

УДК 612.017.1:616.36-008.6

РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ, ЛИМФОЦИТОВ, КЛЕТОК ИТО, КУПФЕРОВСКИХ, ДЕНДРИТНЫХ И СИНУСОИДАЛЬНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ПЕЧЕНИ

М.В. Горецкая, к.б.н., доцент

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре рассматриваются сведения о функционировании клеточных элементов иммунной системы и их роль в развитии поражения печени.

Ключевые слова: печень, нейтрофилы, лимфоциты, купферовские клетки, клетки Ито, синусоидальные эндотелиальные клетки, дендритные клетки

The review presents information about the function of cellular elements of the immune system and their role in the development of liver failure.

Key words: liver, neutrophils, lymphocytes, Kupffer cells, sinusoidal endothelial cells, dendritic cells, Ito cells.

Проблема изучения механизмов регуляции метаболической адаптации на уровне коррекции метаболизма в печени остается важным направлением современной экспериментальной и клинической медицины [19, 21]. Особенно это важно в современных условиях, когда на организм действует огромное количество экзогенных и эндогенных факторов. Иммунная система человека – сложно организованная многоуровневая структура, реагирующая на многочисленные факторы внешней и внутренней среды. Современные исследования доказали участие иммунной системы в развитии практически всех патологических состояний у человека [9, 21]. При этом иммунная система осуществляет не только функцию защиты от генетически чужеродного материала, но и играет важнейшую роль в поддержании структурного и функционального гомеостаза организма. Она функционирует в тесной связи с окружающими ее органами, среди которых одним из основных является печень [1, 18].

Поражения печени зачастую приводят к нарушению функций всего организма, что обуславливает необходимость поиска эффективных методов профилактики, ранней диагностики возникающих нарушений и эффективного лечения [3, 15, 19]. Печень осуществляет регуляцию межорганного взаимодействия, детерминируя гомеостаз, включая антигенное постоянство [12, 13, 21]. Поскольку иммунная система является одной из систем, осуществляющей интеграцию регуляторных процессов, то, учитывая центральную роль печени в организме, понятно, что именно эта сторона функционирования нуждается в пристальном внимании исследователей.

Цель обзора – представить современные сведения об участии основных клеточных элементов иммунной системы в развитии дисфункции печени.

Печень уже на пятой неделе развития эмбриона человека является органом гемопоэза. Клетки эмбриональной печени обладают высоким проли-

феративным потенциалом [6]. В отсутствие тимуса в печени уже определяются Т-клетки – около 0,7% общего количества лимфоцитоподобных клеток. Естественно, возникает вопрос, как в отсутствие тимуса в печени могут появляться лимфоциты? В эпителиальных клетках эмбрионального тимуса секретируются регуляторные пептиды (тималины), которые секретируются в кровь эмбриона и действуют на клетки-предшественники Т-лимфоцитов в печени, обеспечивая их первичную дифференцировку в виде появления поверхностного CD2-антигена (CD – clusters of differentiation) [20]. Несомненна и обратная регуляция. Так, в серии исследований установлено, что у потомства животных с хроническим поражением печени различного генеза изменение интенсивности лимфопоэза и субпопуляционного состава тимоцитов и Т-лимфоцитов периферической крови сопровождается увеличением числа клеточных элементов внутри-тимусного микроокружения, в том числе макрофагов, плазмочитов, нейтрофилов и эозинофилов [17].

При поражении печени любой этиологии повреждение клетки возникает вследствие, по крайней мере, одного из следующих механизмов: 1) повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета; 2) дисфункции митохондрий; 3) нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза; 4) активации лизосомальных ферментов; 5) чрезмерной активации перекисных процессов в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки. В каждом из этих механизмов деятельное участие принимают клетки иммунной системы (лимфоциты, макрофаги, купферовские клетки, клетки Ито).

Выделяют несколько основных этапов повреждения печени с участием молекулярных механизмов, относящихся к иммунным реакциям: миграция нейтрофилов и индукция воспалительного ответа, функционирование киллерных лимфоцитов и клеточных коопераций, образование неоантигенов и аутоантител, действие медиаторов (цитокины,

оксид азота), активация системы комплемента [1, 33]. Какое-либо повреждение ткани или чрезмерный окислительный стресс с повреждением клеточных структур запускает острый воспалительный ответ с активацией резидентных макрофагов, натуральных киллеров (NK) и NK-клеток с T-клеточным рецептором (NKT) и стимулирует приток полиморфоядерных лейкоцитов и мононуклеаров крови в печень [39]. Основной целью этого внутриорганный иммунного ответа является элиминация вредных микроорганизмов или чужеродных объектов, удаление разрушенных клеток и клеточных обломков, а также подготовка ткани к регенерации [9]. С другой стороны, избыточный иммунный ответ вызывает дополнительное повреждение печени или даже запускает процесс ее поражения.

