

## Современный взгляд на тельца Мэллори

*В.С. Пауков<sup>1</sup>, Ю.А. Кириллов<sup>2</sup>, И.А. Чернов<sup>3</sup>, Е.В. Штемплевская<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия

Обзор литературы посвящен химическому составу, структуре, функции и значению в патологии телец Мэллори. Рассматриваются механизмы образования и разновидности гиалина в тельцах Мэллори, а также методики его выявления.

Тельца Мэллори (алкогольный гиалин) относят к одному из морфологических маркеров злоупотребления этанолом. Тем не менее они выявляются и при некоторых других заболеваниях. Образования, похожие на тельца Мэллори, получены в ряде экспериментов. Детальные исследования телец Мэллори показывают, что гиалин в них при разных заболеваниях и при различных воздействиях имеет неодинаковую структуру. В работе рассматриваются химический состав телец Мэллори, механизмы образования и разновидности гиалина в них, а также методики его выявления при определенных болезнях и в экспериментальных моделях.

Вместе с тем до настоящего времени нет единого взгляда на значение алкогольного гиалина в патологии и морфогенезе алкогольной болезни и других заболеваний. В обзоре литературы раскрывается понятие алкогольной болезни, имеющей стадийное течение, показаны особенности алкогольного гиалина, появляющегося в печени в стадиях пьянства и алкоголизма. Из анализа данных литературы следует, что алкогольный гиалин является аутоантигеном. В связи с этим авторы предполагают, что в ответ на его появление в органах, прежде всего в печени, развивается аутоиммунная воспалительная реакция, не поддающаяся излечению, что является одной из причин неэффективности терапии болезней, при которых наблюдаются тельца Мэллори. С этих позиций рассматривается значение телец Мэллори в патогенезе алкогольной болезни и объясняется бесперспективность лечения алкоголизма, для которого характерно наличие алкогольного гиалина.

**Ключевые слова:** тельца Мэллори, алкогольный гиалин, морфология, алкогольная болезнь.

**Для корреспонденции:** Юрий Александрович Кириллов. E-mail: youri\_kirillov@mail.ru

**Для цитирования:** Пауков В.С., Кириллов Ю.А., Чернов И.А., Штемплевская Е.В. Современный взгляд на тельца Мэллори. Клин. эксп. морфология. 2019;8(4):5–12. DOI:10.31088/SEM2019.8.4.5-12

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 09.09.2019. Получена после рецензирования 17.10.2019. Принята в печать 19.11.2019.

## A modern view on Mallory bodies

*V.S. Paukov<sup>1</sup>, Yu.A. Kirillov<sup>2</sup>, I.A. Chernov<sup>3</sup>, E.V. Shtemplevskaya<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

The paper reviews chemical composition, structure, function and importance of Mallory bodies in pathology. The mechanisms of formation and variations in hyaline of Mallory bodies, as well as the methods of its detection in certain diseases and in experimental models are considered.

Mallory bodies (alcoholic hyaline) are among the morphological markers of ethanol abuse. Nevertheless, they are detected in some other diseases. Formations similar to Mallory bodies were obtained in a number of experiments. Detailed studies of Mallory bodies show that the structure of hyaline varies in different diseases and different impacts. However, there is no single point of view now on the value of alcoholic hyaline in the pathogenesis and morphogenesis of alcohol disease and other disorders. The literature review defines the alcoholic disease with a stage course and shows the features of alcoholic hyaline that appear in the liver tissue at the stages of hard drinking and alcoholism. Analysis of literature data reveals its autoantigenic nature. In this regard, the authors

suggest that an incurable autoimmune inflammatory reaction develops in response to the appearance of alcohol hyaline in organs, especially in the liver, which is one of the reasons for the ineffectiveness of the treatment of diseases with the Mallory body formation. The importance of Mallory bodies in the pathogenesis of alcoholic disease is considered from this point of view. The futility of treatment for alcoholism featured by the presence of alcoholic hyaline is thus explained.

**Keywords:** Mallory bodies, alcoholic hyaline, morphology, alcoholic disease.

**Corresponding author:** Yuri A. Kirillov, E-mail: youri\_kirillov@mail.ru

**For citation:** Paukov T.S., Kirillov Yu.A., Chernov I.A., Shtemplevskaya E.V. A modern view of Mallory bodies. *Clin. exp. morphology*. 2019; 8(4):5–12. (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2019.8.4.5-12

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received 09.09.2019. Received in the revised form 17.10.2019. Accepted 19.11.2019.**

Образование телец Мэллори в печени связывают с хронической алкогольной интоксикацией, которая остается одной из актуальных медицинских и социальных проблем современного общества [1]. Злоупотребление алкоголем в России также весьма значительно и официально достигает 14,5 литра крепких напитков в год на душу населения [2]. По данным А.В. Немцова, в стране зарегистрировано более 2 млн человек, страдающих алкоголизмом, но реальное их число не менее около 7,5 млн человек, то есть 5% населения. Потери от алкоголизма составляют 426 тыс. человек в год. Причем эта смертность в значительной степени определяется гибелью людей в результате травм и несчастных случаев в состоянии алкогольного опьянения (более 22,1 человека на 100 000 населения), а также от заболеваний, связанных с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ), в первую очередь поражения сердечно-сосудистой системы и печени (более 13,7 человека на 100 000 населения) [3, 4].

