

ХАРАКТЕРИСТИКА И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ФАГОЦИТАРНЫХ КЛЕТОК СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ВОСПАЛЕНИИ ПЕЧЕНИ

В. П. Андреев, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



Хронические болезни печени – это сложный многостадийный процесс с участием множества иммунных и неиммунных клеток. Для понимания патологии многих заболеваний печени необходимы знания о клеточной биологии фагоцитов. В обзоре обобщено наше текущее восприятие роли клеток-фагоцитов системы врожденного иммунитета при хроническом воспалении с акцентом на их взаимодействие с участниками воспаления. Лучшее понимание роли клеток при врожденном иммунном ответе может послужить основой для разработки новых иммунотерапевтических подходов для лечения заболеваний печени асептической и инфекционной природы.

Цель обзора – визуализировать и обобщить текущие результаты исследования функций профессиональных фагоцитов печени и их роли в инициации иммунного ответа во взаимосвязи с воспалительными маркерами.

Визуализация разных типов клеток, в частности профессиональных фагоцитов, проведена с использованием полутонких срезов, приготовленных из фиксированных особым способом биоптатов печени, что позволило оценить их количество и получить данные об изменении окружающей их ткани в условиях патологии. В дополнение к этому методу электронно-микроскопический метод позволил оценить состояние внутриклеточных структур. Обзор дополнен результатами собственных исследований, полученных с помощью данных методов, особое внимание уделено фагоцитам, ответственным за врожденный иммунитет.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, воспаление, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы.

CHARACTERISTICS AND VISUALIZATION OF PHAGOCYtic CELLS OF THE IMMUNITY SYSTEM IN LIVER INFLAMMATION

V. P. Andreev, V. M. Tsyркunov, N. I. Prokopchik

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Chronic liver disease is a complex multi-stage process involving many immune and non-immune cells. Understanding the pathology of many liver diseases requires knowledge of the cell biology of phagocytes. The review summarizes our current perception of the role of phagocyte cells of the innate immune system in chronic inflammation, with an emphasis on their interaction with inflammatory participants. A better understanding of the role of the cells in the innate immune response may serve as the basis for the development of new immunotherapeutic approaches for the treatment of aseptic and infectious liver diseases.

The purpose of the review is to visualize and summarize the current results of the study of the functions of professional liver phagocytes and their role in initiating the immune response in relation to inflammatory markers.

Visualization of various cell types, in particular, professional phagocytes, was carried out using semi-thin sections prepared from specially fixed liver biopsies which made it possible to estimate their number and obtain data on changes in the surrounding tissue in pathological conditions. In addition to this method, the electron microscopic method made it possible to assess the state of intracellular structures. The review is supplemented by the results of our own studies obtained using these methods, with a special focus on phagocytes responsible for innate immunity.

Keywords: innate immunity, inflammation, macrophages, monocytes, dendritic cells, neutrophils.

Автор, ответственный за переписку

Андреев Виктор Павлович, канд. биол. наук, профессор;
Гродненский государственный медицинский университет;
e-mail: andrvp@yandex.ru

Corresponding author:

Andreev Viktor, PhD (Biology), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: andrvp@yandex.ru

Для цитирования: Андреев В. П. Характеристика и визуализация фагоцитарных клеток системы врожденного иммунитета при воспалении печени / В. П. Андреев, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик // Гепатология и гастроэнтерология. 2023. Т. 7, № 1. С. 28-36. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-28-36>.

For citation: Andreev VP, Tsyркunov, VM, Prokopchik NI. Characteristics and visualization phagocytic cells of the immunity system in inflammation of the liver Hepatology and Gastroenterology. 2023;7(1):28-36. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-28-36>.

Введение

Печень представляет собой физиологический мост между молекулами кишечного происхождения и системным кровообращением. В печень одновременно поступает оксигенированная кровь по печеночной артерии из системного кровообращения и по воротной вене (80%) от кишечника и других органов брюшной полости, которая затем в виде смеси дренируется по тонкостенным синусоидам в центральную вену печеночной доли, омывая популяцию резидентных макрофагов – клеток Купфера (КС) в просвете синусоидов [1].

Печень считается уникальным иммунологическим органом из-за преобладающей роли врожденного иммунитета, поскольку она содержит большое количество иммунных клеток системы врожденного иммунитета, которые координируются, создавая толерогенную среду и устраняя вторгшиеся молекулярные патогены, инфицированные или трансформированные клетки [2-4].

Постоянное праймирование и регуляция обеспечивают соответствующую иммунную активацию при воздействии патогенов, повреждающих печень и вызывающих воспаление. Неспособность точно различить, отрегулировать или эффективно устранить воспаление нарушает этот баланс, ставя под угрозу общее состояние организма в результате либо чрезмерно толерантного, либо сверхактивного воспалительного ответа [5].

В организме существует множество классов фагоцитов, каждый из которых выполняет разные специализированные функции, связанные с фагоцитозом. Фагоциты называются «профессиональными» или «непрофессиональными» в зависимости от того, насколько они эффективны при фагоцитозе. К профессиональным фагоцитам относятся многие типы лейкоцитов (макрофаги, моноциты, нейтрофилы, дендритные и тучные клетки). Профессиональные фагоциты имеют на своей поверхности рецепторы, которые могут обнаруживать опасные молекулы и инфекционные агенты. Моноциты и дендритные клетки (ДК), циркулирующие в крови или инфильтрирующие разные лимфоидные и нелимфоидные ткани, происходят из разных предшественников костного мозга и обычно недолговечны. Наоборот, подмножества резидентных макрофагов (МФ) – долгоживущие, поскольку они происходят от эмбриональных предшественников, обладающих способностью к самообновлению в течение жизни человека [6].

Другие клетки, например эпителиальные, эндотелиальные и фибробласты, также могут участвовать в фагоцитозе, но не имеют рецепторов для обнаружения опсонизированных патогенов и не являются клетками иммунной системы [7].

