

Медиаторы межклеточных взаимодействий и гистологические проявления хронической вирусной патологии печени

П. В. Корой, А. В. Ягода, Г. И. Гилязова, И. С. Мухорамова

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

Mediators of intercellular interactions and histological signs of chronic viral liver disease

P. V. Koroy, A. V. Yagoda, G. I. Gilyazova, I. S. Mukhoramova

State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university» Ministry of Healthcare of Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

Цель исследования. Установление взаимосвязи медиаторов межклеточных взаимодействий с гистологическими изменениями при хронической вирусной патологии печени.

Материал и методы. У 101 больного хроническими вирусными заболеваниями печени изучено содержание в крови молекул суперсемейства иммуноглобулинов и селектинов. Показатели ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, L-селектина и P-селектина, определяемые методом иммуноферментного анализа, сопоставлялись со значениями индексов гистологической активности по Knodell и фиброза по Desmet, а также с величинами стеатоза печени, оцениваемого по E. M. Brunt.

Результаты. При хроническом вирусном гепатите отмечалось увеличение в крови содержания ICAM-1 и селектинов, тогда как у пациентов с циррозом печени регистрировалось повышение значений всех адгезинов. Концентрация ICAM-1, VCAM-1, E-, L- и P-селектина при хронических вирусных заболеваниях печени увеличивалась с ростом выраженности воспаления и тяжести печеночного фибро-

Aim of investigation. To establish interrelation of intercellular interaction mediators with histological changes at chronic viral liver disease.

Material and methods. Blood contents of immunoglobulins superfamily and selectin molecules was investigated in 101 patients with chronic viral liver diseases. Scores of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and the P-selectin were determined by enzyme-linked immunoassay method and were compared to values of Knodell histological activity index and Desmet fibrosis score as well as to E. M. Brunt hepatic steatosis levels.

Results. At chronic viral hepatitis ICAM-1 and selectins blood contents increase whereas in patients with liver cirrhosis elevation of all adhesin levels was marked. Concentration of ICAM-1, VCAM-1, E-, L- and P-selectin at chronic viral liver diseases was increased along with increase of severity of inflammation and severity of hepatic fibrosis and had positive correlation with *histological activity indexes* (HAI) and liver fibrosis. Positive correlation of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin with degree of liver steatosis was found. Level of immunoglobulin superfamily and selectin molecules were

Ягода Александр Валентинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский ГМУ». Контактная информация: alexander.yagoda@gmail.com; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, ГБОУ ВПО «Ставропольский ГМУ»

Yagoda Alexander V — MD, PhD, professor, head of the chair of hospital course of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university». Contact information: alexander.yagoda@gmail.com; 355017, Stavropol, Mira street, 310, State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university».

Корой Павел Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский ГМУ». Контактная информация: paule75@yandex.ru; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, ГБОУ ВПО «Ставропольский ГМУ»

Koroy Pavel V — MD, PhD, professor, chair of hospital course of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university». Contact information: paule75@yandex.ru; 355017, Stavropol, Mira street, 310, State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university».

за и имела позитивную корреляцию с *индексами гистологической активности* (ИГА) и фиброза печени. Установлена прямая связь ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина со степенью печеночного стеатоза. Определены значения молекул суперсемейства иммуноглобулинов и селектинов, которые характеризовались достаточной точностью в обнаружении ИГА более 8 баллов и выявлении умеренного/тяжелого фиброза.

Выводы. Ассоциация морфологических проявлений с медиаторами межклеточных взаимодействий свидетельствует о их важной роли в формировании и прогрессировании хронической вирусной патологии печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз печени, гистологическая активность, фиброз, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов, селектины.

Воспалительный процесс в печени, связанный с хронической вирусной инфекцией, сопровождается избыточной продукцией молекул внеклеточного матрикса, снижением экспрессии тканевых металлопротеиназ и повышением синтеза их ингибиторов, что приводит к прогрессированию печеночного фиброза и формированию цирроза, а также к нарушению взаимосвязи между метаболизмом гепатоцитов и состоянием сосудистого русла печени [7, 21].