В качестве одного из морфологических маркеров злоупотребления этанолом принято рассматривать образование алкогольного гиалина. Приоритетной в этом отношении является работа F. Mallory, который в 1911 году описал эозинофильные включения в гепатоцитах, впоследствии получившие название телец Мэллори, при алкоголизме [5].

При светооптическом исследовании телец Мэллори имеют вид гомогенных масс разной формы, которые определяются в цитоплазме гепатоцитов, обычно вблизи ядра. В динамике образования алкогольный гиалин проходит несколько «стадий зрелости» [6]. После гибели гепатоцита он может выявляться внеклеточно. При окраске основным фуксином алкогольный гиалин приобретает коричневый цвет. При окраске анилиновым синим по Мэллори его цвет изменяется в зависимости от «стадий зрелости» от розово-красного до фиолетового. При электронномикроскопическом исследовании телец Мэллори выявляются в виде фибриллярного или гранулярного материала без ограничивающей мембраны [7, 8]. Фибриллы имеют диаметр от 10 до 20 нм и среднюю толщину 14 нм, что соответствует так называемым промежуточным филаментам гепатоцитов.

Yokoо H. et al. описали несколько типов алкогольного гиалина [8]. Фибриллы гиалина I типа имеют парал-

лельную ориентацию, обладают невысокой электронной плотностью, их причудливые изгибы напоминают отпечатки пальцев. На поперечных срезах параллельные фибриллы имеют вид темных точек. Гиалин II типа характеризуется беспорядочной ориентацией фибрилл, которые обладают равномерной электронной плотностью и имеют трубчатый вид. Скопления гиалина III типа выглядят как мелкие (мелкогранулярный гиалин) либо крупные (крупногранулярный или кляксоподобный гиалин) зерна. Установлено, что в начальном периоде алкогольной интоксикации телец Мэллори имеют фибриллярный вид, а при прогрессировании заболевания начинают приобретать гранулярное строение [6].

Следует отметить, что алкогольный гиалин выявляется не у всех больных, длительно злоупотреблявших алкоголем. Так, по данным анализа публикации в базе Medline [9], средняя частота выявления телец Мэллори при алкогольном гепатите составила 65%, при алкогольном циррозе печени 51%. Кроме того, установлено, что образование телец Мэллори возможно и при ряде заболеваний печени неалкогольной этиологии, например при индийском детском циррозе, болезни Вильсона–Коновалова, первичном билиарном циррозе, идиопатическом медном токсикозе и гепатоцеллюлярной карциноме. Частота выявления гиалина Мэллори при этих заболеваниях колеблется в пределах от 6% до 73% [9]. Аналогичные включения были выявлены в печени при сахарном диабете, почечно-клеточном раке, в пневмоцитах при асбестозе, после операций наложения кишечного анастомоза по поводу ожирения [10, 11]. К образованию телец Мэллори может приводить длительный прием лекарственных препаратов – амиодарона, глюкокортикоидов, диэтилстильбестрола, нифедипина, тамоксифена, 4-диэтиламиноэтоксигексестрола [7, 12].

Увеличение показателей заболеваний, при которых описано образование телец Мэллори, поставило перед исследователями вопрос об идентичности химического состава алкогольного гиалина и гиалина при других заболеваниях. Для ответа на него был разработан ряд экспериментальных моделей. Наибольшее распространение получили две из них. В 1975 году группе ученых, возглавляемых H. Denk, удалось добиться формирования телец Мэллори у подопытных мышей

в течение 145–194 суток путем включения в диету животных 2,5% раствора гризеофульвина [13]. Это исследование показало, что алкогольный гиалин может образоваться независимо от употребления алкоголя. Н. Yokoo et al. (1982) для образования у мышей телец Мэллори применили диету, содержащую 2,5% раствор 3,5-дизетоксикарбонил-1,4-дигидроколлидина (DDC). Формирование телец Мэллори происходило на 40-е сутки эксперимента [14].