Врожденные иммунные клетки способны распознавать ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (PAMP). К ним относятся компоненты микроорганизмов (липополисахарид, ЛПС), гликолипиды, флагеллин, липопротеины, вирусная РНК, бактериальная ДНК и эндогенные лиганды (белки теплового шока, высвобождаемые поврежденными или некротизированными клетками-хозяевами) через их рецепторы распознавания образов (PRR), которые включают рецепторы бактериальных углеводов и толл-подобные рецепторы (TLR). Взаимодействие PAMPs с PRR приводит к целенаправленному и специфическому разрушению активирующего организма, инфицированных или опухолевых клеток путем высвобождения цитотоксических агентов или фагоцитоза. Активированные врожденные иммунные клетки первоначально продуцируют провоспалительные хемокины и цитокины, которые создают благоприятную местную среду для борьбы с инфекцией и привлекают другие иммунные клетки в пораженную область [2, 8].

Макрофаги (МФ) – ключевые клеточные компоненты печени, играющие важную роль в поддержании гомеостаза, в процессах повреждения и восстановления при острых и хронических заболеваниях органа. МФ печени состоят из онтогенетически разных популяций, называемых КС и МФ, происходящих из моноцитов (рис. 1).

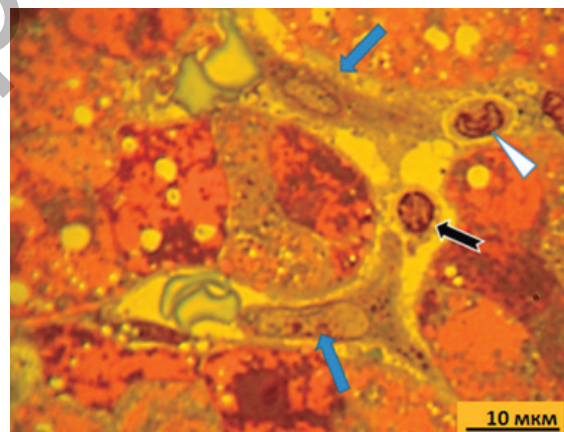


Рисунок 1. – КС/макрофаги (голубые стрелки) в просвете синусоида в тесном контакте с лимфоцитом (черная стрелка) и моноцитом – наконечник стрелки. Полутонкий срез. Окраска: азур II, основной фуксин
Figure 1. – KC/macrophages (blue arrows) in the lumen of a sinusoid in close contact with a lymphocyte (black arrow) and a monocyte – arrowhead

Первые – резидентные самообновляющиеся, в основном немигрирующие фагоциты, служащие сигнальными индикаторами гомеостаза печени. Хотя обе клеточные популяции в печени демонстрируют основные функции МФ, такие как фагоцитоз, распознавание сигналов опасности, высвобождение цитокинов, процессинг антигенов и способность управлять иммунными ответами, КС и рекрутированные моноциты сохраня-

ют характерные маркеры онтогенеза и остаются заметно различающимися по нескольким функциональным аспектам. В то время как КС доминируют в поддержании гомеостаза («сигнальная функция»), МФ, происходящие из моноцитов, преобладают при остром или хроническом повреждении («группа экстренного реагирования»), что делает их интересной мишенью для новых терапевтических подходов при заболеваниях печени [9, 10].

Клетки Купфера (КС). КС (резидентные МФ печени), играют центральную роль в воспалении печени, локализуются в просвете синусоидов, составляя около 30% синусоидальных клеток [11]. КС находятся в непосредственной близости от эндотелиальных (LSEC) и иммунных клеток, попадающих в микрососудистую сеть печени в основном через воротную вену. КС экспрессируют широкий спектр поверхностных рецепторов, опосредующих фагоцитоз, что делает эти клетки высокоэффективными фильтрами эндогенных и экзогенных антигенов [12].

КС – критический компонент мононуклеарной фагоцитарной системы, играют центральную роль как в печеночном, так и в системном ответе на патогены. В здоровой печени КС проявляют так называемый «толерогенный» фенотип (рис. 2) [13].

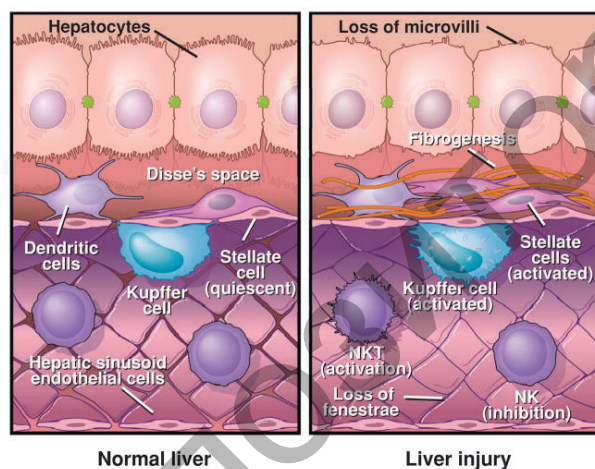


Рисунок 2. – Локализация КС в печеночном синусоиде в здоровой и больной печени [13]

Figure 2. – Localization of KC in the hepatic sinusoid in a healthy and diseased liver [13]

Эта толерантность необходима для предотвращения нежелательных иммунных реакций на поступающие из кишечника в печеночный синусоид иммунореактивные агенты, а также антигены, присутствующие на мертвых или умирающих клетках, когда они выводятся из циркуляции в печени. Однако при определенных состояниях КС переходят от толерогенного фенотипа к патологически активированному состоянию, характерному для хронических воспалительных заболеваний (рис. 2) [14].

В нормальных условиях КС – долгоживущие и самообновляющиеся, однако если эта популя-

ция резидентных клеток истощена, моноциты, происходящие из гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге и мигрирующие через кровообращение в печень, также могут полностью дифференцироваться в истинные КС [15].