Благодаря уникальному анатомическому расположению, через печень проходит богатая антигенами кровь из желудочно-кишечного тракта, которая в сети синусоидов сканируется антигенпрезентирующими клетками и лимфоцитами [21]. Поскольку печень является основным барьером на пути поступающих из кишечника с кровью в циркуляцию нутриентов, ксенобиотиков и микроорганизмов, взаимоотношения между гепатобилиарной и иммунной системами достаточно сложные [7]. Популяция печеночных лимфоцитов селективно обогащается NK-клетками и T-клетками [43], которые осуществляют первую линию защиты против негативно действующих патогенов, модулируя функцию печени и способствуя притоку в нее циркулирующих лимфоцитов [48]. Лимфоциты вступают в тесный контакт с антигенами, представляя их эндотелиальным клеткам, купферовским клеткам и резидентным печеночным дендритным клеткам [38]. Лимфоциты крови могут также контактировать непосредственно с гепатоцитами, поскольку синусоидальный эндотелий фенестрирован, и в нем отсутствует базальная мембрана [21]. Это строение печени должно облегчать прямой или опосредованный прайминг лимфоцитов, формировать иммунный ответ на гепатотропные агенты, что обеспечивает некоторые иммунологические свойства этого органа, в частности, его способность индуцировать антигенспецифическую толерантность.

Около 30% общего количества крови проходит через печень каждую минуту, перенося около 10^8 лимфоцитов крови за 24 часа. Собственно печень человека содержит примерно 10^{10} лимфоцитов. Кровь поступает в паренхиму печени, главным образом, через терминальные портальные сосуды, затем проходит через сеть печеночных синусоидов, покидая паренхиму через центральные печеночные вены [44]. Вследствие малого диаметра синусоидов минимальное повышение системного венозного давления и пертурбации синусоидального потока приводят к стазу, который удлиняет контакт между лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками и способствует экстравазации лимфоцитов [40].

Гепатоциты составляют только около 2/3 общей клеточной популяции печени. Оставшаяся популяция непаренхимных клеток включает в себя синусоидальные эндотелиальные клетки, купферовские клетки, звездчатые клетки (клетки Ито или жиросохраняющие клетки), внутрипеченочные лимфоциты и клетки билиарной системы.

Лимфоциты обнаруживаются как в паренхиме, так и в портальных трактах [40]. CD8⁺- и CD4⁺-субпопуляции лимфоцитов взаимодействуют с антигенами в контексте MHC (Major Histocompatibility Complex) I и II класса соответственно [9]. Клетки CD8⁺ обычно превышают количество CD4⁺ клеток в печени [38]. Количество эффекторных клеток памяти в печени выше, чем в крови. Неспецифические T-лимфоциты представлены различными типами клеток, которые можно разделить на две основные популяции: те, которые экспрессируют NK-клеточные маркеры (NKT-клетки), и те, которые на это не способны [39]. Популяция классических NKT-клеток представлена в тимусе с весьма ограниченными рецепторными возможностями, и они узнают антигены в контексте с MHC I молекулой CD1. Поскольку их природный антиген неизвестен, в эксперименте используется антиген, содержащий галактозилцерамид для активации всех классических NKT-клеток. Эти клетки наиболее часто встречаются в печени, по сравнению с другими органами, и могут составлять до 30% внутрипеченочной популяции лимфоцитов. Их миграция и экспансия в печень контролируется NK-клетками. NK-клетки представлены в лимфоидной популяции с сильной цитолитической активностью в отношении вирусинфицированных или опухолевых клеток. Их функцией является регуляция активирующих или тормозных рецепторов с итоговой ингибцией сигнала [43].

Нейтрофилы печени

Дисфункция печени и повреждение гепатоцитов, индуцированное нейтрофилами, были показаны в целом ряде работ и экспериментальных моделей, включая ишемию-реперфузию печени, эндотоксический шок, сепсис, алкогольный гепатит, механический холестаз, травматическое повреждение внутренних органов и токсическое поражение печени. С другой стороны, постепенное накопление нейтрофилов в печени не всегда сопровождается дополнительным повреждением гепатоцитов, как это показано при введении гепатотоксической дозы ацетаминофена или повреждения ткани печени литохолевой кислотой [5, 23, 24].

Нейтрофилы могут накапливаться в синусоидах, постсинусоидных венулах или портальных венулах печени. Несмотря на экспрессию клеточных молекул адгезии (cell adhesion molecules – CAM) на синусоидных или венулярных эндотелиальных клетках, нейтрофилы накапливаются в синусоидах, в основном, независимо от CAM [35]. Нейтрофилы, по-видимому, первоначально задерживаются вследствие механических причин, включая набухание эндотелиальных и купферовских клеток и

