

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦИТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ: КЛЕТКИ КУПФФЕРА

Цыркунов В. М. (tvm111@mail.ru), Андреев В. П. (andrvp@yandex.ru),
Кравчук Р. И. (cnil@grsmu.by), Прокопчик Н. И. (prokopni@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Клетки Купффера (тканевые макрофаги, мононуклеарные фагоциты) являются ключевыми клеточными компонентами внутрипеченочной врожденной иммунной системы, играют ключевую роль в ликвидации воспаления печени, поддержании упорядоченности клеточных и неклеточных структур и в метаболическом гомеостазе печени.

Цель – представить структурно-функциональную характеристику клеток Купффера по результатам цитологической идентификации прижизненных биоптатов печени при ее разных поражениях.

Материал и методы. Биоптат печени получали путем проведения аспирационной биопсии печени у ВИЧ-инфицированных пациентов и с хроническим гепатитом С (ХГС), от которых получено письменное информированное согласие. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Массону, на гемосидерин по Перлсу. Полутонкие срезы (толщиной 1 мкм) последовательно окрашивали азур II, основным фуксином. Микрофотографии получали с использованием цифровой видеокамеры (Leica FC 320, Германия). Электронно-микроскопические препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличении 10000–60000 при ускоряющем напряжении 80 кВ. Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Германия) и программы для обработки изображений iTEM (Olympus, Германия).

Результаты. На собственном материале подробно представлены структурно-функциональные характеристики клеток Купффера, особенности строения, полиморфизм в зависимости от фагоцитарной активности при моноинфекциях ХГС, ВИЧ-инфекции и коинфекции ВИЧ/ХГС. На иллюстрациях представлены специфические внутриклеточные структуры и участие клеток Купффера в лизисе инфицированных гепатоцитов с участием и без участия цитотоксических лимфоцитов. Наличие различных популяций печеночных макрофагов, отличающихся по фенотипам, предполагает выполнение ими разных функций в печени и гомеостазе в целом, что важно для диагностики и для мониторинга терапии болезней печени.

Выводы. Проведение морфологических исследований биоптата печени с одновременным использованием разных методов клеточной идентификации значительно расширяет возможности прижизненной диагностики поражений печени разного происхождения и позволяет уточнить патогенетические и морфологические механизмы поражения печени. При ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов формируется особый фенотип КК, характеризующийся резким увеличением внутриклеточных включений в виде гранул разного размера, свидетельствующий о высокой функциональной активности КК.

Ключевые слова: печень, диагностика, морфология, клетки Купффера, визуализация

Введение

Одной из важнейших популяций клеток печени являются клетки Купффера (КК, тканевые макрофаги, клетки береговые, клетки синусоидные, клетки эндотелиальные звездчатые), признанные в мировой медицинской литературе и названные в честь Карла Купффера, профессора анатомии из Königsberg (затем Мюнхена), впервые описавшего их в 1876 г. В Польше эти клетки названы именем профессора патологической анатомии Ягеллонского университета Тадеуша Бровика (Tadeusz Browicz) [1–3].

КК являются ключевыми клеточными компонентами внутрипеченочной врожденной иммунной системы, играют главенствующую роль в начальный период воспаления печени. КК – важная популяция гетерогенной группы макрофагов печени, основная функция которых состоит в захвате и переработке старых нефункциональных клеток крови. Именно поэтому некоторые авторы считают, что к КК надо относиться с особым уважением [4]. КК играют центральную роль в поддержании упорядоченности клеточных и неклеточных структур и метаболическом гомеостазе печени. Они происходят от других КК вследствие митоза последних, а также из клеток костного мозга [5].

КК – большие звездчатые клетки, располагаются внутри печеночных синусоидных капилляров, частично на их бифуркациях. Их отростки проходят между эндотелиальными клетками и часто пересекают просвет синусоидов (рис. 1).

КК активируются при интервенции печени вирусами, бактериями, паразитами, под действием токсинов, в условиях ишемии, холестаза и других стрессорных факторов. Стимулированные КК секретируют биологически активные вещества, в том числе цитокины, простаноиды, оксид азота и активные формы кислорода. Данные факторы влияют на фенотип самих КК, а также фенотипы соседних клеток, таких как гепатоциты, звездчатые клетки Ито, эндотелиальные клетки и другие клетки иммунной системы [6].