КС секретируют мощные медиаторы воспалительного ответа (АФК, эйкозаноиды, NO, CO, TNF-а и другие цитокины) и таким образом контролируют раннюю фазу воспаления печени, играя важную роль во врожденной иммунной защите. Высокий уровень воздействия на КС ЛПС может привести к интенсивному производству медиаторов воспаления и в конечном итоге – к повреждению печени. Помимо типичной активности МФ, КС играют большую роль в клиренсе стареющих и поврежденных эритроцитов. МФ печени модулируют иммунные ответы посредством презентации антигена, подавления активации Т-клеток антигенпрезентирующими LSEC посредством паракринного действия IL-10, простаноидов и TNF-а и участия в развитии толерантности к бактериальным суперантигенам. Во время воспаления КС, выделяя ферменты и цитокины, могут модулировать экстрацеллюлярный матрикс (ECM) [16].

Наши исследования подтверждают наличие феномена неоднородности печеночных МФ у пациентов с разной патологией, однако более выраженное разнообразие отмечено у пациентов с ко-инфекцией HCV+HIV, неоднородность МФ у которых нарастала по мере увеличения иммуносупрессии (рис. 3, 4).

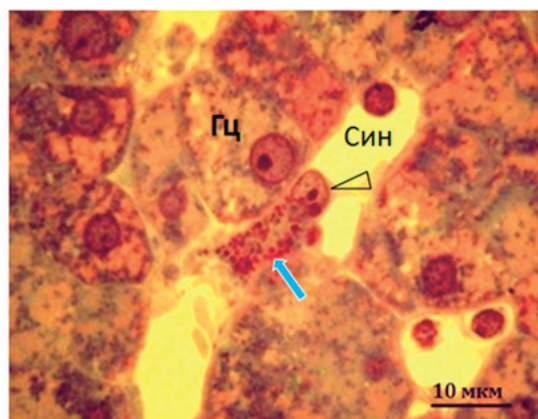


Рисунок 3. – Печеночные макрофаги: гетерогенность (HIV+HCV). Цитоплазма макрофага обозначена стрелкой, ядро – наконечником стрелки, Син – синусоид, Гц – гепатоцит. Полутонкий срез. Окраска: азур II, основной фуксин

Figure 3. – Hepatic macrophages: heterogeneity (HIV+HCV). The cytoplasm of a macrophage is indicated by an arrow, the nucleus is indicated by an arrowhead, Син. is a sinusoid, Гц is a hepatocyte

В условиях клеточного стресса и гибели гепатоцитов КС играют ключевую роль в рекрутировании моноцитов, происходящих из костного мозга, которые дифференцируются в тканевые макрофаги и первоначально имеют провоспалительный фенотип, продуцирующий разные цитокины и хемокины, которые могут привести к стеатозу и повреждению гепатоцитов. В ответ на

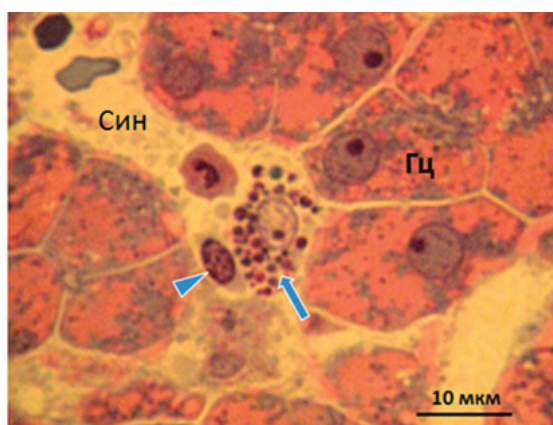


Рисунок 4. – Печеночные макрофаги: гетерогенность (HIV+HCV). Макрофаг обозначен стрелкой, лимфоцит – наконечником стрелки, Син – синусоид, Гц – гепатоцит. Полутонкий срез. Окраска: азур II, основной фуксин
Figure 4. – Hepatic macrophages: heterogeneity (HIV+HCV). The macrophage is indicated by arrows, the lymphocyte is indicated by the arrowhead, Син. is the sinusoid, Гц. is the hepatocyte

повреждение гепатоцитов КС становятся активными и секретируют провоспалительные и профиброзные факторы, например, TGF- β , который секретируется в основном КС, играет ключевую роль в фиброзе печени [17]. Печеночные МФ также усиливают фиброз печени за счет высвобождения IL-1 β , TNF- α , CCL2 и PDGF. Во время стеатоза печени нейтрофилы и КС выделяют АФК, способствуя активации stellatных клеток (HSC) и фиброзу печени (рис. 5) [18].

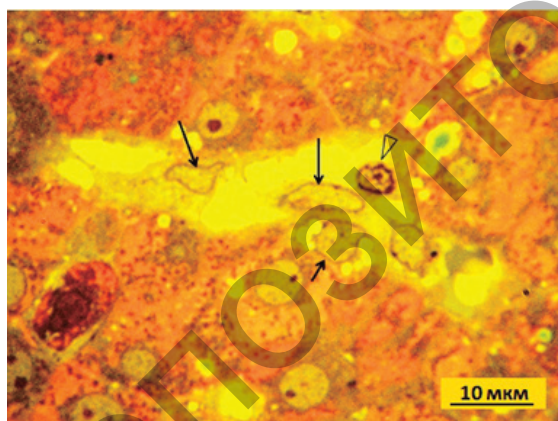


Рисунок 5. – КС в просвете синусоида (ядра обозначены длинными стрелками). Одна из КС в тесном контакте с HSC (короткая стрелка) и лимфоцитом (наконечник стрелки). Полутонкий срез. Окраска: азур II, основной фуксин
Figure 5. – KC in the lumen of the sinusoid (the nuclei are indicated by long arrows). One of the KCs in close contact with an HSC (short arrow) and a lymphocyte (arrowhead)

Если повреждение печени прекращается, специфические молекулярные сигналы заставляют печеночные МФ переключать свой фенотип на репаративные фагоциты, которые способствуют восстановлению тканей и регрессии фиброза. В связи с этим новые стратегии лечения заболеваний печени могут быть нацелены на КС. Данные, полученные на моделях мышей, и ранние клинические исследования у пациентов

с неалкогольным стеатогепатитом и фиброзом подтверждают мнение о том, что субпопуляции патогенных МФ могут быть успешно преобразованы в новые варианты лечения пациентов с заболеваниями печени [9].