В формировании воспалительных и иммунных реакций определяющую роль играет взаимодействие лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия, согласованность которого обусловлена в том числе функционированием молекул адгезии. Селектины ответственны за роллинг лейкоцитов по поверхности активированных эндотелиоцитов, пролонгирование контакта с сосудистой стенкой и увеличение влияния хемокинов на клетки. Активация и миграция остановленных лейкоцитов невозможны без образования прочных связей между ними и клетками эндотелия при участии интегринов и молекул суперсемейства иммуноглобулинов [25].

Взаимодействие лейкоцитов и синусоидальных клеток вовлечено в патогенез печеночного повреждения, а медиаторы межклеточных взаимодействий играют в этих реакциях ключевую роль. Так, в модели эндотоксин-индуцированного повреждения печени увеличение экспрессии *молекулы межклеточной адгезии 1-го типа* (ICAM-1) и *молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа* (VCAM-1) на синусоидальных клетках усиливало нейтрофильную инфильтрацию синусоидов, тогда как конканавалин-индуцированный гепатит на фоне дефицита ICAM-1 или L-селектина, наоборот, характеризовался минимальной выраженностью некрозов печени, низкой активностью aminotransferаз и падением экспрессии *мРНК фактора некроза опухоли α* (ФНО- α) [8].

characterized by sufficient accuracy in detection of HAI over 8 points and detection of moderate/severe degree of fibrosis.

Conclusions. Association of morphological signs with mediators of intercellular interactions indicates their important role in development and progression of chronic viral liver disease.

Key words: chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, histological activity, fibrosis, molecules of immunoglobulin superfamily, selectins.

При умеренных и тяжелых морфологических проявлениях *хронического вирусного гепатита* (ХВГ) определялись сравнительно более высокие плазменные и тканевые значения ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина и Р-селектина, позитивно коррелирующие со степенью гистологической активности [4–6, 23, 24]. Прогрессирование фиброза печени на фоне вирусной инфекции сопровождалось ростом концентрации вышеуказанных молекул адгезии в крови и наличием прямой взаимосвязи со стадией гепатита [2, 5, 6]. Существует противоположная точка зрения — об отсутствии у больных ХВГ взаимосвязи сыровоточных уровней VCAM-1 [4, 9], тромбоцитарной экспрессии и плазменной концентрации Р-селектина [17] с тяжестью воспаления и выраженностью фиброза.

Таким образом, селектины и суперсемейство иммуноглобулинов могут быть вовлечены в процесс формирования воспалительного ответа и фиброза печени. Однако сопряженность молекул адгезии с гистологической активностью и стадией заболевания не уточнена, не оценена возможность их использования в качестве неинвазивных маркеров морфологической активности и печеночного фиброза.

Цель исследования состояла в установлении взаимосвязи медиаторов межклеточных взаимодействий с гистологическими изменениями в печени при хронической вирусной патологии.

Материал и методы исследования

Обследованы 80 больных хроническим вирусным гепатитом и 21 пациент с циррозом печени преимущественно С-вирусной этиологии в возрасте от 18 до 56 лет (62 мужчины, 39 женщин). Контрольную группу составили 54 практически здоровых человека от 22 до 55 лет. *Индекс*

гистологической активности (ИГА) по Knodell у больных хроническим гепатитом был равен $7,20 \pm 0,41$ балла, индекс фиброза по Desmet — $1,59 \pm 0,10$ балла. В группе цирроза печени эти показатели составили $9,81 \pm 0,65$ и $3,76 \pm 0,09$ балла соответственно. Стеатоз печени, оцениваемый по E. M. Brunt, был обнаружен у 63,4% пациентов; жировая инфильтрация печени чаще была минимальной степени (у 64,0% больных).