В условиях воспалительного процесса количество макрофагов печени значительно возрастает (пополняется) за счет постоянного притока из крови моноцитов, которые, дифференцируясь, превращаются в тканевые макрофаги разной степени зрелости [7]. Резидентные (постоянно присутствующие) и свободные макрофаги, отнесенные к системе мононуклеарных фагоцитов печени, разнородны по происхождению и участию в воспалительном процессе. Резидентные макрофаги приобретают тканеспецифичные

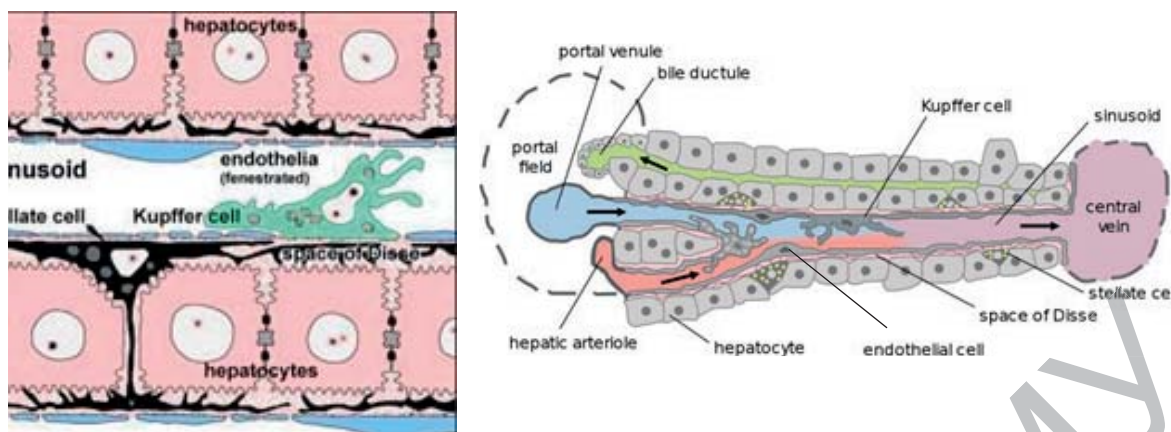


Рисунок 1. – Схематическое изображение КК среди других клеток синусоида

характеристики и поддерживают свою численность за счёт пролиферации *in situ* без какого-либо участия моноцитов. Эти две разновидности макрофагов функционально уникальны и выполняют разные иммунологические роли. КК, относящиеся к долгоживущим тканевым макрофагам, активируются и выступают в роли антигенпредставляющих клеток и регуляторов раннего иммунного ответа. Макрофаги костномозгового происхождения (воспалительные, или инфильтрирующие макрофаги) являются основными продуцентами провоспалительных цитокинов, играют решающую роль в инициировании и прогрессировании поражения печени, а также при последующем фиброзе печени и канцерогенезе [8].

Механизмы активации фагоцитов обоих типов принципиально одинаковы. Активирующими стимулами могут быть бактериальные продукты, например, липополисахариды (ЛПС), N-формимовые пептиды и другие, компоненты комплемента (например, C3 и C5), многие цитокины и антитела, рецепторы к которым присутствуют на мембранах фагоцитов [9].

В связи с тем, что КК имеют непосредственное отношение к ремоделированию органа и легко извлекаются из печеночной ткани путем ферментативного переваривания, они привлекают пристальное внимание в качестве потенциального источника клеточной терапии фиброза печени [10].

В последние годы разрабатываются специфические диагностические маркеры выявления КК в печени человека, к которым относятся CD163L (маркер резидентных макрофагов), CLEC5A (идентификатор провоспалительных макрофагов) и CD68 (неспецифичен) [11, 12].

В литературе в основном представлена описательная информация о КК и недостаточно иллюстрационных данных о структурно-функциональной характеристике КК применительно к клиническим исследованиям при разных поражениях печени.

Цель – представить структурно-функциональную характеристику КК по результатам цитологической идентификации биоптатов печени при ее различных поражениях.