снижения реологических свойств крови [1]. С другой стороны, движение нейтрофилов и прочная адгезия в постсинусоидальных венулах или портальных венулах требует вовлечения селектинов и $\beta 2$ -интегринов (intercellular adhesion molecules – ICAM-1). Повреждение паренхиматозных клеток в основном вызывают нейтрофилы, которые мигрируют за пределы синусоидов. Медиаторы, которые могли бы запускать накопление нейтрофилов в синусоидах – TNF- α (tumor necrosis factor), IL-1 α (Interleukin), IL-1 β , факторы активации комплемента, тромбоцитарный активирующий фактор, хемокины, например, IL-8, воспалительный белок в макрофагах, кератиноцитобразующий хемокин, цитокининдуцирующий хемоаттрактант нейтрофилов и другие. Относительная важность вклада индивидуальных медиаторов в общий эффект зависит от экспериментальной модели и может сильно различаться. Кроме этих классических провоспалительных медиаторов, существуют такие медиаторы, как группа высокоподвижных белков, которые высвобождаются из макрофагов. Так, один из этих белков, HMGB1, секретируется макрофагами и интенсивно высвобождается погибшими клетками и может способствовать воспалительной реакции, активируя нейтрофилы [35]. Другие продукты разрушения клеток, например, продукты перекисного окисления липидов, могут быть хемотаксическими агентами для нейтрофилов. Однако большинство провоспалительных медиаторов не только способствуют поступлению нейтрофилов в печеночные синусоиды, но также готовят клетки к повышенному образованию радикалов кислорода. Взаимодействие нейтрофилов с эндотелиальными клетками и воздействие воспалительных медиаторов запускает мобилизацию секреторных гранул, что увеличивает экспрессию CD11 и CD18 на поверхности нейтрофилов и ведет к выходу селектина. Нейтрофилы, вышедшие в паренхиму, полностью активированы и генерируют активные формы кислорода [41].

Процессы адгезии и миграции запускают экзоцитоз матриксных металлопротеиназ. Эти ферменты участвуют в расщеплении внеклеточных матриксных белков, что облегчает миграцию клеток в паренхиму. Хемокины являются сильными хемотаксическими факторами и могут генерироваться гепатоцитами после воздействия на них цитокинов. Большая продукция хемокинов в паренхиму ведет к усилению трансмиграции нейтрофилов и повреждению печени [18].

Могут ли апоптотические клетки индуцировать приток нейтрофилов? Гепатоциты, подвергающиеся апоптозу, могут генерировать хемокины и, таким образом, привлекать нейтрофилы. Однако в присутствии больших количеств цитокин-индуцированного образования хемокинов это может приводить к неоднозначному ответу. Процесс распознавания поверхностных модификаций клеток, подвергшихся апоптозу, например, обнаружение фосфатидилсерина, может индуцировать миграцию

нейтрофилов. Аналогичным образом модифицированная поверхность некротических клеток высвобождает продукты перекисного окисления липидов или другие медиаторы, способные индуцировать экстравазацию нейтрофилов при некротических процессах. В целом специфические сигналы, заставляющие нейтрофилов мигрировать, отсутствуют. Большинство потенциальных сигналов высвобождается из гибнущих клеток [1].

Вышедшие за пределы сосудов нейтрофилы присоединяются к мишеням, т.е. паренхимным клеткам. Их соединение осуществляется с помощью целого ряда белков-интегринов, локализованных на нейтрофилах и соответствующих им рецепторов на гепатоцитах, типа ICAM-1. В конечном итоге это вызывает окислительный стресс и дегрануляцию. При активации нейтрофилы генерируют супероксид-анион через НАДФН-оксидазу, которая является многокомпонентной системой, встроенной в клеточную мембрану. Супероксид спонтанно превращается в кислород и перекись водорода, которая затем используется миелопероксидазой нейтрофилов для образования гипохлорной кислоты. Она является сильным оксидантом и хлорирующим агентом. Гипохлорная кислота может также реагировать с аминокруппами, образуя токсичные хлорамины. С другой стороны, азурофильные, специфические и желатиновые гранулы содержат большие количества протеолитических ферментов, например, эластазу, катепсины, протеиназы и бактерицидные белки, например, пресенилин-1, дефензины, белки, увеличивающие проницаемость клеточной мембраны, матриксные металлопротеиназы и лизоцим [11].

Гепатоциты под воздействием воспалительных медиаторов генерируют хемокины [15]. Нейтрофилы не атакуют и не уничтожают нормальные гепатоциты *in vivo*, т.е. они не являются пассивной мишенью для нейтрофилов. Негативное воздействие последних проявляется при развитии внутриклеточного окислительного стресса и при образовании гипохлорид-опосредуемых хлор-тирозиновых белковых аддуктов. Чрезмерное развитие окислительного стресса, например, у мышей, дефицитных по глутатионпероксидазе, демонстрирует повышенную чувствительность к цитотоксичности нейтрофилов. Следовательно, нейтрофилы действуют через активные формы кислорода, которые диффундируют в адгерентные гепатоциты и вызывают внутриклеточный окислительный стресс. Модулируемый нейтрофилами окислительный стресс может индуцировать митохондриальную дисфункцию в гепатоцитах, которая дополнительно инициирует развитие окислительных повреждений в митохондриях. Поскольку это нарушает проницаемость митохондриальной мембраны, возникает энергетический коллапс, приводящий к онкотическому некрозу [36].

Хотя одного окислительного стресса нейтрофилам достаточно, чтобы уничтожить гепатоциты, в этот процесс дополнительно вовлекаются протеа-

зы. Помимо экспериментальных данных получено клиническое подтверждение того, что ингибиторы протеаз улучшают состояние печени после ишемии и снижают продукцию провоспалительных цитокинов. Противовоспалительный эффект ингибиторов протеаз может быть в большей степени выражен *in vivo*, где он может превышать влияние на образование продуктов распада белка. Другие цитотоксические медиаторы, такие как бактерицидные белки, фосфолипазы, жирные кислоты, высвобождаемые нейтрофилами, могут действовать синергистически, усиливая повреждающее действие оксидантов и протеаз [35].