Сывороточное содержание ICAM-1 и VCAM-1 и плазменные уровни селектинов E, P и L исследовали методом ИФА с помощью наборов «Bender MedSystems GmbH» (Австрия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Результаты были статистически обработаны. Количественные признаки, характеризующиеся ненормальным распределением, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q1–Q3). Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали критерии Крускала–Уоллиса с вычислением критерия множественных сравнений Данна. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали также однофакторный дисперсионный анализ (критерий Ньюмена–Кейлса). Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s). Для оценки предикторной роли признака вычисляли *отношение шансов* (ОШ) с определением 95% доверительного интервала. Диагностическую значимость признаков характеризовали чувствительностью (Se), специфичностью (Sp), положительной (PPV) и отрицательной предсказательной ценностью (NPV), точностью (Ac), которые выражали в процентах. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом университета.

Результаты исследования и их обсуждение

При хронической вирусной патологии печени установлено увеличение содержания в крови большинства изучаемых показателей (за исключением сывороточной концентрации VCAM-1 — нормальной при хроническом гепатите) с достоверно более высокими значениями молекул суперсемейства иммуноглобулинов, а также E- и P-селектинов в случаях цирроза печени.

Уровни ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов возрастали, а показатели L-селектина, наоборот, снижались при увеличении жировой инфильтрации печени и достигали крайних значений в случаях стеатоза 2-й степени, достоверно отличаясь при этом от соответствующих величин у пациентов с минимальным стеатозом или его отсутствием. Выявлена положительная корреляция между ICAM-1, VCAM-1 и E-селектином, с одной стороны, и степенью печеночного стеатоза, с другой ($r_s=0,68$; $r_s=0,36$; $r_s=0,31$; $p < 0,05$).

При умеренной и высокой гистологической активности хронического гепатита концентрации молекул суперсемейства иммуноглобулинов и селектинов в крови характеризовались как повышенные будучи выше соответствующих показателей у пациентов с минимальной морфологической активностью процесса. У больных, имеющих ИГА ≤ 8 баллов, также отмечалось увеличение медиаторов межклеточных взаимодействий, исключая нормальные сывороточные уровни VCAM-1 (табл. 1). Корреляция ICAM-1, E-, L- и P-селектинов с выраженностью воспалительных изменений в печени носила положительный характер ($r_s=0,48$; $r_s=0,33$; $r_s=0,39$; $r_s=0,24$; $p < 0,05$).

Показатели ICAM-1, превышающие 462,0 нг/мл — ОШ 6,2 (1,8–21,9), VCAM-1 более 1900 нг/мл — ОШ 7,5 (1,9–29,9), E-селектина выше 90 нг/мл — ОШ 11,5 (3,1–42,4), L-селектина более 5,52 мкг/мл — ОШ 39,7 (5,1–308,7) и значения P-селектина не ниже 33 нг/мл — ОШ 82,1