Инфильтрирующие моноциты представляют собой самые крупные агранулярные лейкоциты и являются циркулирующими мононуклеарными фагоцитами. При попадании в ткани моноциты претерпевают морфофункциональные изменения и затем идентифицируются как МФ. И моноциты, и активированные МФ вместе с их цитокинами необходимы для воспаления и поддержания тканевых реакций, ведущих к хронизации воспаления. Моноциты распределяются по группам в зависимости от уровня их поверхностных белков CD14 и CD16 и хемокиновых рецепторов, а также их фагоцитарной активности. Отсутствие «CD» определяется как «-», умеренное выражение обозначается символом «+», высокое – как «++». Номенклатурный комитет Международного союза иммунологических обществ (NCIUIS) в 2017 г. выделил три разных подмножества моноцитов, определяемых как классические (CD14 $^{++}$ /CD16 $^{-}$, или Mon1), промежуточные (CD14 $^{++}$ /CD16 $^{+}$, или Mon2), и неклассические (CD14 $^{+}$ /CD16 $^{++}$, или Mon3) в крови здоровых взрослых людей [19–21]. Исследование трех описанных субпопуляций моноцитов с радиоактивной меткой у людей показало, что промежуточные и неклассические моноциты последовательно возникают из пула классических моноцитов. Эти же авторы установили, что классические моноциты праймированы для фагоцитоза, врожденных иммунных ответов и миграции; промежуточные моноциты были единственным подмножеством, экспрессирующим CCR5, и хорошо подходили для презентации антигена, секреции цитокинов, регуляции апоптоза и дифференцировки; также было показано, что они секретируют TNF- α , IL-1 β , IL-6 и CCL3 при стимуляции TLR [22].

Субпопуляции моноцитов отличаются своими поверхностными маркерами, продукцией разных цитокинов и, следовательно, своими функциями. Моноциты Mon1 участвуют в фагоцитозе, врожденных иммунных реакциях и миграции внутри тканей (рис. 6, 7). Моноциты Mon2 участвуют в регуляции апоптоза и проявляют ангиогенную активность, тогда как моноциты Mon3 можно рассматривать как эндотелиальные патрули, принимающие участие в поддержании иммунитета [23, 24]. Кроме того, моноциты Mon1 могут дифференцироваться в дендритные клетки.

Печеночные дендритные клетки (ДК, DCs) представляют собой редкую популяцию специализированных антигенпрезентирующих клеток, которые играют ключевую роль во врожденных иммунных реакциях, а также являются наиболее эффективными клетками для активации Т-клеточного иммунитета. В печени ДК обнару-

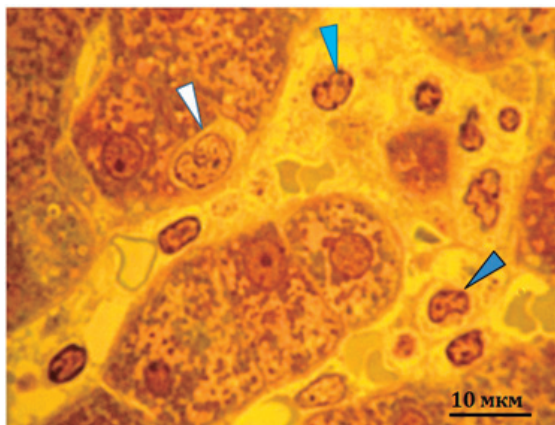


Рисунок 6. – Инфильтрация синусоида лимфоцитами и моноцитами (наконечники стрелок). Инвагинация моноцита в цитоплазму гепатоцита обозначена наконечником белого цвета. Полутонкий срез. Окраска: азур II, основной фуксин
Figure 6. – Infiltration of the sinusoid by lymphocytes and monocytes (arrowheads). Monocyte invagination into the hepatocyte cytoplasm is indicated by a white tip

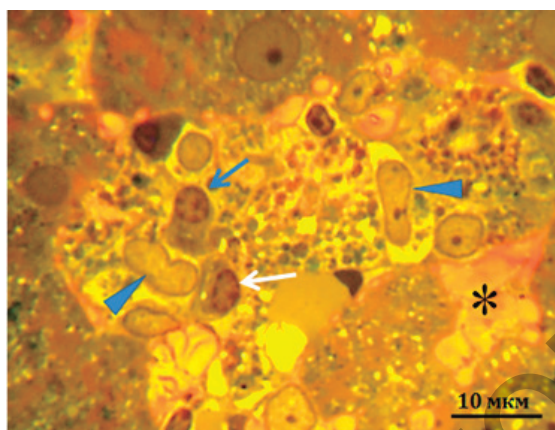


Рисунок 7. – Деструкция печеночной ткани с участием моноцитов (наконечники стрелок). Голубой стрелкой обозначен зрелый плазмоцит, белый – в стадии созревания. Очаг фиброзного материала обозначен звездочкой. Полутонкий срез. Окраска: азур II, основной фуксин
Figure 7. – Destruction of the liver tissue with the participation of monocytes (arrowheads). The blue arrow indicates a mature plasma cell, the white arrow indicates in the maturation stage. The focus of fibrous material is indicated by an asterisk

живаются преимущественно в перипортальном и перичентральном пространстве. Хотя количество ДК составляет менее 1% непаренхиматозных печеночных клеток, их считают ключевыми модуляторами печеночной иммунной системы. Среди иммунных клеток печени печеночные ДК обладают уникальной способностью к миграции, продуцируют определенные цитокины, способствуют ответу адаптивной иммунной системы и действуют как мост между врожденным и адаптивным видами иммунитета [25].

ДК образуют гетерогенную группу специализированных антиген-чувствительных и антиген-презентирующих клеток (АПК), которые необходимы для индукции и регуляции иммунных ответов. Во время начального этапа воспаления печени резидентные ДК печени фагоцитируют антигены и переносят их в локальные дрена-

рующие портальные лимфатические узлы, где антигены презентуются адаптивным наивным Т-клеткам. В биоптатах печени пациентов с гепатитами нами были найдены в синусоидах контакты дендритных клеток с лимфоцитами (рис. 8).

