образом, пациентам с сочетанной патологией — ИБС + заболевания печени — требуется более тщательный подбор и коррекция дозы метопролола в зависимости от данных мониторинга клинической картины, блокады β-рецепторов, чем пациентам в общей популяции.

Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (Соглашения № 14.А18.21.0206 и №14.А18.21.0174).

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Ⓐ

Список литературы

1. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1980.
2. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // Клини. лаб. диагностика. 2002. № 6. С. 15–18.
3. Семёнов Б.Ф. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. М.: Медицина, 1982.
4. Семёнов Б.Ф. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. М.: Медицина, 1982.
5. Цыган В.Н., Шабанов П.Д., Востриков В.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое изучение эффективности БАД «Трамелан» в качестве иммуномодулятора и антиастенического средства в постдетоксикационном периоде у больных с синдромом зависимости от алкоголя. СПб., 2005.
6. Череев А.Н. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клини. лаб. диагностика. 1999. № 6. С. 25–32.
7. Хозинский В.В., Семёнов Б.Ф. Иммунологические механизмы предупреждения персистенции вируса клещевого энцефалита у мышей // Вopr. вирусол. 1983. № 5. С. 585–590.
8. Цейликман В.Э., Хасанова В.В., Попова А.С., Крупицкая Л.И., Шевлюкова Т.П., Цейликман О.Б. Роль оксидантного стресса в прогнозировании развития дисиндромов у новорождённых // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4.
9. Cabrera R., Tu Z., Xu Y. et al. An immunomodulatory role for CD4(+) CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection // Hepatology. 2004. Vol. 40, № 5. P. 1062–71.
10. Corado J., Toro F., Rivera H., Bianco N.E. et al. Impairment of natural killer (NK) cytotoxic activity in hepatitis C virus (HCV) infection // Clin. Exp. Immunol. 1997. Vol. 109, № 3. P. 451–457.
11. Chen J. et al. Mechanism of the antihypertensive effect of stevioside // J. Pharmacology. 2003. Vol. 67, № 1. P. 14–20.
12. Dieckmann D., Bruett C.H., Ploettner H. et al. Human CD4+CD25+ regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells // J. Exp. Med. 2002. Vol. 196, № 2. P. 247–253.
13. Holt A.P., Haughton E.L., Lalor P.F., Filer A., Buckley C.D. Liver myofibroblasts regulate infiltration and positioning of lymphocytes in human liver // Gastroenterology. 2009. № 136. P. 705–714.
14. Graca L., Cobbold S.P., Waldmann H. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts // J. Exp. Med. 2002. Vol. 195, № 12. P. 1641–1646.
15. Grossman W.J., Verbsky J.W., Barchet W. et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death // Immunity. 2004. Vol. 21, № 4. P. 589–601.
16. Kanto T., Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity // Intern. Med. 2006. Vol. 45, № 4. P. 183–191.
17. Kanto T., Inoue M., Miyazaki M. et al. Impaired function of dendritic cells circulating in patients infected with hepatitis C virus who have persistently normal alanine aminotransferase levels // Intervirology. 2006. Vol. 49, №1–2. P. 58–63.
18. Karim M., Bushell A.R., Wood K.J. Regulatory T-cells in transplantation // Current Opinion in immunology. 2002. Vol. 14, № 5. P. 584–591.
19. Lechner M., Wieland B. et al. Genetic and biochemical analyses of the biosynthesis // J. Bacteriology. 1994. Vol. 24. P. 7719–7726.
20. Masubuchi Y., Horie T. Plasma retinol binding protein for monitoring the acetaminophen-induced hepatotoxicity // J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2004. Vol. 17, № 6. P. 540–545.
21. Thompson C.B., Allison J.P. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator // Immunity. 1997. Vol. 7, № 4. P. 445–450.
22. Shields P.L., Morland C.M. et al. Chemokine and chemokine receptor interactions provide a mechanism for selective T cell recruitment to specific liver compartments within hepatitis C-infected liver // J. Immunology. 1999. Vol. 163. P. 6236–6243.
23. Regardh C.-G., Johnsson G. Clinical Pharmacokinetics of metoprolol // J. Clinical Pharmacokinetics. 1980. Vol. 5, № 6. P. 485–592.