Примечательно, что после прекращения введения гризеофульвина или DDC в течение 4 недель отмечалось почти полное исчезновение телец Мэллори. Повторное введение гризеофульвина или DDC вызывало их реиндукцию в течение 2–3 дней [15, 16]. Очевидно, образование гиалина в тельцах Мэллори в экспериментальных моделях связано с тем, что гризеофульвин и DDC так же, как и ряд других веществ, таких как этанол, желчные кислоты, галактозамин, колхицин, ингибитор протеасом PS-341, тиоацетамид, обладают токсическим действием на гепатоциты, подавляют ферментативные системы печени и тем самым способствуют формированию внутриклеточных белковых агрегатов, сходных с тельцами Мэллори [13, 16]. Их реиндукция, по мнению К. Zatloukal et al., связана с развитием так называемой токсической памяти [11].

Следует заметить, что реиндукция телец Мэллори происходила только в гепатоцитах с сохранившимися промежуточными филаментами, что было выявлено гибридизацией *in situ* в сочетании с иммуногистохимическими исследованиями [17].

Тем не менее вопрос, является ли алкогольный гиалин лишь маркером ХАИ или играет какую-то роль в патогенезе алкогольной болезни, остается нерешенным, поэтому интерес исследователей к тельцам Мэллори не снижается. Детальные исследования алкогольного гиалина при разных заболеваниях, а также в экспериментах позволили изучить состав телец Мэллори и их свойства.

Установлено, что они состоят из нескольких классов белков (табл. 1).

Как следует из таблицы, обязательными компонентами алкогольного гиалина телец Мэллори являются кератины, убиквитин и протеин p62. Однако строго специфичны из них только кератины K8 и K18, в то время как убиквитин и p62 выявлены в составе белковых агрегатов при ряде других заболеваний. Исходя из этого, для иммуногистохимического выявления алкогольного гиалина обязательно определять кератины K8 и K18 в тельцах Мэллори [10]. Формирование алкогольного гиалина связано в первую очередь с деградацией

Таблица 1

Белковые компоненты телец Мэллори [11]

Класс протеинов	Наименования белков
Кератины	<b>K8, K18</b> ; K7, K19, K20; высокомолекулярные кератины; гиперфосфорилированные кератины; убиквитинированные кератины
Шапероны	Hsp70; Hsp90 семейство; Hsp25 семейство; $\alpha$ -B кристаллин
Фосфоэпитопы/киназы	МРМ-2 Аб (перекрестно реагирующие с p62), SMI31 Аб (перекрестно реагирующие с p62), фосфотреонин, фосфо-p38 митогенактивированная протеинкиназа
Ферменты, вызывающие деградацию белков	<b>Убиквитин</b> , UBB (+1), <b>p62</b> (секвестосома 1), валосинсодержащий белок и NEDD8; протеасомные субъединицы $\beta$ 5, P25, Tbp7
Другие	Трансглутаминаза 2, тубулин

Жирным шрифтом выделены постоянные компоненты телец Мэллори.

Table 1

Mallory bodies protein components [11]

Class of proteins	Name of protein
Keratins	<b>K8, K18</b> ; K7, K19, K20; high molecular weight keratins; hyperphosphorylated keratins; ubiquitinated keratins
Chaperones	Hsp70; Hsp90 family; Hsp25 family; $\alpha$ -B crystallin
Phosphoepitopes/kinases	МРМ-2 Ab (cross-reacts with p62), SMI31 Ab (cross-reacts with p62), phosphothreonine, phospho-p38 mitogen activated protein kinase
Protein degradation machinery	<b>Ubiquitin</b> , UBB (+1), <b>p62</b> (sequestosome 1), valosin-containing protein and NEDD8; proteasome subunit $\beta$ 5, P25, Tbp7
Others	Transglutaminase 2; tubulin

The permanent components of Mallory bodies are in bold italics.

протеинов гепатоцитов. В этом процессе решающее значение имеют кератины. В норме кератины K8 и K18 составляют основу промежуточных филаментов гепатоцитов и находятся в них в соотношении 1:1. В тельцах Мэллори кератины K8 преобладают над K18 [16, 18]. Факультативными компонентами алкогольного гиалина могут быть кератины K7, K19 и K20, которые в норме определяются в эпителии билиарного тракта [19]. Кератины в тельцах Мэллори подвергаются различным посттрансляционным модификациям. Так, кератины K8 и K18 являются гиперфосфорилированными и подвергаются убиквитинированию с образованием высокомолекулярных комплексов [20]. Наряду с кератинами в тельцах Мэллори были идентифицированы шапероны – белки теплового шока Hsp70, Hsp25 и Hsp90 [21, 22].