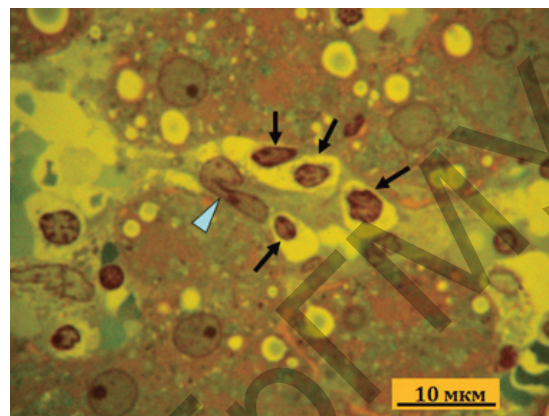


Рисунок 8. – Дендритная клетка (DCs) (ядро – наконечник стрелки) в просвете синусоида в контакте с лимфоцитами (стрелки)
Figure 8. – Dendritic cell (DCs) (nucleus - arrowhead) in the lumen of the sinusoid in contact with lymphocytes (arrows)

ДК/DCs подразделяются на 3 основных подмножества: миелоидные дендритные клетки (mDCs), или классические DCs типов 1 и 2, и плазмоцитоидные pDCs. Некоторые авторы дифференцируют DCs на четыре основных фенотипа: миелоидный CD8-альфа (-) B220 (-), лимфоидный CD8-альфа (+) B220 (-), плазмоцитоидный CD8-альфа (-) B220 (+) и естественный дендритный – киллер-клетка CD8-альфа (-) B220 (-) NK1.1 (+).

У людей pDCs демонстрируют морфологию плазматических клеток и экспрессируют CD4, HLA-DR, CD123, антиген-2 дендритных клеток крови (BDCA-2), TLR7 и TLR9 в эндосомальных компартментах (рис. 9, 10).

Все три подтипа ДК можно отличить по характерным факторам транскрипции, а также по экспрессии специфических поверхностных маркеров. ДК находятся в двух разных функциональных состояниях: «зрелом» и «незрелом». Они отличаются многими особенностями, но способность активировать антиген-специфические наивные Т-клетки во вторичных лимфоидных органах – отличительная черта зрелых ДК. Созревание ДК запускается нарушениями тканевого гомеостаза, выявляемыми путем распознавания PAMP или молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP) [26]. ДК также участвуют в индукции и поддержании иммунной толерантности в гомеостатических условиях. Их фенотипическая и функциональная гетерогенность указывает на их большую пластичность и способность модулировать в зависимости от своего микроокружения приобретенный иммун-

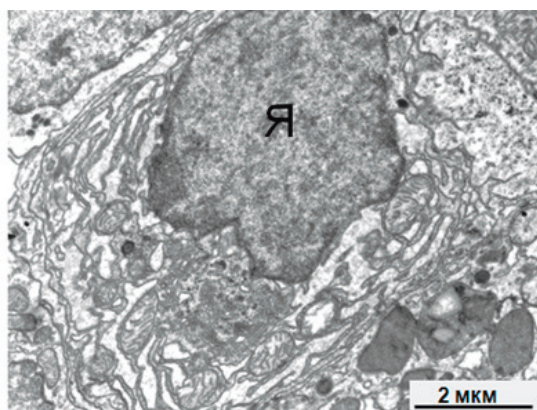


Рисунок 9. – Плазмоцитоподобная дендритная клетка (pDC) в инфильтрате портального тракта пациента с ПБЦ/ПБХ
Figure 9. – Plasmacytoid dendritic cell (pDC) in the portal tract infiltrate of a patient with PBC/PBC

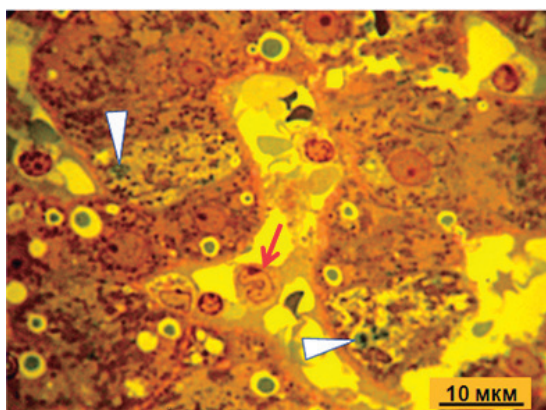


Рисунок 10. – Дендритная клетка с S-образным ядром (стрелка) в просвете синусоида. Гепатоциты в состоянии дистрофии с каплями желчи (наконечник). Полутонкий срез. Окраска: азур II, основной фуксин
Figure 10. – Dendritic cell with an S-shaped nucleus (arrow) in the lumen of the sinusoid. Hepatocytes in a state of dystrophy with drops of bile (tip)

ный ответ и в то же время делает их точную классификацию сложной, часто подлежащей пересмотру и совершенствованию [27]. Интересно, что DC играют двухфазную роль: при остром повреждении печени они действуют как защитные клетки, в то время как при хронических воспалительных состояниях – как увековечивающие воспаление и повреждение. Медиаторы воспаления и цитокины, другие сигналы повреждения клеток, высвобождаемые гепатоцитами, способствуют активации врожденных клеток, в том числе и нейтрофилов.

Нейтрофилы (полиморфоядерные лейкоциты) – первая линия защиты врожденной иммунной системы; играющая решающую роль в обороне хозяина от инфекционных патогенов, разрешении асептических повреждений и опосредовании острых и хронических воспалительных реакций (рис. 11, 12).