Чрезмерное накопление жира в печени увеличивает риск более тяжелого повреждения печени. Часть этих нарушений может быть связана с нарушениями микроциркуляции. Роль воспаления и, в частности, нейтрофилов, в этом противоречива. Имеются доказательства повышенной мобилизации нейтрофилов и их активации в моделях алкогольного и неалкогольного стеатоза. Более того, алкогольный стеатоз сенсибилизирует печень для дальнейшего развития повреждения. С другой стороны, накопление нейтрофилов в печени не оказывает негативного действия у крыс с генетически обусловленным ожирением [46, 47, 49].

Таким образом, осуществляемое нейтрофилами повреждение паренхиматозных клеток в печени инициируется праймингом и последующим накоплением нейтрофилов в печеночных сосудах, особенно в печеночных синусоидах. Эта начальная стадия опосредуется провоспалительными медиаторами, такими как цитокины, хемокины, факторы комплемента и другие. Если праймированные нейтрофилы получили хемотаксический сигнал от паренхимы, клетки выходят из сосудов. Аггезия запускает образование супероксид-аниона и дегрануляцию с высвобождением миелопероксидазы и протеаз. В то время как протеазы, по видимому, полностью вовлечены в дальнейшее образование воспалительных цитокинов и хемокинов, перекись водорода и образуемая нейтрофилами гипохлорная кислота индуцируют внутриклеточный окислительный стресс в гепатоцитах и постепенно вызывают онкотический некроз.

Клетки Купфера

Развитие воспалительного процесса в печени, в том числе, под воздействием вирусов гепатита В и С, находится под контролем клеток иммунной системы, а именно, эндотелиальных клеток синусоидов, звездчатых клеток Ито и клеток Купфера [1]. Последние представляют собой важную часть системы мононуклеарных фагоцитов [10]. Макрофагам принадлежит одна из ключевых ролей в создании линии защиты организма [8, 32]. Реализация этой функции осуществляется за счет прямого механизма воздействия: узнавания, поглощения и уничтожения чужеродного объекта, а также за счет непрямого механизма – процессинга и представления антигенных детерминант Т-лимфоцитам [34]. Купферовские клетки являются резидентны-

ми макрофагами печени и играют важную роль в ее нормальной физиологии и гомеостазе, а также участвуют в остром и хроническом ответе печени на поступающие в нее токсические соединения. Активация клеток Купфера введением токсических агентов прямо или опосредовано ведет к высвобождению воспалительных медиаторов и активных форм кислорода [27, 46].

Купферовские клетки представляют наиболее многочисленную группу фиксированных макрофагов в организме, которые составляют около 20% всех клеток печени. Они образуются из циркулирующих моноцитов костного мозга. Попадая в печень, купферовские клетки локализуются в сосудистом пространстве синусоидов, преимущественно в перипортальной области [32]. При такой локализации они тщательно отслеживают эндотоксины в протекающей крови и фагоцитируют обломки клеток и микроорганизмы. Купферовские клетки также проходят через пространство Диссе, осуществляя прямой контакт с гепатоцитами и фагоцитируя апоптотические гепатоциты [44]. Высокие концентрации лейцина в этих клетках способны активировать синтез белков: фактора роста гепатоцитов и плеiotропной субстанции, способствующих усилению митогенной активности [16]. Активированные купферовские клетки взаимодействуют с комплексом белков, локализованных на внешней стороне клеточной мембраны. Этот процесс запускает синтез и высвобождение широкого спектра растворимых факторов, включая цитокины [4], хемокины, ростовые факторы, метаболиты циклооксигеназы и липооксигеназы, активные формы кислорода (супероксид-анион, перекись водорода и окись азота), которые обеспечивают паракринные эффекты на все остальные типы клеток печени и модулируют поражение печени. Результатом может явиться не только острое повреждение гепатоцитов, но и хроническое поражение ткани печени, включая развитие опухолевого процесса, вследствие индукции пролиферации клеток печени [26, 30, 45].

Клетки Ито

Как показано во многих работах [12, 29, 44], основную роль в продукции соединительной ткани в печени играют звездчатые клетки (клетки Ито – по имени исследователя, который первым их описал), которые находятся в тесной функциональной связи с гепатоцитами и макрофагами печени – клетками Купфера. В физиологических условиях клетки Ито находятся в состоянии покоя и представляют собой депо ретиноидов. В физиологических условиях они секретируют противовоспалительный цитокин IL-10, который понижает уровень активности клеток Купфера. В результате повреждения гепатоцитов при различных негативных воздействиях, в том числе при поражении гепатотропными вирусами, из разрушенных клеток выделяется комплекс биологически активных соединений. Они активируют макрофаги печени, а также эндотелиальные клетки синусоидов [44]. Те, в свою очередь, начинают секретировать биологически

активные вещества, вызывающие активацию звездчатых клеток. К разряду подобных веществ относятся провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α , перекиси, оксид азота, эндотелины, тромбоцит-активирующий фактор (PDGF), активатор плазминогена, трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) [10, 15]. Общий принцип регуляции состоит в том, что вначале клетки Ито готовятся (коммитируются) к синтезу внеклеточного матрикса такими цитокинами, как IL-1 или GM-CSF (гранулоцит-моноцит-колониестимулирующий фактор), и только после этого начинают активно синтезировать коллаген под действием промоторов типа PDGF или TGF- β .