Из белков, определяющих деградацию протеинов, в образовании телец Мэллори участвуют убиквитин и p62 [11]. Убиквитин представляет собой белок с небольшой молекулярной массой (8,5 кДа), который связывается с боковыми аминогруппами белков-мишеней, в том числе кератинов, для их последующей протеолитической деградации [23]. Протеин p62 – цитоплазматический белок, который связывается с убиквитинированными кератинами при его активации в различных стрессовых ситуациях, в том числе, вероятно, и при алкогольном эксцессе [17]. Он связывает полиубиквитинированные белки через свой домен UBA (ассоциированный с убиквитином), превращает их в секвестомы, которые переносит для дальнейшего разрушения в протеасомы или в аутофагосомы [24, 25].

В составе телец Мэллори выявлены фосфоэпитопы и киназы. Одно из таких веществ представлено компонентом с высокой молекулярной массой, который распознается антителом M<sub>M</sub> 120-1. Этот компонент обнаруживается исключительно в тельцах Мэллори человека и подопытных животных и является их специфическим маркером [16]. Показано, что образование M<sub>M</sub> 120-1 может индуцироваться различными стрессовыми воздействиями [26]. Одним из свойств M<sub>M</sub> 120-1 является его способность перекрестно реагировать с p62 [17].

Благодаря использованию иммуногистохимических методов исследования появилась возможность дифференцировать «истинный» алкогольный гиалин Мэллори, содержащий K8, K18, убиквитин и p62, от гиалиноподобных веществ, похожих на алкогольный гиалин, но имеющих иной состав. В связи с этим в зарубежной литературе чаще стали использовать другие термины – «гиалин Мэллори», «тельца Мэллори–Денка» (Mallory–Denkbodies) [27, 28]. Вместе с тем следует заметить, что «истинные» тельца Мэллори, содержащие постоянные компоненты алкогольного гиалина, но в различных соотношениях, образуются и в патогенезе тех заболеваний, в которых так же, как и в патогенезе алкогольной болезни, значительную роль играет хроническая интоксикация, хотя и разной этиологии.

Экспериментальные модели позволили изучить пато- и морфогенез образования телец Мэллори. Было установлено, что под влиянием токсических факторов начинается избыточное накопление кератинов K8 и K18 в клетках печени [29]. Здесь они подвергаются посттрансляционной модификации путем ковалентного соединения с высокомолекулярным белком M<sub>M</sub> 120-1 [22, 30], гиперфосфорилирования [21], транслглютаминирования и образования альдегидных соединений [28, 30].

Другой механизм, способствующий формированию алкогольного гиалина, – образование альдегидных соединений, что приводит к конформационному переходу кератинов к β-структуре [28, 31]. Это отличает кератины телец Мэллори от кератинов промежуточных элементов, имеющих преимущественно α-спиральную структуру [31]. В результате посттрансляционных изменений кератинов в цитоплазме гепатоцитов образуется гиалин, имеющий фибриллярное строение, состоящий из кератинов K8 и K18 и белка M<sub>M</sub> 120-1.

При усилении агрегации белков в клетке важное значение приобретает функциональное состояние системы деградации протеинов. За растворение убиквитинированных и растворимых белков отвечает протеасомная система клетки, за деградацию более крупных структур, таких как белковые агрегаты или органеллы, – аутофагоцитоз [24, 25]. В последние годы выявлен и ряд других механизмов, ответственных за элиминацию структурно измененных белков [9]. В результате влияния токсических факторов ферментативные системы гепатоцитов, ответственные за деградацию белков, оказываются в угнетенном состоянии, вследствие чего образующиеся тельца Мэллори не подвергаются разрушению и происходит их дальнейшее накопление в клетках печени [27, 32]. Таким образом, формирование телец Мэллори происходит только в тех случаях, когда возможности протеасомной системы или других механизмов деградации белков оказываются исчерпанными либо испытывают чрезмерное напряжение вследствие накопления большого количества склонных к агрегации субстратов [11, 26].

Образовавшийся алкогольный гиалин по существу представляет собой новый белок, который закономерно вызывает соответствующую реакцию иммунной системы. В настоящее время получены доказательства антигенных свойств алкогольного гиалина. Его образование вызывает лейкотаксис полиморфноядерных лейкоцитов [33, 34], ослабляет пиноцитоз [35], повышает активность системы комплемента [36]. При алкогольном гепатите число телец Мэллори находится в положительной корреляционной связи с экспрессией компонентов инфламмасом (ASC, MAVS), усиливающих выработку каспаз, цитокинов IL-1β и IL-18 и инициирующих развитие воспалительной реакции [37].