Играть решающую роль в иммунитете и воспалении нейтрофилам помогают такие сложные механизмы, как фагоцитоз, продукция супероксида, продукция цитокинов и хемокинов, деградация и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Хотя нейтрофилы могут

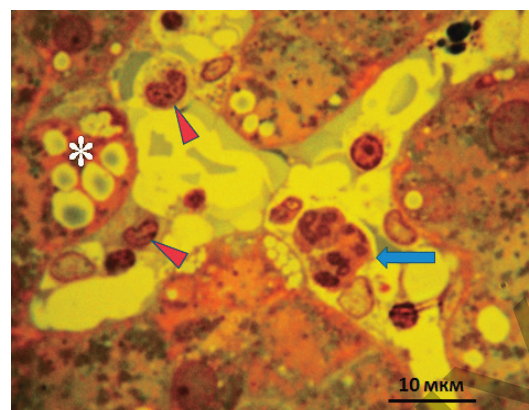


Рисунок 11. – Кластер пограничных палочко- и сегментоядерных нейтрофилов (стрелка) рядом с HSC; моноциты (наконечник стрелки), липидные капли гепатоцитов (звездочка). Полутонкий срез. Окраска: азур II, основной фуксин
Figure 11. – Cluster of borderline stab and segmented neutrophils (arrow) next to the HSC; monocytes (arrowhead), lipid droplets of hepatocytes (asterisk)

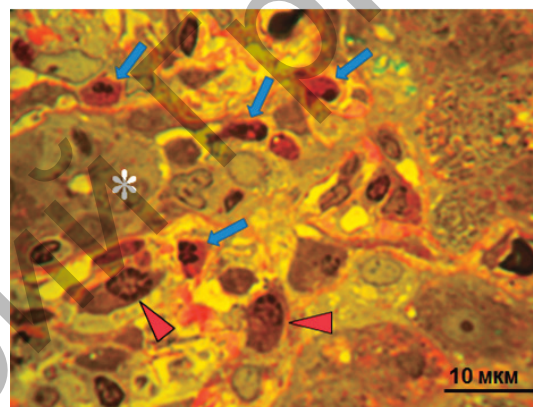


Рисунок 12. – Клеточный инфильтрат с преобладанием нейтрофилов (стрелки) в области портального тракта. Плазматические клетки (наконечники стрелки), желчный проток (звездочка). Полутонкий срез. Окраска: азур II, основной фуксин
Figure 12. – Cellular infiltrate with a predominance of neutrophils (arrows) in the region of the portal tract. Plasma cells (arrowheads), bile duct (asterisk)

играть защитную роль при острых воспалительных состояниях или повреждениях, продолжающаяся активность нейтрофилов при хронических воспалительных заболеваниях может способствовать повреждению тканей [28]. В связи с этим роль нейтрофилов в патогенезе заболеваний печени в последние годы вызывает повышенный интерес. Инфильтрация нейтрофилами обычно наблюдается при всех типах заболеваний печени. Важность нейтрофилов при хронических заболеваниях печени была оценена в последние годы, поскольку они могут связываться с другими иммунными и неиммунными клетками в печени.

Продукция и дифференцировка нейтрофилов происходит в костном мозге, где они образуются со скоростью $\sim 16 \times 10^{10}$ клеток/сутки у человека. Нейтрофилы уникальны среди других иммунных клеток из-за их короткого периода полураспада (6-8 ч), быстрого ответа и способности захваты-

вать микробы с помощью нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), которые представляют собой выступающие структуры, состоящие из деконденсированного хроматина и антимикробных/зернистых белков, которые позволяют нейтрофилам устранять внеклеточные патогены (рис. 13) [29].

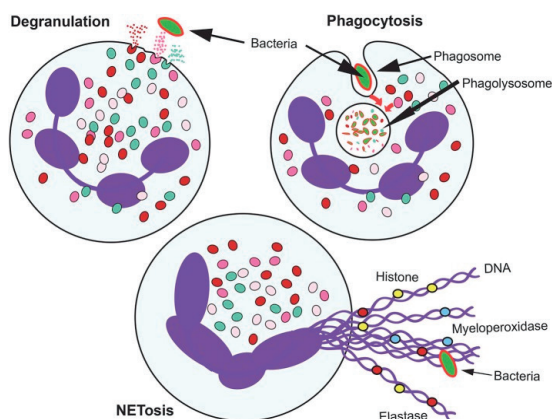


Рисунок 13. – Антимикробные механизмы нейтрофилов [29]
Figure 13. – Antimicrobial mechanisms of neutrophils [29]

В гомеостатических условиях нейтрофилы попадают в кровоток, мигрируют в ткани, где завершают свои функции, и, наконец, элиминируются макрофагами, и все это в течение суток. Нейтрофилы выполняют три основные антимикробные функции: фагоцитоз, дегрануляция и высвобождение ядерного материала в виде NET.

Эти функции считались до недавнего времени единственным назначением нейтрофилов. Однако текущие исследования, проведенные исследователями в нескольких областях клеточной биологии нейтрофилов, показали, что нейтрофилы обладают весьма разнообразным репертуаром функциональных реакций, выходящих за рамки простого уничтожения микроорганизмов. Нейтрофилы реагируют на многочисленные сигналы и продуцируют несколько цитокинов и других провоспалительных факторов, которые влияют на воспаление и регулируют его, а также иммунную систему.

Производство, созревание, высвобождение и элиминация нейтрофилов находятся под жестким контролем для поддержания гомеостатической стабильности и баланса между антимикробной и провоспалительной функциями. Основным регулятором выступает гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), способствующий развитию нейтрофилов путем взаимодействия с рецептором G-CSF и их высвобождению посредством подавления CXCR4 и повышения CXCR2 в нейтрофилах [1].

Продукция нейтрофильных гранул начинается, когда незрелые нейтрофилы переходят из миелобласта в промиелоцит, и продолжает производиться вплоть до стадии сегментоядер-

ных нейтрофилов. Существуют четыре основные группы гранул: азурофильные (первичные) гранулы, специфические (вторичные) гранулы, желатиновые (третичные) гранулы и (недавно обнаруженные) фиколин-1 гранулы (рис. 14, 15).