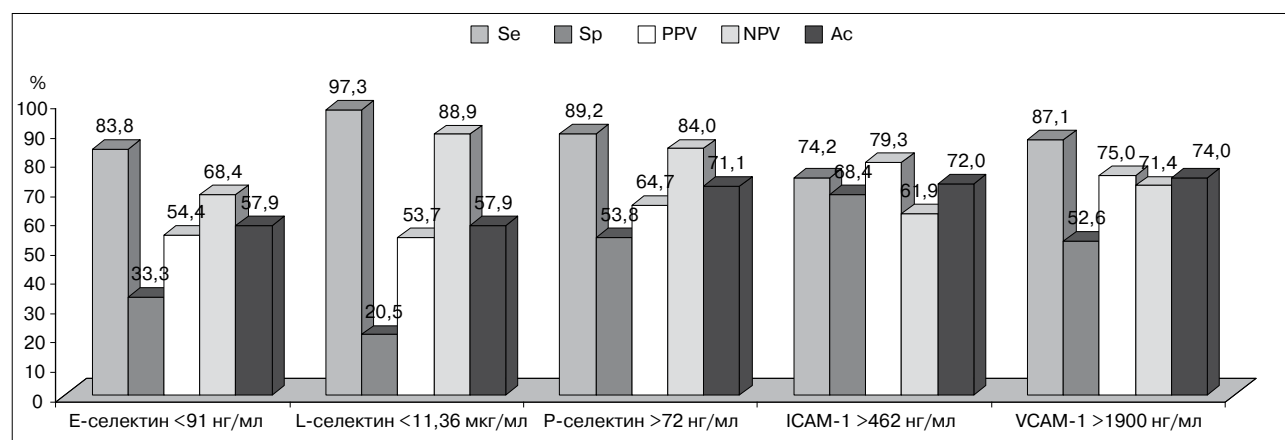


Рис. 1. Диагностическая значимость молекул адгезии в идентификации индекса гистологической активности более 8 баллов у больных хроническими вирусными заболеваниями печени

Таблица 1

Сопряженность молекул адгезии с выраженностью воспалительного компонента при хронических вирусных заболеваниях печени

Изучаемые показатели	Группы обследованных		
	Здоровые	Больные	
		ИГА ≤8 баллов	ИГА >8 баллов
ICAM-1, нг/мл	<i>n</i> =16 257,5 (150–338)	<i>n</i> =19 360 (299–421)*	<i>n</i> =31 626 (421–790)*/**
VCAM-1, нг/мл	<i>n</i> =16 2500 (1625–3425)	<i>n</i> =19 1850 (1100–3700)	<i>n</i> =31 3700 (2148–5600)*/**
Е-селектин, нг/мл	<i>n</i> =54 38,76±1,74	<i>n</i> =54 68,78±2,67*	<i>n</i> =47 84,53±5,57*/**
Л-селектин, мкг/мл	<i>n</i> =54 4,41±0,19	<i>n</i> =54 6,28±0,31*	<i>n</i> =47 9,69±0,56*/**
Р-селектин, нг/мл	<i>n</i> =54 39,39±1,52	<i>n</i> =54 63,56±6,90*	<i>n</i> =47 95,77±7,66*/**

p*<0,05 по сравнению со здоровыми; *p*<0,05 по сравнению с ИГА ≤8 баллов.

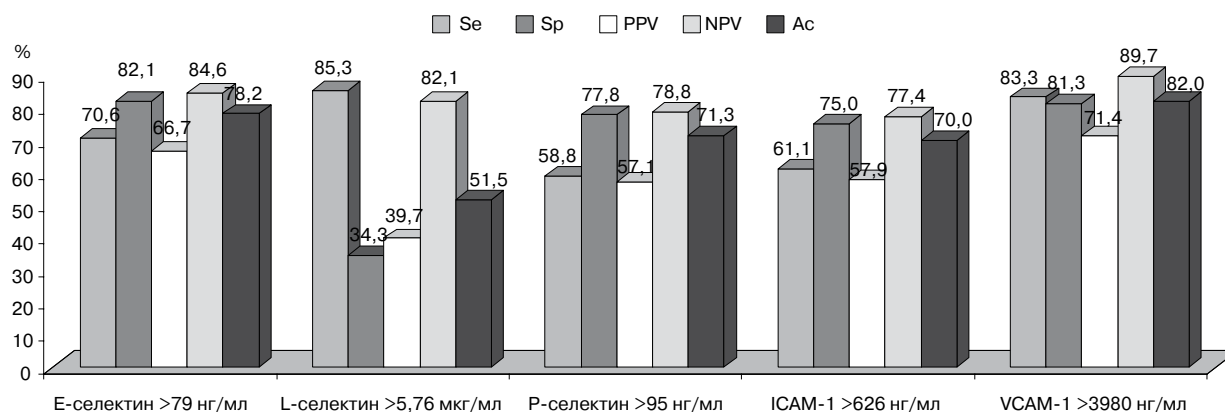


Рис. 2. Диагностическая значимость молекул адгезии в идентификации тяжелого фиброза/цирроза у больных хроническими вирусными заболеваниями печени

(4,8–1400,4) были сопряжены с высокой вероятностью констатации ИГА, превышающего 8 баллов, и характеризовались умеренной точностью в его выявлении (рис. 1).