Материал и методы

Биоптаты печени были получены путем проведения аспирационной биопсии печени у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и ВИЧ-инфекцией, от которых имелось письменное информированное согласие.

Для световой микроскопии полутонких срезов образцы биоптата печени пациентов размером 0,5×2 мм фиксировали методом двойной фиксации: вначале – по методике Sato Taizan [13]; затем образцы ткани в течение 1 часа дополнительно фиксировали в 1% осмиевом фиксаторе, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере Зёренсена pH 7,4. Для лучшего выявления внутриклеточных структур и межклеточного вещества на полутонких срезах в 1% четырехокиси осмия добавляли дихромат калия ($K_2Cr_2O_7$) или кристаллы хромового ангидрида (1 мг/мл). После дегидратации образцов в серии спиртовых растворов возрастающей концентрации и ацетоне они помещались в преполимеризованную смесь бутилового метакрилата и стирола и полимеризовались при 55°C. Полутонкие срезы (толщиной 1 мкм) последовательно окрашивали азур II, основным фуксином. Микрофотографии получали с использованием цифровой видеокамеры (Leica FC 320, Германия).

Электронно-микроскопическое изучение проводили в образцах биоптатов печени размером 0,5×1,0 мм, фиксированных 1% раствором четырехокиси осмия на 0,1 М буфере Миллонига, pH 7,4, при +4°C в течение двух часов [14]. После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заливали в аралдитовую эпоксидную смолу [15, 16]. Из полученных блоков на ультрамикротоме Leica EM VC7 (Германия) готовили полутонкие срезы (400 нм) и окрашивали метиленовым синим. Срезы исследовались в световом микроскопе и выбирали однотипный участок для дальнейшего изучения ультраструктурных изменений. Ультратонкие срезы (35 нм) контрастировали 2% раствором уранилацетата на 50% метаноле [17] и цитратом свинца по E. S. Reynolds [18]. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличении 10 000–60 000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использо-

вались комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Германия) и программы для обработки изображений iTEM (Olympus, Германия).

Результаты и обсуждение

Размеры КК – 20-40 мкм. Строение КК отличается разнообразием, зависящим от фагоцитарной активности, свойств поглощенного материала, локализации в синусоидном капилляре (рис. 2).

КК содержат овальное ядро, разное количество митохондрий, хорошо развитый комплекс Гольджи, короткие цистерны гранулярной эндоплазматической сети (ГрЭС), множество лизосом, плотные остаточные тела и редкие кольцевые пластинки (лепестки), которые рассматривают как специализированную форму гранулярного эндоплазматического ретикулума (рис. 3, 4).

Внутриклеточные органеллы КК синтезируют ферменты для внутриклеточного и внеклеточного расщепления чужеродного материала,

антибактериальные и другие биологически активные вещества (протеазы, кислые гидролазы, пироген, интерферон, лизоцим и др.). Отражением фагоцитарной активности КК является количество лизосом, которых больше в «старых» клетках, и остаточных телец, представленных в виде плотных цитоплазматических гранул. В цитоплазме КК выделяют «клеточную периферию», обеспечивающую макрофагу способность передвигаться, втягивать микровыросты цитоплазмы, осуществлять эндо- и экзоцитоз. Наблюдаются также микротрубочки и пучки микрофиламентов.

На поверхности КК имеются непостоянные уплощенные цитоплазматические складки (ламеллоподии) или пластинчатые ножки (рис. 6), а также отростки (филоподии) и микроворсинки, покрытые гликокаликсом (рис. 3). Плазмолемма формирует червеобразные тельца с центрально расположенной плотной линией. Эти структуры могут представлять конденсированный гликокаликс [19].