В результате активации клеток Купфера и Ито, в основном, за счет продукции ими коллагена, инициируется процесс фиброгенеза печени, происходит формирование тяжелых форм хронических гепатитов и трансформация их в цирроз [32]. Фиброз печени является наиболее частой реакцией печени на токсические, инфекционные или метаболические агенты [25]. При индукции этого процесса увеличивается количество компонентов плазматических мембран, что ведет к постоянному росту мембраноподобных структур в пространстве Диссе и уменьшает число эндотелиальных синусоидных пор. Это ведет к комплексному процессу, называемому «синусоидальной капилляризацией». На клеточном уровне печеночный фиброгенез инициируется некрозом гепатоцитов, который способствует вовлечению большого числа клеток воспаления, включая тучные клетки, которые можно считать первичными эффекторами процесса изменения синусоидальных эндотелиальных клеток в капиллярный тип эндотелиальных клеток [1, 11].

Синусоидальные эндотелиальные клетки

Синусоидальные эндотелиальные клетки (LSEC) составляют большую часть непаренхиматозных клеток печени (около 50%). Хотя они окаймляют синусоиды так же, как и сосудистые эндотелиальные клетки окружают артерии, центральную и портальные вены, их морфология различается достаточно значительно и они формируют типоподобный фенестрированный эндотелий [44]. Одной из функций синусоидных клеток при воздействии стимулирующих агентов, в том числе вирусов гепатита В и С, является участие в представлении антигена Т-лимфоцитам. Под влиянием контакта антиген-реактивных Т-клеток с синусоидными клетками печени, представляющими антиген, Т-лимфоциты начинают выделять лимфокины [34]. К ним относятся такие белки как IFN- γ , IL-2, лимфотоксин [15]. Лимфокины усиливают экспрессию антигенов гистосовместимости I и II типов, которые необходимы для представления антигена и вовлечения синусоидных клеток в специфический иммунный ответ. Кроме того, синусоидные клетки в процессе представления антигена самостоятельно начинают вырабатывать провоспалительные цитокины и таким образом стимулируют Т-клетки

к активному участию в развитии воспаления. Взаимная стимуляция Т-клеток и синусоидных клеток через секретируемые ими цитокины считается одной из причин персистирования воспалительного процесса. LSEC экспрессируют молекулы, которые облегчают захват антигенов, включая рецептор для маннозы и скавэнджер-рецептор, а также молекулы, облегчающие презентацию антигенов, включая ко-стимулирующие молекулы CD40, CD80 и CD86 [31]. Вместе с другими ретикулоэндотелиальными клетками они формируют защитную систему печени, хотя фагоцитарная способность у них выражена слабее, чем у купферовских клеток, особенно в отношении структурированных частиц. Синусоидальные клетки функционируют как основной фильтрационный барьер печени, обеспечивая избирательное попадание в печень необходимых компонентов из крови. Патологические изменения синусоидальных клеток имеют место, главным образом, при токсических гепатитах и проявляются в виде «пенящей» вакуолизации цитоплазмы [12].

Дендритные клетки

Резидентные печеночные дендритные клетки образуются в костном мозге и обычно локализуются около центральных вен и порталных трактов [37]. Существуют в двух состояниях: незрелом и зрелом. Незрелые дендритные клетки не способны представлять антигены и стимулировать Т-лимфоциты, но энергично поглощают антигены путем фагоцитоза, пиноцитоза и опосредованного рецепторами захвата [41]. Зрелые дендритные клетки перестают захватывать новые антигены, но приобретают способность представлять ранее поглощенный антигенный материал и индуцировать клеточный ответ, что связано со значительным повышением экспрессии HLA и костимуляторных молекул [14]. В здоровой печени дендритные клетки обычно незрелые клетки, склонные захватывать и перерабатывать антигены [22]. Поскольку IL-10 и TGF- β конститутивно экспрессируются купферовскими клетками и LSEC, и являются индуцибельными в звездчатых клетках, неинфицированная печень сохраняет уникальное цитокиновое микроокружение, которое может поддерживать толерогенность резидентных дендритных клеток. Эти клетки ингибируют пролиферацию и продукцию цитокинов активированными, инфильтрирующими ткани лимфоцитами. Активировавшись, они осуществляют торможение рецепторов на мембранах этих клеток и, наоборот, увеличивают их способность мигрировать через пространство Диссе в лимфатические и порталные тракты и, несомненно, во внепеченочные лимфатические узлы [12].