Содержание всех адгезинов в крови, увеличиваясь с ростом фиброгических изменений в печени, достигало максимальных величин при индексе фиброза 3–4 балла. При этом уровне фиброза сывороточное содержание VCAM-1, плазменные концентрации Е- и Р-селектинов были достоверно выше, чем у больных ХВГ с индексом Десмета 0–1 и 2 балла. Величины Л-селектина при тяжелом фиброзе/циррозе также отличались от соответствующих показателей у больных ХВГ с фиброзом 0–1 балл. В случаях отсутствия/минимального или умеренного фиброза печени значения ICAM-1 и селектинов в крови были повышенными, а VCAM-1 — нормальными (табл. 2). Выявлены положительные корреляции ICAM-1, VCAM-1, Е-, Л- и Р-селектина с индексом фиброза ($r_s=0,33$; $r_s=0,60$; $r_s=0,37$; $r_s=0,21$; $r_s=0,24$; $p<0,05$).

Больные с показателями ICAM-1, превышающими 626,0 нг/мл — ОШ 4,7 (1,4–16,3), VCAM-1 более 3980 нг/мл — ОШ 21,7 (4,7–99,5), Е-селектина выше 79 нг/мл — ОШ 11,0 (4,2–28,9) и Р-селектина не ниже 95 нг/мл — ОШ 5,0 (2,0–12,1) имели высокий риск попадания в группу тяжелого фиброза/цирроза. Значения VCAM-1 более 3980 нг/мл характеризовались высокой диагностической точностью в идентификации фиброза III–IV стадии, тогда как предсказательная точность показателей ICAM-1, Е- и Р-селектинов была в этом случае несколько ниже (рис. 2).

Таким образом, установлена взаимосвязь молекул адгезии с гистологическими изменениями при хронической вирусной патологии печени. Результаты вполне ожидаемы с учетом их роли в процессах печеночного воспаления, регенерации и фиброза [4, 8, 19].

Воспалительный процесс представляет собой каскад взаимодействий между иммунными и сосудистыми клетками, который зависит от функционирования эндотелиоцитов, создающих барьер

Таблица 2

Взаимосвязь молекул адгезии с печеночным фиброзом при хронической вирусной патологии печени

Изучаемые показатели	Группы обследованных			
	Здоровые	Больные		
		F 0–I стадия	F II стадия	F III–IV стадия
ICAM-1, нг/мл	$n=16$ 257,5 (150–338)	$n=15$ 421 (362–500)*	$n=17$ 462 (327,5–601,5)*	$n=18$ 655 (355–950)*
VCAM-1, нг/мл	$n=16$ 2500 (1625–3425)	$n=15$ 2050 (950–2500)	$n=17$ 2550 (1700–3100)	$n=18$ 5825 (4500–11250)*/**/***
Е-селектин, нг/мл	$n=54$ 38,76±1,74	$n=37$ 63,65±2,97*	$n=30$ 69,53±4,72*	$n=34$ 95,47±6,19*/**/***
L-селектин, мкг/мл	$n=54$ 4,41±0,19	$n=37$ 6,74±0,40*	$n=30$ 8,03±0,60*	$n=34$ 8,95±0,75*/**
P-селектин, нг/мл	$n=54$ 39,39±1,52	$n=37$ 71,92±9,39*	$n=30$ 62,50±7,95*	$n=34$ 99,91±9,06*/**/***

* $p<0,05$ по сравнению со здоровыми; ** $p<0,05$ по сравнению с F 0–I; *** $p<0,05$ по сравнению с F II.