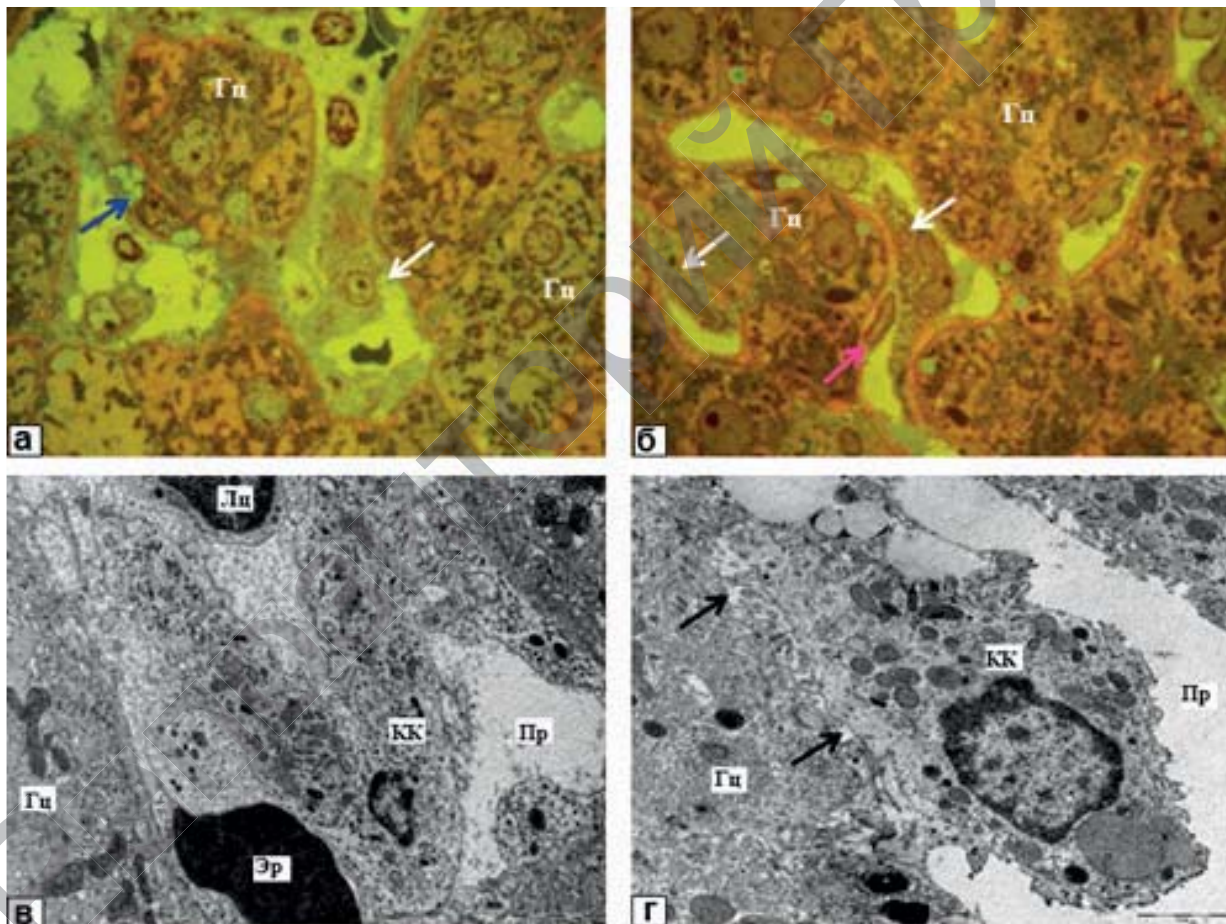


Рисунок 2. – Структура и локализация клеток Купффера (КК)

а) крупная КК, свободно располагающаяся в просвете синусоидного капилляра, содержит овальное ядро и большой объем цитоплазмы (белая стрелка); клетка Ито – синяя стрелка $\times 1000$; б) крупная КК, прикрепленная к эндотелию, содержит ядро по форме, близкой к бобовидной (белая стрелка) $\times 1000$; эндотелиальная клетка – розовая стрелка. $\times 1000$ (а, б – полутонкие срезы, окраска азур II-основной фуксин); в) КК, свободно располагающаяся в просвете синусоидного капилляра, содержит многочисленные цитоплазматические компоненты, тесно контактирует с лимфоцитом (Лц) и эритроцитом (Эр), Гц – гепатоцит, Пр – просвет синусоидного капилляра. $\times 10\,000$; г) КК, встроенная в эндотелиальную выстилку синусоидного капилляра, ее ворсинки (филоподии) переплетаются с микроворсинками гепатоцита. $\times 10\,000$ (в, г – электронограммы)