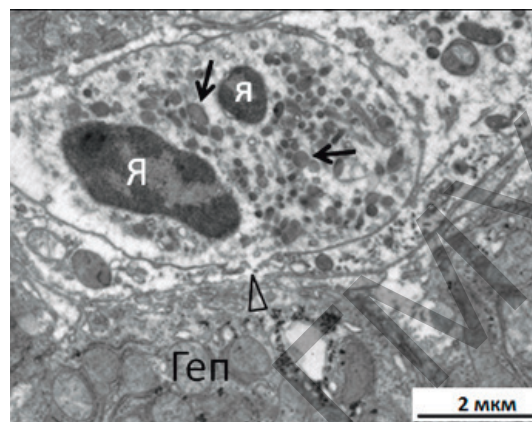


Рисунок 14. – Ультраструктура нейтрофила на участке с нарушенной эндотелиальной выстилкой (наконечник стрелки). В цитоплазме различимы фрагменты много-дольчатого ядра (Я) и цитоплазматические гранулы двух типов: крупные – специализированные лизосомы (стрелки) и мелкие – специфические гранулы; Геп – гепатоцит
Figure 14. – Neutrophil ultrastructure, in the area with a disturbed endothelial lining (arrowhead). In the cytoplasm, fragments of the multilobular nucleus (N) and cytoplasmic granules of two types are distinguishable: large - specialized lysosomes (arrows) and small - specific granules; Gen. - hepatocyte

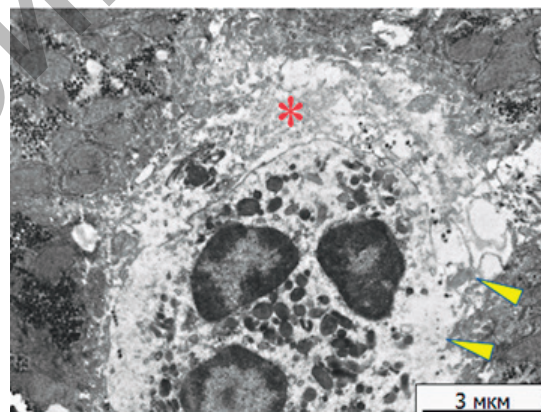


Рисунок 15. – Сегментоядерный нейтрофил, внедрившийся в гепатоцит. Участок лизиса гепатоцита (звездочка); разрушенная плазмолемма лейкоцита – наконечник стрелки
Figure 15. – A segmented neutrophil that has invaded a hepatocyte. Hepatocyte lysis site (asterisk); the destroyed plasmalemma of the leukocyte is the arrowhead

Нейтрофилы также содержат секреторные везикулы, которые не определяются как гранулы.

Роль нейтрофилов в патогенезе заболеваний печени в последние годы вызывает повышенный интерес. Нейтрофилы регулярно патрулируют синусоиды печени и резидентных нейтрофилов в печени немного. Вместо этого они могут быстро рекрутироваться в печень во время острой инфекции или повреждения печени и служить основным типом фагоцитов, ответственным за клиренс патогенов. Инфильтрация нейтрофилами обычно наблюдается при всех типах заболеваний печени. Однако выраженная активация

нейтрофилов также может вызывать повреждение печени. Поэтому нейтрофилы считаются «палками о двух концах» при остром воспалении печени. Важность нейтрофилов при хронических заболеваниях печени также была оценена в последние годы, поскольку они могут связываться с другими иммунными и неиммунными клетками в печени.

Инфильтрация печени нейтрофилами – это острая реакция на недавнее или продолжающееся повреждение печени, печеночный стресс или неизвестные системные воспалительные сигналы. Как только нейтрофилы достигают печени, они могут вызвать повреждение тканей от легкой до тяжелой степени и последующую печеночную недостаточность. Чтобы нейтрофилы появились в печени, они должны подвергнуться системной активации (праймированию) медиаторами воспаления, такими как цитокины, хемокины, факторы комплемента, иммунные комплексы, опсонизированные частицы и другие биологически активные молекулы, например фактор активации тромбоцитов. Нейтрофилы, накапливающиеся в микроциркуляторном русле печени (синусоидах и постсинусоидальных венулах), могут экстравазировать (трансмигрировать) в печеночную паренхиму, если получают сигнал

от пораженных клеток. Трансмиграция может быть опосредована градиентом хемокинов, установленным в направлении паренхимы печени, обычно включает координацию молекул адгезии на нейтрофилах ($\beta 2$ интегрины) и на эндотелиальных клетках (молекулы внутриклеточной адгезии, ICAM-1). После трансмиграции нейтрофилы прилипают к поврежденным гепатоцитам посредством своих интегринов $\beta 2$ и экспрессии ICAM-1 на гепатоцитах. Контакт нейтрофилов с гепатоцитами опосредует окислительное уничтожение гепатоцитов путем инициации респираторного взрыва и дегрануляции нейтрофилов, что приводит к онкотическому некрозу гепатоцитов [30].

Выводы

Фагоциты играют ключевую роль в патогенезе заболеваний печени, вызывая местное воспаление, восстановление тканей и системные осложнения. Они способствуют прогрессированию воспалительных заболеваний и восстановительных процессов в печени или тормозят их. Понимание биологии и внедрение методов визуализации этих клеток может послужить основой для разработки иммунотерапевтических стратегий с учетом стадий воспаления.