между кровью и тканями, «очищающих» синусоиды от провоспалительных субстанций и продуцирующих модуляторы иммунновоспалительных реакций. Помимо вовлеченности в гомеостатические механизмы эндотелий участвует в формировании адекватного иммунного ответа. Появление Е-селектина на поверхности активированных клеток в ходе воспалительной реакции обеспечивает их кооперацию с лейкоцитами. Наличие генетических дефектов Е-селектина или его блокирование моноклональными антителами на фоне конканавалин-индуцированного гепатита нарушает адгезию лимфоцитов к печеночным венам и синусоидам и способствует уменьшению лейкоцитарной инфильтрации, препятствуя повреждению печеночной ткани [16].

Повышенная экспрессия Р-селектина на активированных тромбоцитах обеспечивает адгезию лейкоцитов, приводя к реципрокной клеточной активации, что облегчает взаимодействие с сосудистой стенкой и процессы миграции [3, 18, 26]. Формирование реперфузионной и эндотоксин-опосредованной миграции лейкоцитов и повреждение печени во многом определялись эффектами медиатора [11]. Дефицит Р-селектина или блокада его рецепторов снижали адгезию лейкоцитов к синусоидам, уменьшали апоптоз и активность печеночных ферментов, улучшали синусоидальную перфузию в случаях липополисахарид- и конканавалин-индуцированного гепатита [10, 15, 16, 27].

Роль ICAM-1 в процессах воспалительного повреждения печени отчасти связана с ее лигандом — антигеном функции лимфоцитов 1-го типа (LFA-1). При дефиците LFA-1 у мышей с эндотоксин-индуцированным повреждением печени наблюдались снижение адгезии лейкоцитов, уменьшение апоптоза, падение активности печеночных ферментов, сочетающиеся с улучшением синусоидальной перфузии [12]. Участие

VCAM-1 в развитии воспаления подтверждается способностью при использовании моноклональных антител к медиатору ингибировать инфильтрацию печени лейкоцитами на фоне конканавалин-индуцированного гепатита. Однако, несмотря на снижение конканавалин-индуцированной цитотоксичности *in vitro* и *in vivo* при введении антител к ICAM-1/LFA-1, она не изменялась на фоне применения антител к VCAM-1 [8].

Фиброз обычно манифестирует вслед за развитием воспалительного процесса в печени. Важные для синтеза коллагена и активации металлопротеиназ взаимодействия рецепторов звездчатых клеток с белками внеклеточного матрикса регулируются молекулами адгезии. Вовлеченность VCAM-1 в фиброгенез может быть связана со стимуляцией продукции соединительнотканного ростового фактора. Кроме того, в результате эффектов медиатора активированные в пространстве Диссе эндотелиоциты способствуют формированию патологической базальной мембраны синусоидов [4]. Прослежена корреляция VCAM-1 и проколлаген-III-пропептида, являющегося маркером прогрессирования фиброза [9].

Влияние VCAM-1, ICAM-1 и Е-селектина на процессы фиброгенеза в печени может быть связано также с активирующим действием ФНО- α . В модели цирроза печени, вызванного четыреххлористым углеродом и леченного талидомидом, было показано снижение печеночной экспрессии белка и мРНК молекул адгезии, сопряженное с уменьшением экспрессии белка и мРНК ФНО- α и ядерного фактора- κ B. Эти изменения сопровождалось снижением активности фиброза печени [13, 14, 19].

Потенциальным триггером ремоделирования печеночной ткани при ХВГ является активация тромбоцитов в системе внутриспеченочных вен, так как выделяемые из α -гранул ростовые фак-

торы и тромбин стимулируют пролиферацию фибробластов и фиброз печени [7], подтверждением чему служат подъем плазменных уровней β -тромбоглобулина и снижение количества циркулирующих тромбоцитов, сопряженные с усилением морфологических изменений в печени [1]. В этом контексте Р-селектин как маркер активации тромбоцитов ассоциировался не только с тяжестью лейкоцитарной инфильтрации печеночной ткани, но и с развитием фиброза [24].