Заключение

Таким образом, рассмотренные выше особенности функционирования клеточных элементов иммунной системы в печени позволяют предполагать, что идеальный антифибротический препарат должен сочетать в себе ряд свойств: обладать

иммуномодулирующей активностью, оказывать противовоспалительное действие и/или влиять на метаболизм клеток печени, что позволит предупредить и уменьшать активацию иммунологически наиболее активных компонентов этого органа [7]. Как уже указывалось выше, регуляция фиброгенной активности, как правило, осуществляется по аутокринному механизму. Провоспалительные цитокины – IL-1 и TNF- α , вырабатываемые системой мононуклеарных фагоцитов, готовят звездчатые клетки к фиброгенному ответу на ростовые факторы. Ростовые цитокины, такие как трансформирующий фактор роста (TGF), инсулиноподобный фактор (IGF-1) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), усиливают синтез коллагена. TGF-1 β обладает широким спектром регуляторного действия: он может индуцировать миграцию звездчатых клеток в зону воспаления, а также их пролиферацию и, наоборот, может блокировать воспалительную реакцию и одновременно растормаживать синтез коллагена, обеспечивая ремоделирование внеклеточного матрикса. Фиброгенный потенциал синусоидных клеток регулируют также IL-6, простагландин E₂, простаглицлин, которые уменьшают активность фиброгенеза и усиливают действие коллагеназ, разрушающих коллаген [15]. Результаты экспериментальных исследований показали, что по мере прогрессирования фиброза печени снижается чувствительность клеток макрофагальной системы к различным стимулам, что сопровождается как торможением воспалительного процесса, так и депрессией гемопоэза. Эти клетки участвуют в регуляции гемопоэза путем секреции цитокинов со стимулирующими и ингибирующими эффектами, что повышает вероятность развития анемий у больных циррозом печени [10]. Экспрессия β 2-интегринов на лейкоцитах повышается при декомпенсированном циррозе, что является результатом перманентной активации лейкоцитов, циркулирующих через поврежденную печень. Экспрессия β 2-интегринов на циркулирующих лейкоцитах может интенсифицировать цирроз печени [42].

Следует еще раз подчеркнуть, что в инициации и развитии реакций окислительного стресса и механизмах антиоксидантной защиты активное участие принимают макрофаги, фермент которых, миелопероксидаза, нарабатывает гипохлорную кислоту. NO образуется в гепатоцитах, клетках Купфера и эндотелиальных клетках. Последующее нитрозилирование сульфгидрильных групп белков и взаимодействие оксида азота с транзитными металлами гемопротеинов (например, цитохром P450) нарушает их функционирование. Хотя NO действует как скэвенджер кислородных радикалов, но одновременно он может усиливать эффекты супероксидного радикала и ингибировать продукцию TNF- α , индуцированную эндотоксемией. NO и супероксидный радикал способны также формировать пероксинитриты (OONO-) с последующим освобождением гидроксильного радикала и липидной перекисью. Благодаря этому механизму,

наработка NO и перекиси водорода потенцируют цитотоксичность [2, 28]. Следовательно, клетки иммунной системы, локализованные в печени, вносят свой вклад в развитие оксидативного стресса и повреждение клеточных структур.

Таким образом, в патогенетических механизмах развития хронического гепатита практически любой этиологии важное значение придать состоянию иммунной системы организма, тем более, что процессы регенерации поврежденных тканей особенно тесно с ней связаны. Отдельно следует подчеркнуть, что благоприятствует поражению печени:

- дефицит Т-системы иммунитета;
- снижение уровня Т-лимфоцитов;
- дисбаланс иммунорегуляции субпопуляций Т-хелперов/Т-супрессоров за счет более значительного снижения функции Т-супрессоров;
- слабая сенсibilизация к антигенам вируса гепатита;
- депрессия макрофагов (снижение их функциональной активности);
- дисбаланс синтеза цитокинов;
- отсутствие эффективного образования специфических антител (что может быть связано с нарушениями в аминокислотно-белковом обмене);
- негативные воздействия клеток иммунной системы на мембраны гепатоцитов;
- активизация процессов перекисного окисления липидов и активности лизосомальных протеаз в гепатоцитах;
- активное включение клеток печени в аутоиммунный процесс.