References

- Li L, Zeng Z. Live Imaging of Innate and Adaptive Immune Responses in the Liver. *Front Immunol.* 2020;11:564768. doi: 10.3389/fimmu.2020.564768.
- Acharya P, Chouhan K, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Cellular Mechanisms of Liver Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2021;12:671640. doi: 10.3389/fphar.2021.671640.
- Zhang S, Lu S, Li Z. Extrahepatic factors in hepatic immune regulation. *Front Immunol.* 2022;13:941721. doi: 10.3389/fimmu.2022.941721.
- Liaskou E, Wilson DV, Oo YH. Innate immune cells in liver inflammation. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:949157. doi: 10.1155/2012/949157.
- Ahmed O, Robinson MW, O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(6):1375-1386. doi: 10.1038/s41423-021-00639-2.
- Wacleche VS, Tremblay CL, Routy JP, Ancuta P. The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses.* 2018;10(2):65. doi: 10.3390/v10020065.
- Ernst JD, Stendahl O, editors. *Phagocytosis of Bacteria and Bacterial Pathogenicity.* Cambridge: Cambridge University Press; 2006. 296 p.
- Blaine KE, Hall MW. Immune Function in Critically Ill Septic Children. *Pathogens.* 2021;10(10):1239. doi: 10.3390/pathogens10101239.
- Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol.* 2017;66(6):1300-1312. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.026.
- Guillot A, Tacke F. Liver Macrophages: Old Dogmas and New Insights. *Hepatol Commun.* 2019;3(6):730-743. doi: 10.1002/hep4.1356.
- Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest.* 2017;127(1):55-64. doi: 10.1172/JCI88881.
- Sun YY, Li XF, Meng XM, Huang C, Zhang L, Li J. Macrophage Phenotype in Liver Injury and Repair. *Scand J Immunol.* 2017;85(3):166-174. doi: 10.1111/sji.12468.
- Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol.* 2013;3(2):785-97. doi: 10.1002/cphy.c120026.
- Abdullah Z, Knolle PA. Liver macrophages in healthy and diseased liver. *Pflugers Arch.* 2017;469(3-4):553-560. doi: 10.1007/s00424-017-1954-6.
- Scott CL, Zheng F, De Baetselier P, Martens L, Saeys Y, De Prijck S, Lippens S, Abels C, Schoonooghe S, Raes G, Devoogdt N, Lambrecht BN, Beschinn A, Williams M. Bone marrow-derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. *Nat Commun.* 2016;7:10321. doi: 10.1038/ncomms10321.
- Kmieć Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2001;161:III-XIII, 1-151. doi: 10.1007/978-3-642-56553-3.
- Xu Y, Sun X, Zhang R, Cao T, Cai SY, Boyer JL, Zhang X, Li D, Huang Y. A Positive Feedback Loop of TET3 and TGF- $\beta 1$ Promotes Liver Fibrosis. *Cell Rep.* 2020;30(5):1310-1318. e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.12.092.
- Dat NQ, Thuy LTT, Hieu VN, Hai H, Hoang DV, Thi Thanh Hai N, Thuy TTV, Komiya T, Rombouts K, Dong MP, Hanh NV, Hoang TH, Sato-Matsubara M, Daikoku A, Kadono C, Oikawa D, Yoshizato K, Tokunaga F, Pinzani M, Kawada N. Hexa Histidine-Tagged Recombinant Human Cytoglobin Deactivates Hepatic Stellate Cells and Inhibits Liver Fibrosis by Scavenging Reactive Oxygen Species. *Hepatology.* 2021;73(6):2527-2545. doi: 10.1002/hep.31752.
- Mongirdienė A, Liobikas J. Phenotypic and Functional Heterogeneity of Monocyte Subsets in Chronic Heart Failure Patients. *Biology (Basel).* 2022;11(2):195. doi: 10.3390/biology11020195.
- Ziegler-Heitbrock L. Report on the Nomenclature of Monocytes and Dendritic Cells in Blood Sub-Committee 15.12.2017 [Internet]. Available from: <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wp-iuis/app/uploads/2019/08/06110234/monocytes2017-9d369b75.pdf>
- Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, Schultze JL. Human Monocyte Subsets and

- Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2035. doi: 10.3389/fimmu.2019.02035.
22. Patel AA, Ginhoux F, Yona S. Monocytes, macrophages, dendritic cells and neutrophils: an update on lifespan kinetics in health and disease. *Immunology.* 2021;163(3):250-261. doi: 10.1111/imm.13320.
 23. Wacleche VS, Tremblay CL, Routy JP, Ancuta P. The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses.* 2018;10(2):65. doi: 10.3390/v10020065.
 24. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(5):306-321. doi: 10.1038/nri.2017.11.
 25. Méndez-Sánchez N, Córdova-Gallardo J, Barranco-Fragoso B, Eslam M. Hepatic Dendritic Cells in the Development and Progression of Metabolic Steatohepatitis. *Front Immunol.* 2021;12:641240. doi: 10.3389/fimmu.2021.641240.
 26. Lurje I, Hammerich L, Tacke F. Dendritic Cell and T Cell Crosstalk in Liver Fibrogenesis and Hepatocarcinogenesis: Implications for Prevention and Therapy of Liver Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7378. doi: 10.3390/ijms21197378.
 27. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, Evangelista GCM, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;9:3176. doi: 10.3389/fimmu.2018.03176.
 28. Othman A, Sekheri M, Filep JG. Roles of neutrophil granule proteins in orchestrating inflammation and immunity. *FEBS J.* 2022;289(14):3932-3953. doi: 10.1111/febs.15803.
 29. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol.* 2018;9:113. doi: 10.3389/fphys.2018.00113.
 30. Ramaiah SK, Jaeschke H. Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory liver injury. *Toxicol Pathol.* 2007;35(6):757-66. doi: 10.1080/01926230701584163.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Андреев Виктор Павлович, канд. биол. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: andrvp@yandex.ru

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvn11@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Прокопчик Николай Иванович, канд. мед. наук, доцент, Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about the authors

Andreev Viktor, PhD (Biology), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: andrvp@yandex.ru

Tsyrunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvn11@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Prokopchik Nikolaj, PhD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Поступила: 23.04.2023

Принята к печати: 03.05.2023

Received: 23.04.2023

Accepted: 23.05.2023

Трухан, Д. И. Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей : учебное пособие / Д. И. Трухан, И. А. Викторова, Д. С. Иванова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2023. – 127 с.

В учебном пособии отражены современные взгляды на этиологию, патогенез, классификацию основных заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Приведены сведения по эпидемиологии, клинической картине заболеваний, критериям их диагностики и дифференциальной диагностики, лечению, профилактике.

При подготовке пособия были использованы материалы последних научных и научно-практических конференций и симпозиумов, а также стандарты Министерства здравоохранения РФ, Всемирной организации здравоохранения, рекомендации международных экспертов, Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), статьи авторов в рецензируемых журналах.

Издание предназначено для врачей и клинических ординаторов, обучающихся в системе послевузовского профессионального образования врачей по специальностям: "Терапия", "Гастроэнтерология", "Общая врачебная практика (семейная медицина)", а также для студентов медицинских вузов, обучающихся по специальностям "Лечебное дело" и "Педиатрия".