Надежная оценка показателей активности печеночного воспаления и фиброза при ХВГ является важной клинической задачей. Биопсия остается «золотым стандартом» для определения стадии фиброза печени, однако связана с возможностью потенциально угрожающих жизни осложнений, а точность гистологической оценки фиброза подвергается сомнению [20, 22].

Для совершенствования методов неинвазивной диагностики заболевания нами были определены значения ICAM-1, VCAM-1, Е-, L- и Р-селектинов, которые характеризовались достаточной диагностической точностью в обнаружении высокой гистологической активности воспалительного процесса и умеренного/тяжелого фиброза. Показатели ICAM-1 более 462,0 нг/мл, VCAM-1 выше 1900 нг/мл, Е-селектина более 90 нг/мл, L-селектина, превышающие 5,52 мкг/мл, и Р-селектина не менее 33 нг/мл были сопряжены с 6-, 8-, 12-, 40- и 82-кратным возрастанием риска обнаружения ИГА более 8 баллов. Значения ICAM-1, превышающие 626,0 нг/мл, VCAM-1

более 3980 нг/мл, Е-селектина выше 79 нг/мл и Р-селектина не менее 95 нг/мл увеличивали шанс выявления умеренного/тяжелого фиброза в 5, 22, 11 и 5 раз соответственно.

Очевидно, что определение профиля медиаторов межклеточных взаимодействий у больных с хронической вирусной патологией печени позволяет не только констатировать выраженность морфологических изменений, но и стратифицировать пациентов по группам с различной гистологической активностью воспаления печени и фибротическими изменениями, что имеет важное значение для дифференциальной диагностики, лечения и оценки прогноза.

Выводы

1. При хронической вирусной патологии печени отмечается увеличение концентрации в крови селектинов и показателей суперсемейства иммуноглобулинов, ассоциированное с морфологическими проявлениями и более выраженное в случаях цирроза печени.

2. Содержание молекул адгезии в крови при хронических вирусных заболеваниях печени увеличивается с ростом выраженности воспаления и тяжести фиброза и может быть использовано для стратификации больных с целью выделения категорий высокого риска формирования цирроза.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации № МД-934.2012.7.