В цитоплазме гепатоцитов, имеющих тельца Мэллори, и в самих тельцах Мэллори выявлена повышенная экспрессия IL-8, который стимулирует митогенактивируемую протеинкиназу и способствует развитию

воспалительной реакции [27, 32]. Указанные факты свидетельствуют о том, что тельца Мэллори являются аутоантигеном и их образование вызывает аутоиммунную воспалительную реакцию [7, 38]. Вместе с тем известно, что аутоиммунные реакции необратимы и их развитие способствует неуклонному прогрессированию поражения печени и других органов. В связи с этим встает вопрос о значении телец Мэллори в патологии. Являются ли они только маркерами тяжелых изменений в печени и, возможно, других органов или могут играть определенную роль в патогенезе тех заболеваний, при которых образуются?

Образование телец Мэллори при алкогольной болезни (АБ) имеет определенные закономерности. С точки зрения В.С. Паукова [39], АБ – это заболевание, при котором длительная повторяющаяся интоксикация этанолом приводит к возникновению морфологических изменений в органах и системах организма, начиная от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с соответствующей клинической, в том числе психопатологической, симптоматикой.

Патогенез АБ складывается из трех стадий.

1-я стадия – стадия повторных острых алкогольных интоксикаций. Характеризуется эпизодическим употреблением спиртных напитков в относительно умеренных дозах, незначительно превышающих базальный метаболизм печени. Образование алкогольного гиалина не происходит.

2-я стадия алкогольной болезни – пьянство. Характеризуется ХАИ без появления зависимости от алкоголя. В этой стадии нарастают морфологические изменения во всех органах, особенно в печени, почках, сердце, головном в мозге [40]. При прекращении употребления алкоголя или употреблении его в пределах базального метаболизма печени изменения в органах и системах претерпевают обратное развитие или хорошо компенсированы. В этой стадии тельца Мэллори определяются лишь эпизодически и, очевидно, указывают на переход стадии пьянства в стадию алкоголизма [41]. Алкогольный гиалин вначале имеет фибриллярное, а в последующем гранулярное строение.

3-я стадия – стадия алкоголизма и его осложнений. Характеризуется формированием зависимости от алкоголя и осложнений алкоголизма, развитием необратимых морфологических изменений в органах и системах больных, истощением их компенсаторных возможностей. Важно заметить, что в этой стадии наряду с появлением в печени алкогольного гиалина структуры, очень похожие на тельца Мэллори, часто выявляются в легких (так называемые глобулы), головном мозге и миокарде («палочковидные структуры») [42]. Очевидно, именно в этой стадии проявляются аутоантигенные свойства телец Мэллори, что вызывает Т-клеточный иммунный ответ. При этом нарастает активность Т-супрессоров, увеличивается секреция В-клетками IgA, IgG и IgM, повышается продукция

провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  IL-8 [7, 27, 33, 43]. Прогрессируют алкогольный гепатит, алкогольная кардиомиопатия, алкогольная энцефалопатия, что утяжеляет течение алкогольной болезни. Возникновение хронической аутоиммунной воспалительной реакции в важнейших органах делает стадию алкоголизма необратимой.

Очевидно, что исследователи не связывают наличие или отсутствие алкогольного гиалина со стадией АБ и изучают лишь морфологию умерших от алкоголизма. Тем не менее известно, что алкогольный гепатит далеко не всегда возникает при злоупотреблении алкоголем, что порождает дискуссию о том, характерен ли вообще алкогольный гепатит для ХАИ, особенно учитывая тот факт, что этанол в норме метаболизируется в печени. Вместе с тем Ю.А. Ерохин, который исследовал 1118 трупов пациентов, страдавших при жизни алкогольной болезнью, выявил алкогольный гиалин у 0,8% умерших в стадии пьянства и у 10,4% в стадии алкоголизма [41]. Эти цифры помогают понять, почему у злоупотребляющих спиртными напитками в стадии пьянства редко развиваются гепатит и цирроз печени. У подавляющего большинства пациентов в этой стадии АБ еще нет алкогольного гиалина, нет аутоиммунной воспалительной реакции, поэтому нет гепатита, и именно поэтому стадия пьянства при определенных условиях излечима. Очевидно, 0,8% телец Мэллори, выявленных Ю.А. Ерохиным в стадии пьянства в печени, отражают переход данной стадии в стадию алкоголизма. Этот период, к сожалению, никто не изучал, и нет ни клинических, ни морфологических его критериев. В стадии алкоголизма содержание телец Мэллори в печени увеличивается почти в 10 раз, и также в несколько раз чаще у этих больных Ю.А. Ерохин выявлял гепатит и цирроз печени. Данные же базы Medline [9] отражают содержание телец Мэллори лишь при алкоголизме, когда алкогольный гепатит выявляется у подавляющего большинства страдающих ХАИ. При развивающемся вследствие этого циррозе печени, когда резко уменьшается ее функциональная ткань, тельца Мэллори хотя и много, но становятся несколько меньше, чем при алкогольном гепатите.