Литература

1. Алексеева, И.Н. Печень и иммунологическая реактивность. / И.Н. Алексеева, Т.М. Брызгина, С.И. Павлович, Н.В. Ильчичев – Киев: Наукова Думка. – 1991. – 168 с.
2. Аруин, Л.И. Апоптоз и патология печени / Л.И. Аруин // РЖГГК. № 2. – 1998. – С.6-11.
3. Бабаков, О.Я. Клиническая эффективность препарата хофитол при заболеваниях гепатобилиарной системы. / О.Я. Бабаков // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – Т. 1, №3. – С. 69-71.
4. Викторов, А.В. Влияние ивермектина на функциональное состояние макрофагов печени. / А.В. Викторов, В.А. Юркин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, №12. – С.645-647.
5. Горещая, М.В. Изучение иммуномодулирующих свойств ацетаминифена. / М.В. Горещая, В.М. Шейбак, В.Л. Мороз, Я.Р. Мацюк // Иммунопатология. Аллергология и инфектология. – 2004. – №3. – С.18-21.
6. Гриневич, Ю.А. Влияние клеток эмбриональной печени на естественную противоопухолевую резистентность организма. / Ю.А. Гриневич, Н.Н. Храмовская, Г.Д. Бедюг // Иммунология – 2003. – № 3. – С. 153-157.
7. Дмитриева, Е.В. Иммунопатогенез хронических вирусных гепатитов. / Е.В. Дмитриева, А.О. Буевров, Е.У. Москалева и др. // Мед. Иммунол. – 2001. – Т3, № 2. – С. 218-219.
8. Жанаева, С.Я. Стимуляция макрофагов усиливает, а депрессия тормозит метастазирование двух перевиваемых опухолей мышей в печень и легкие. / С.Я. Жанаева, Т.А. Короленко, Б.Г. Некрасов, В.П. Николин, В.И. Каледин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, №10. – С.450-452.
9. Зарецкая, Ю.М. Иммунология и иммуногенетика человека. / Ю.М. Зарецкая, Е.Г. Хамаганова, М.И. Губарев – Триадафарм. – 2002. – 138 с.
10. Ивашкин, В.Т. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. / В.Т. Ивашкин, С.Н.