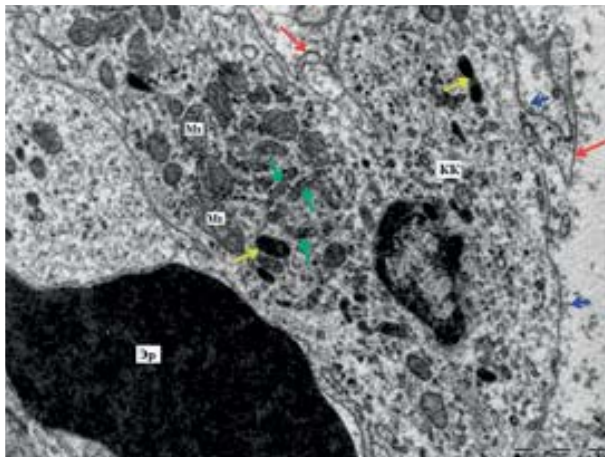


Рисунок 3. – Ультраструктурные компартменты КК

Многочисленные митохондрии (Мх), короткие цистерны ГрЭС (зеленые стрелки) и полиморфные плотные тельца (желтые стрелки) в цитоплазме КК. Эр – эритроцит. Синие стрелки – пушистый слой (гликокаликс). Красные стрелки – филоподии (узкие псевдоподиальные выросты). $\times 20\,000$. Электронограмма

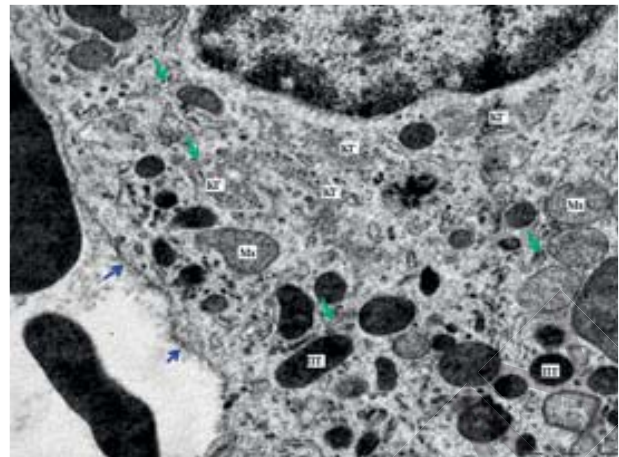


Рисунок 4. – Ультраструктурные компартменты КК

Многочисленные плотные тельца (ПТ). Митохондрии (Мх), содержащие матрикс умеренной электронной плотности и отчетливые кристы. Несколько диктиосом комплекса Гольджи (КГ). Малочисленные короткие цистерны ГРЭС (зеленые стрелки). Гликокаликс (синие стрелки) на поверхности КК. $\times 20\,000$. Электронограмма