Указанные факты согласуются с клиническими данными, в соответствии с которыми при прекращении употребления алкоголя либо его приеме в пределах базального метаболизма в стадии пьянства при отсутствии телец Мэллори морфологические изменения в органах и тканях претерпевают обратное развитие [42]. Это еще раз подчеркивает, что пьянство является излечимой стадией алкогольной болезни и перенос усилий на лечение страдающих ею именно в эту стадию открывает широкие перспективы для борьбы с ХАИ.

### Заключение

Анализ литературы показал, что образование телец Мэллори характерно как для алкогольной болезни, так и для ряда заболеваний, не связанных с употреблени-

ем алкоголя, и что их формирования можно достичь в экспериментальных моделях. Они могут содержать алкогольный гиалин, возникающий при хронической алкогольной интоксикации и имеющий характерную структуру, а также похожий на алкогольный гиалин, но имеющий другой химический состав или другое строение. Вместе с тем все тельца Мэллори образуются, вероятно, в результате хронических токсических воздействий, однако при ряде заболеваний и в экспериментальных исследованиях при прекращении действия повреждающих факторов тельца Мэллори могут редуцироваться, чего не происходит при хронической алкогольной интоксикации.

В настоящее время хроническая алкогольная интоксикация трактуется в литературе как алкогольная болезнь, состоящая из трех стадий. В 1-й из них, стадии эпизодических алкогольных интоксикаций, тельца Мэллори не образуются, признаки гепатита отсутствуют; во 2-й – стадии пьянства – они появляются лишь иногда на этапе перехода пьянства в алкоголизм и сопровождаются признаками гепатита; в 3-й стадии – при алкоголизме – тельца Мэллори выявляются у большинства больных, и их наличие сочетается с выраженным гепатитом и циррозом печени.

Детальное исследование тельца Мэллори при хронической алкогольной интоксикации и ряде болезней, имеющих в своем патогенезе аутоиммунный компонент, показало, что алкогольный гиалин является аутоантигеном. Он образуется, очевидно, тогда, когда при длительном токсическом воздействии снижается и извращается функция иммунной системы и в ответ на его появление развивается аутоиммунная воспалительная реакция. Она проявляется прежде всего в развитии хронического гепатита, трансформирующегося в цирроз печени. Возможно обнаружение признаков аутоиммунного воспаления и в других органах (легкие, миокард). Это объясняет неэффективность лечения алкоголизма.

Таким образом, «истинные» тельца Мэллори, содержащие алкогольный гиалин, не только представляют собой маркеры алкогольной болезни, но и, очевидно, играют решающую роль на определенном этапе ее патогенеза, являясь причиной включения в процесс аутоиммунных воспалительных реакций организма, которые не поддаются терапии, чем объясняется неэффективность лечения алкоголизма.