Список литературы

1. Ягода А.В., Корой П.В. Функциональная активность тромбоцитов и печеночный фиброз при хронической вирусной патологии печени. Возможности неинвазивной диагностики. Экспер клин гастроэнтерол 2006; 5:73-6.
1. Yagoda A.V., Koroy P.V. Functional activity of platelets and hepatic fibrosis at chronic viral liver disease. Options of non-invasive diagnostics. Eksper klin gastroenterol 2006; 5:73-6.
2. Abdallah N., Morsi M., Hamed N., Abdel Aziz H. Evaluation of prognostic value of cell adhesion molecules in chronic hepatitis C therapy. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis 2010; 16(3):442-8.
3. Abou-Saleh H., Theoret J.F., Yacoub D., Merhi Y. Neutrophil P-selectin-glycoprotein-ligand-1 binding to platelet P-selectin enhances metalloproteinase 2 secretion and platelet-neutrophil aggregation. Thromb Haemost 2005; 94:1230-5.
4. Bruno C.M., Sciacca C., Cilio D., et al. Circulating adhesion molecules in patients with virus-related chronic diseases of the liver. World J Gastroenterol 2005; 11(29):4566-9.
5. De Castro I.F., Micheloud D., Berenguer J., et al. Hepatitis C virus infection is associated with endothelial dysfunction in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. AIDS 2010; 24(13):2059-67.
6. El-Shazly M., Yehia Aly N., El-Shimi I., et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in sera of patients with chronic hepatitis C. Bull Alexandria Faculty Med 2007; 43(4):25-31.
7. Iredale J.P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. J Clin Invest 2007; 117:539-48.
8. Kawasuji A., Hasegawa M., Horikawa M., et al. L-selectin and intercellular adhesion molecule-1 regulate the development of Concanavalin A-induced liver injury. J Leukoc Biol 2006; 79(4):696-705.
9. Kukla M., Zwirska-Korczala K., Gabriel A., et al. Soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1: role in pathogenesis and diagnosis of chronic hepatitis C and association with response to antiviral therapy. Therap Adv Gastroenterol 2009; 2(2):79-90.
10. Laschke M.W., Dold S., Menger M.D., et al. Platelet-dependent accumulation of leukocytes in sinusoids mediates hepatocellular damage in bile duct ligation-induced cholestasis. Br J Pharmacol 2008; 153:148-56.
11. Laschke M., Menger M.D., Wang Y., et al. Sepsis-associated cholestasis is critically dependent on P-selectin-dependent leukocyte recruitment in mice. Am J Physiol Gastroenterol Hepatol Physiol 2007; 292:1396-402.
12. Li X., Klintman D., Weitz-Schmidt G., et al. Lymphocyte function antigen-1 mediates leukocyte adhesion and subsequent liver damage in endotoxemic mice. Br J Pharmacol 2004; 141(4):709-16.
13. Lv P., Luo H.S., Zhou X.P., et al. Reversal effect of thalidomide on established hepatic cirrhosis in rats via inhibition of nuclear factor-kappaB/inhibitor of nuclear factor-kappaB pathway. Arch Med Res 2007; 38(1):15-27.

14. *Lv P., Luo H.S., Zhou X.P., et al.* Thalidomide prevents rat liver cirrhosis via inhibition of oxidative stress. *Pathol Res Pract* 2006; 202(11):777-88.
15. *March S., Garsia-Pagan J.C., Massaguer A., et al.* P-selectin mediates leukocyte rolling in concanavalin-A-induced hepatitis. *Liver Int* 2005; 25(5):1053-60.
16. *Massaguer A., Perez-Del-Pulgar S., Engel P., et al.* Concanavalin-A-induced liver injury is severely impaired in mice deficient in P-selectin. *J Leukoc Biol* 2002; 72(2):262-70.
17. *Panasiuk A., Prokopowicz D., Panasiuk B.* Monocyte chemotactic protein-1 and soluble adhesion molecules as possible prognostic markers of the efficacy of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2004; 10(24):3639-42.
18. *Panasiuk A., Zak J., Kasprzycka E., et al.* Blood platelet and monocyte activations and relation to stages of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(18):2754-8.
19. *Paul S.C., Lv P., Xiao Y., et al.* Thalidomide in rat liver cirrhosis: blockade of tumor necrosis factor-alpha via inhibition of degradation of an inhibitor of nuclear factor-kappaB. *Pathobiology* 2006; 73(2):82-92.
20. *Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S.* Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005; 42:22-36.
21. *Pinzani M., Rombouts K.* Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004; 36(4):231-42.
22. *Pockros P.J.* Noninvasive markers of fibrosis in chronic hepatitis patients. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(6):461-3.
23. *Rui-dan Z., Ya-yong S., Yan-hui L., et al.* Alteration of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in the liver and serum level of HBV DNA in chronic hepatitis B patients after interferon treatment. *African J Microbiol Res* 2011; 5(10):1211-4.
24. *Tacke F., Schoffski P., Trautwein C., et al.* Plasma P-selectin levels are elevated in patients with chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(4):319-25.
25. *Vestweber D.* Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol Rev* 2007; 218:178-96.
26. *Von Hundelshausen P., Weber C.* Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100:27-40.
27. *Yu Z., Otsuka H., Yamaguchi K., et al.* Roles of platelets and macrophages in the protective effects of lipopolysaccharide against concanavalin A-induced murine hepatitis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(9):1069-79.