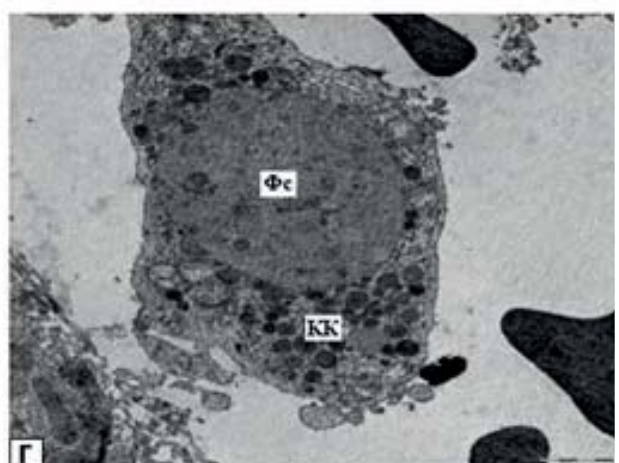
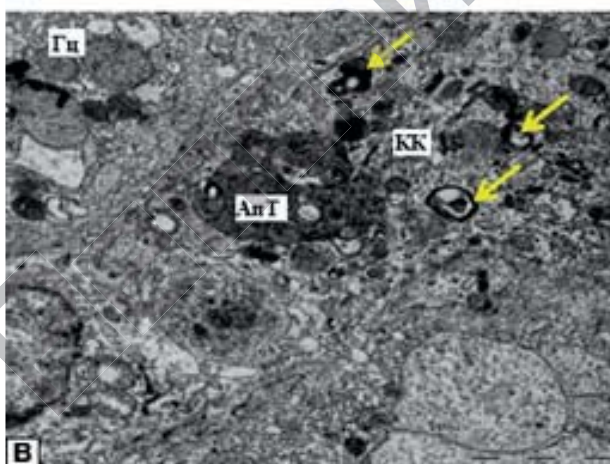
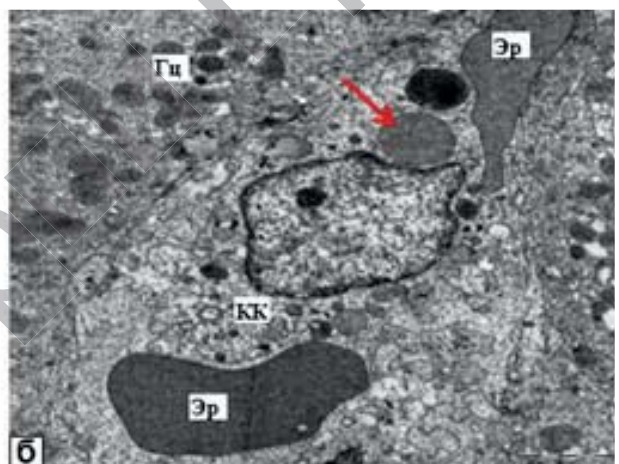
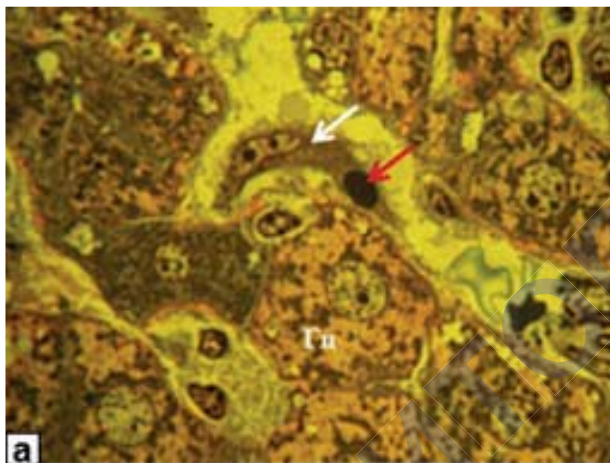


Рисунок 5. – Фагоцитарная активность клеток Купфера (КК)

а) КК (белая стрелка) содержит в цитоплазме эритроцит (красная стрелка); полутонкий срез; окраска азур II-основной фуксин, $\times 1000$; б) КК в контакте с гетерогенными эритроцитами (Эр), содержит в цитоплазме отживший свой срок эритроцит (красная стрелка), $\times 10\,000$; в) КК в состоянии высокой фагоцитарной активности, содержащая апоптотное тело (АпТ), многочисленные остаточные тельца (желтые стрелки) у пациента с сочетанным поражением печени ХГС+ВИЧ, $\times 15\,000$; г) КК свободно располагается в просвете синусоидного капилляра, содержит многочисленные митохондрии, плотные тельца и большую фаголизому (Фс). $\times 10\,000$ (б, в, г – электронограммы)

Небольшие многочисленные выросты цитоплазмы выглядят как «оборки» (рафлы) на одежде (англ. ruffl); при их смыкании в клетку попадает небольшой объем окружающей «жидкости» (микропиноцитозные вакуоли) вместе с растворенными в ней молекулами. КК также содержат большие фаголизосомы, которые часто содержат отжившие свой срок эритроциты и инородные вещества (рис. 5).