## Литература/References

1. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. P. 38–48.
2. Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. Наркология. 2007;12:29–36. Nemtsov AV, Terekhin AT. Dimension and diagnostic structure of alcohol mortality in Russia. Narcology. 2007;12:29–36 (In Russ.).
3. Немцов А.В. Алкоголизм в России: история вопроса, современные тенденции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(S1):3–7.
4. Erokhin Yu.A., Paukov B.C., Kirillov Yu.A. Причины смерти больных при пьянстве и алкоголизме. Архив патологии. 2012;74(3):33–36. Erokhin Yu.A., Paukov VS, Kirillov Yu.A. Causes of the people death from drunkenness and alcoholism. Arkhiv patologii. 2012;74(3):33–36 (In Russ.).
5. Mallory FB. Cirrhosis of the liver. Five different types of lesions from which it may arise. Bull. Johns Hop. 1911;22:69–75.
6. Серов В.В., Лебедев С.П., Мухин А.С., Виноградова Л.Г. Эволюция алкогольного гепатита. Вестник академии медицинских наук СССР. 1980;6:22–27. Serov VV, Lebedev SP, Muhin AS, Vinogradova LG. Evolution of alcoholic hepatitis. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR. 1980;6:22–27 (In Russ.).
7. Серов В.В., Лануш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. Москва: Медицина, 1989, 336 с. Serov VV, Lapish K. Morphological diagnosis of diseases of the liver. Moscow: Meditsina, 1989, 336 p. (In Russ.).
8. Yokoo H, Minick OT, Batti F, Kent G. Morphologic variants of alcoholic hyaline. Am J Pathol. 1972;69(1):25–40.
9. Jensen K, Gluud C. The Mallory body: morphological, clinical and experimental studies (Part 1 of a literature survey). Hepatology. 1994;20(4 Pt 1):1061–77.
10. Denk H, Stumptner C, Fuchsbichler A, Müller T, Farr G, Müller W et al. Are the Mallory bodies and intracellular hyaline bodies in neoplastic and non-neoplastic hepatocytes related? J Pathol. 2006;208(5):653–61. DOI: 10.1002/path.1946.
11. Zatloukal K, French SW, Stumptner C, Strnad P, Harada M, Toivola DM et al. From Mallory to Mallory-Denk bodies: what, how and why? Exp Cell Res. 2007;313(10):2033–49. DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.04.024.
12. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6th ed. Saunders, 2012.
13. Denk H, Gschnait F, Wolff K. Hepatocellular hyalin (Mallory bodies) in long term griseofulvin-treated mice: a new experimental model for the study of hyalin formation. Lab Invest. 1975;32(6):773–6.
14. Yokoo H, Harwood TR, Racker D, Arak S. Experimental production of Mallory bodies in mice by diet containing 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine. Gastroenterology. 1982;83(1Pt1):109–13.
15. Denk H, Eckerstorfer R, Gschnait F, Konrad K, Wolff K. Experimental induction of hepatocellular hyalin (Mallory bodies) in mice by griseofulvin treatment. I. Light microscopic observations. Lab Invest. 1976;35(4):377–82.
16. Zatloukal K, Spurej G, Rainer I, Lackinger E, Denk H. Fate of Mallory body-containing hepatocytes: disappearance of Mallory bodies and restoration of the hepatocytic intermediate filament cytoskeleton after drug withdrawal in the griseofulvin-treated mouse. Hepatology. 1990;11(4):652–61.
17. Stumptner C, Fuchsbichler A, Zatloukal K, Denk H. In vitro production of Mallory bodies and intracellular hyaline bodies: the central role of sequestosome 1/p62. Hepatology. 2007;46(3):851–60. DOI: 10.1002/hep.21744.