- Мамаев, Е.А. Лукина и др. // Иммунология. – 2001. – №1. – С.46-49.
11. Калинин, А.В. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. / А.В. Калинин, А.Н. Хазанов/Т.З. Болезни печени и билиарной системы. – М.: Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ; Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2002. – 363 с.
12. Маянский, Д.Н. Иммунологические свойства синусоидных клеток печени. / Д.Н. Маянский // Успехи современной биологии. – 1992. – Т. 112, №1. – С. 100-114.
13. Маянский, Д.Н. Новые рубежи гепатологии. /Д.Н. Маянский, Э. Виссе, К. Декер // РАМН, Сибирское отделение, Новосибирск, 1992. – 264с.
14. Пашенков, М.В. Основные свойства дендритных клеток / М.В. Пашенков, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2001. – №4. – С. 7-16.
15. Совалкин, В.И. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени. /В.И. Савалкин, Г.Р. Бикбаева, Н.А. Жуков и др. // Гепатология – 2005. – №1. – С.4-7.
16. Токарев, Э.С. Биологически активные вещества, улучшающие функциональное состояние печени. /Э.С. Токарев, Н.П. Блохина, Е.А. Некрасов // Вопросы питания. – 2007. – Т. 76, № 4. – С. 4-9.
17. Федосов, А.А. Сравнительный анализ субпопуляционного состава тимоцитов и Т-лимфоцитов периферической крови потомства самок с хроническим экспериментальным поражением печени различного генеза. / А.А. Федосов, Г.В. Брюхин // Иммунология. – 2004. – №2. – С. 83-86.
18. Хаитов, Р.М. Иммунология. /Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович //Учебник. – Медицина, 2000. – 432 с.
19. Харченко, Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів. / Н.В. Харченко //Вісник фармакології та фармації. – 2001. – № 3. – С. 18-25.
20. Хлыстова, З.С. Карта заселения органов иммунной системы эмбриона и плода человека Т- и В- лимфоцитами и начало эндокринной функции тимуса. /З.С. Хлыстова, С.П. Шмелева, И.И. Калинин и др. //Иммунология. – 2002. – №2. – С. 80-82.
21. Черешнев, В.А. Морфогенетическая функция иммуокомпетентных клеток при восстановительных процессах в печени. / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, М.Т. Абидов и др. // Иммунология. – 2004. – № 4. – С. 204-206.
22. Averill, L. Differential dysfunction in dendritic cell subsets during chronic HCV infection. / L. Averill, W.M. Lee, N.J. Karandikar // Clin Immunol. – 2007. – V.123, №1. – P. 40-49.
23. Bernal, W. Tumor necrosis factor genomic polymorphism and outcome of acetaminophen (paracetamol)- induced acute liver failure. / W. Bernal, P. Donaldson, J. Underhill // J.Hepatol. – 1998.- V.29, №1. – P.53-59.
24. Boudi, M. Protection against acetaminophen-induced liver injury and lethality by interleukin 10: role of inducible nitric oxide synthase. / M. Boudi, Y. Masubuchi, T.P. Reilly // Hepatology. – 2002. – V. 35, №2. – P. 289-298.
25. Britton, R.S. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis. / R.S. Britton, B.R. Bacon // Hepato-Gastroenterology.-1994.- V. 41, №4.- P. 343-348.
26. Budhu, A. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. / A. Budhu, X.W. Wang //J Leukoc Biol. – 2006. – V. 80, №6. – P. 1197-1213.
27. Cubero, F.J. Kupffer cells and alcoholic liver disease. / F.J. Cubero, N. Nieto //Rev Esp Enferm Dig. – 2006. – V.98, №6. – P. 460-472.
28. Fan, X. Determination of serum cytokines in individuals with HCV infection. / X. Fan, W. Liu, C. Li //Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2000. – V. 14, №2. – P. 145-147.
29. Ferre, N. New insights into the regulation of liver inflammation and oxidative stress. / N. Ferre, J. Claria //Mini Rev Med Chem. – 2006. – V. 6, №12. – P. 1321-1330.
30. Folch-Puy, E. Importance of the liver in systemic complications associated with acute pancreatitis: the role of Kupffer cells. / E.Folch-Puy // J Pathol. – 2007. – V. 211, №4. – P. 383-388.
31. Franceschini, B. The complex functions of mast cells in chronic human liver diseases. / B. Franceschini, G. Ceva-Grimaldi, C. Russo et al. // Dig Dis Sci. – 2006. –V. 51, №12. – P. 2248-2256.
32. Gobejishvili, L. Chronic ethanol-mediated decrease in cAMP primes macrophages to enhanced LPS-inducible NF-kappaB activity and TNF expression: relevance to alcoholic liver disease. / L. Gobejishvili, S. Barve, S. Joshi-Barve, et al. //Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2006. – V. 291, №4. – G681-688.
33. Huang, Y. Defective hepatic response to interferon and activation of suppressor of cytokine signaling 3 in chronic hepatitis C. / Y. Huang, J.J. Feld, R.K. Sapp et al. //Gastroenterology. – 2007. – V. 132, №2. – P. 33-744.
34. Isse, K. Characterization of biliary intra-epithelial lymphocytes at different anatomical levels of intrahepatic bile ducts under normal and pathological conditions: numbers of CD4+CD28- intra-epithelial lymphocytes are increased in primary biliary cirrhosis. /K. Isse, K. Harada, Y. Sato, Y. Nakanuma //Pathol Int. – 2006. – V. 56, №1. – P. 17-24.
35. Jaeschke, H. Mechanisms of Liver Injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions. /H. Jaeschke//Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2006. – V. 290, №6. – G1083-1088.
36. Jaeschke, H. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. / H. Jaeschke, T. Hasegawa //Liver Int. – 2006. – V. 26, №8. – P.912-919.
37. Kanto, T. Impaired function of dendritic cells circulating in patients infected with hepatitis C virus who have persistently normal alanine aminotransferase levels. / T. Kanto, M. Inoue, M. Miyazaki et al. //Intervirology. – 2006. – V.49, №1-2. – P. 58-63.
38. Knolle, P.A. Involvement of the liver in the induction of CD8 T cell tolerance towards oral antigen. / P.A. Knolle //Z Gastroenterol. – 2006. – V.44, №1. – P 51-56.
39. Lalazar, G. Glycolipids as immune modulatory tools. / G. Lalazar, S. Preston, E. Zigmund, et al. //Mini Rev Med Chem. – 2006. – V. 6, №11. – P. 1249-1253.
40. Lalor, P.F. Activation of vascular adhesion protein-1 on liver endothelium results in an NF-kappaB-dependent increase in lymphocyte adhesion. / P.F. Lalor, P.J. Sun, C.J. Weston, et al.// Hepatology. – 2007. – V. 45, №2. – P. 465-474.
41. Ludwig, I.S. Two way communication between neutrophils and dendritic cells. / I.S. Ludwig, T.B. Geijtenbeek, Y. van Kooyk // Curr Opin Pharmacol. – 2006. – V. 6, №4. – P. 408-413.
42. Malysheva, A.M. Activity of nucleolar organizers in hepatocytes of rats with cirrhosis of the liver after treatment with bioactive preparations. / A.M. Malysheva, P.N. Popkov, E.L. Kurenkov, V.E. Ryabinin, S.I. Grobovoi //Bull Exp Biol Med. – 2006. – 142, №1. – P. 102-104.
43. Melhem, A. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. / A. Melhem, N. Muhanna, A. Bishara, et al.//J Hepatol. – 2006. – V.45, №1. – P. 60-71.
44. Racanelli, V. The liver as an immunological organ. / V. Racanelli, B. Rehmann //Hepatology. – 2006. – V. 43, (2 Suppl 1). – P. S54-62.
45. Roberts, R.A. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. / R.A. Roberts, P.E. Ganey, C. Ju, et al. //Toxicol Sci. – 2007. – 96. – №1. – P. 2-15.
46. Sanchez Perez, M.J. Lipid peroxidation and serum cytokines in acute alcoholic hepatitis. / M.J. Sanchez Perez, E. Gonzalez-Reimers, F. Santolaria-Fernandez, //Alcohol Alcohol. -2006. – V. 41, №6. – P. 593-597.
47. Swiatkowska-Stodulska, R. Interleukin-8 in the blood serum of patients with alcoholic liver disease. / R. Swiatkowska-Stodulska, A. Bakowska, A. Drobinska-Jurowiecka //Med Sci Monit. – 2006. – V.12, №5. – P. CR215-220.
48. Wang J. Phenotypic and functional status of intrahepatic T cells in chronic hepatitis C. / J. Wang, T.H. Holmes, L.L. de Guevara, et al. //J Infect Dis. – 2006. – 15. – V.194, №8. – P. 1068-1077.
49. Xing, T. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure. / T. Xing, L. Li, H. Cao, J. Huang // Clin Exp Immunol. – 2007. – V. 147, №1. – P. 184-188.

Поступила 30.01.08