18. *Zatloukal K, Böck G, Rainer I, Denk H, Weber K.* High molecular weight components are main constituents of Mallory bodies isolated with a fluorescence activated cell sorter. *Lab Invest.* 1991;64(2):200–6.
19. *Pei RJ, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Tsubura A.* Immunohistochemical profiles of Mallory body by a panel of anti-cytokeratin antibodies. *Med Electron Microsc.* 2004;37(2):114–8. DOI: 10.1007/s00795-003-0240-1.
20. *Strnad P, Zatloukal K, Stumptner C, Kulaksiz H, Denk H.* Mallory-Denk-bodies: lessons from keratin-containing hepatic inclusion bodies. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782(12):764–74. DOI:10.1016/j.bbadis.2008.08.008.
21. *Omary MB, Ku NO.* Intermediate filament proteins of the liver: emerging disease association and function. *Hepatology.* 1997;25(5):1043–8.
22. *Zatloukal K, Fesus L, Denk H, Tarcsa E, Spurej G, Böck G.* High amount of epsilon-(gamma-glutamyl) lysine cross-links in Mallory bodies. *Lab Invest.* 1992;66(6):774–7.
23. *Weissman AM.* Regulating protein degradation by ubiquitination. *Immunol Today.* 1997;18(4):189–98.
24. *Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H et al.* p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem.* 2007;282(33):24131–45.
25. *Moscat J, Diaz-Meco MT.* To aggregate or not to aggregate? A new role for p62. *EMBO Rep.* 2009;10(8):804. DOI:10.1038/embor.2009.172.
26. *Stumptner C, Fuchsbichler A, Lehner M, Zatloukal K, Denk H.* Sequence of events in the assembly of Mallory body components in mouse liver: clues to the pathogenesis and significance of Mallory body formation. *J Hepatol.* 2001;34(5):665–75. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)00099-4.
27. *Liu H, French BA, Nelson TJ, Li J, Tillman B, French SW.* IL-8 signaling is up-regulated in alcoholic hepatitis and DDC fed mice with Mallory Denk Bodies (MDBs) present. *Exp Mol Pathol.* 2015;99(2):320–5. DOI:10.1016/j.yexmp.2015.08.002.
28. *Mahajan V, Klingstedt T, Simon R, Nilsson KP, Thueringer A, Kashofer K et al.* Cross  $\beta$ -sheet conformation of keratin 8 is a specific feature of Mallory-Denk bodies compared with other hepatocyte inclusions. *Gastroenterology.* 2011;141(3):1080–90. e1–7. DOI:10.1053/j.gastro.2011.05.039.
29. *Lahiri P, Schmidt V, Smole C, Kufferath I, Denk H, Strnad P et al.* p62/Sequestosome-1 Is Indispensable for Maturation and Stabilization of Mallory-Denk Bodies. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161083. DOI:10.1371/journal.pone.0161083.
30. *Cadrin M, Marceau N, French SW.* Cytokeratin of apparent high molecular weight in livers from griseofulvin-fed mice. *J Hepatol.* 1992;14(2–3):226–31.
31. *Cadrin M, French SW, Wong PT.* Alteration in molecular structure of cytoskeleton proteins in griseofulvin-treated mouse liver: a pressure tuning infrared spectroscopy study. *Exp Mol Pathol.* 1991;55(2):170–9.
32. *French SW, Masouminia M, Samadzadeh S, Tillman BC, Mendoza A, French BA.* Role of Protein Quality Control Failure in Alcoholic Hepatitis Pathogenesis. *Biomolecules.* 2017;7(1). DOI:10.3390/biom7010011.
33. *Kanagasundaram N, Kakumu S, Chen T, Leevy CM.* Alcoholic hyalin antigen (AHAg) and antibody (AHAb) in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1977;73(6):1368–73.
34. *Luisada-Opper AV, Kanagasundaram N, Leevy CM.* Chemical nature of alcoholic hyaline. *Gastroenterology.* 1977;73(6):1374–6.
35. *French SW, Mendoza AS, Peng Y.* The mechanisms of Mallory-Denk body formation are similar to the formation of aggresomes in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Exp Mol Pathol.* 2016;100(3):426–33. DOI:10.1016/j.yexmp.2016.03.010.
36. *Shen H, French BA, Liu H, Tillman BC, French SW.* Increased activity of the complement system in the liver of patients with alcoholic hepatitis. *Exp Mol Pathol.* 2014;97(3):338–44. DOI:10.1016/j.yexmp.2014.09.004.
37. *Peng Y, French BA, Tillman B, Morgan TR, French SW.* The inflammasome in alcoholic hepatitis: it's relationship with Mallory-Denk body formation. *Exp Mol Pathol.* 2014;97(2):305–13. DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.08.006
38. *Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А., Малышева Е.М.* Структурно-функциональные основы алкогольной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(5):7–17.  
*Paukov VS, Voronina TM, Kirillov YA, Malysheva EM.* Structural and Functional Fundamentals of Alcoholic Disease. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2018;28(5):7–17 (In Russ.). DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17.
39. *Пауков В.С.* Структурно-функциональная концепция алкогольной болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;107(S1):8–11.  
*Paukov VS.* Structural and functional conception of alcohol disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2007;107(S1):8–11 (In Russ.).
40. *Пауков В.С., Ерохин Ю.А.* Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. *Архив патологии.* 2004;66(4):3–9.  
*Paukov VS, Erokhin YuA.* Pathological anatomy of drunkenness and alcoholism. *Arkhiv patologii.* 2004;66(4):3–9 (In Russ.).
41. *Ерохин Ю.А.* Патологическая анатомия алкогольной болезни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2009, 58 с.  
*Erokhin YuA.* Pathological anatomy of alcoholic disease: Avtoref. Doc. Diss. (Med. Sci.). Moscow, 2009, 58 p. (In Russ.).
42. *Пауков В.С., Беляева Н.Ю.* Палочковидные включения в сердце и головном мозге при экспериментальной алкоголизации крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1985;100(7):100–103.  
*Paukov VS, Beliaeva NYu.* Rod-shaped inclusions in the heart and brain in the experimental alcoholization of rat. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 1985;100(7):100–103 (In Russ.).
43. *Буверов А.О.* Алкогольная болезнь печени. В кн.: В.Т. Ивашкин (ред.). *Болезни печени и желчевыводящих путей.* Москва: Издательский дом «М-Вести», 2002. С. 111–126.  
*Bueverov AO.* Alcoholic liver disease. In: Ivashkin V.T. (ed.). *Diseases of the liver and biliary tract.* Moscow: Publishing house «M-Vesti», 2002. S. 111–126 (In Russ.).

**Информация об авторах**

Вячеслав Семенович Пауков – доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой патологической анатомии им. А.М. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Юрий Александрович Кириллов – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека; профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины Тюменского ГМУ.

Игорь Алексеевич Чернов – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Тюменского ГМУ.

Евгения Вадимовна Штемплевская – ординатор НИИ морфологии человека.

**Author information**

Vyacheslav S. Paukov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Honorary Head of the A.M. Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
<https://orcid.org/0000-0002-2646-911X>

Yuri A. Kirillov – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Research Institute of Human Morphology; Professor of Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University.  
<https://orcid.org/0000-0001-7291-9663>

Igor A. Chernov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University.  
<https://orcid.org/0000-0002-6475-5731>

Evgeniya V. Shtemplevskaya – Resident, Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0001-9776-272X>