Набухая, КК выполняют роль сфинктеров синусоидных капилляров (рис. 6). В цитоплазме КК много пиноцитозных и фагоцитозных пузырьков или своеобразных трубочек, похожих на «червячков», представляющих депо клеточной мембраны для быстрой фагоцитарной реакции в ответ на попадание в клетку каких-либо частиц (рис. 6, 7). С помощью специфических

пузырьков осуществляется рецепторно-опосредованный эндоцитоз, который в упрощенном виде представлен следующими стадиями: рецепторы в плазмолемме, перемещаясь латерально по клеточной поверхности и связываясь с лигандами (макромолекулы, некоторые вирусы), накапливаются в области эндоцитозных ямок; вокруг таких ямок и образующихся из них пузырьков со стороны цитоплазмы собирается сетевидная оболочка из белка клатрина; в результате слияния клатриновых пузырьков образуется эндосома (рис. 6, 7).

Нередко отмечаются разные варианты клеточной кооперации КК между собой (рис. 8), с другими синусоидальными клетками: клетками Ито, лимфоцитами (рис. 9), эритроцитами (рис. 5б), нейтрофилами (рис. 11).

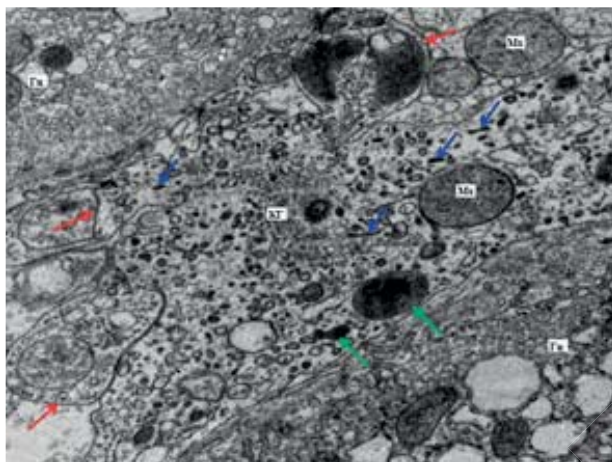


Рисунок 6. – Фрагмент цитоплазмы КК

Просвет синусоидного капилляра заполняет набухшая КК, в её цитоплазме выявляются компоненты комплекса Гольджи (ГГ), митохондрии (Мх), многочисленные мелкие полиморфные гранулы и пузырьки (синие стрелки), красные стрелки – ламеллоподии, зеленые стрелки – плотные тельца, Гц – гепатоциты. $\times 20\,000$. Электронограмма

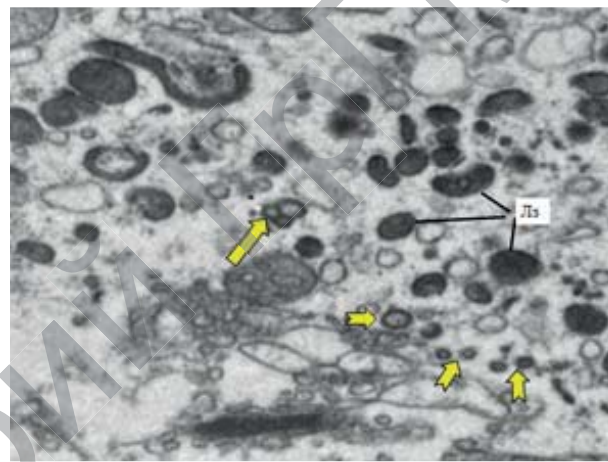
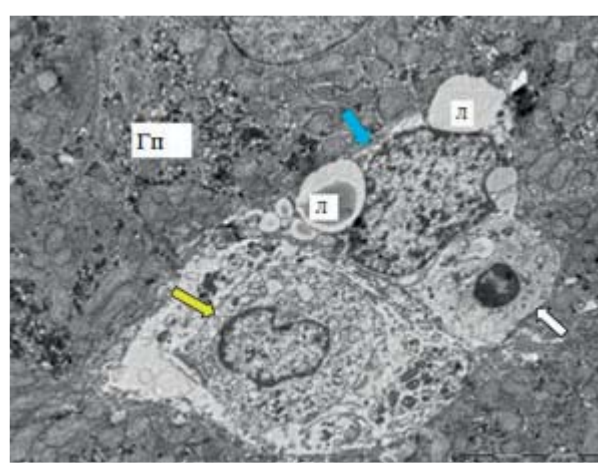
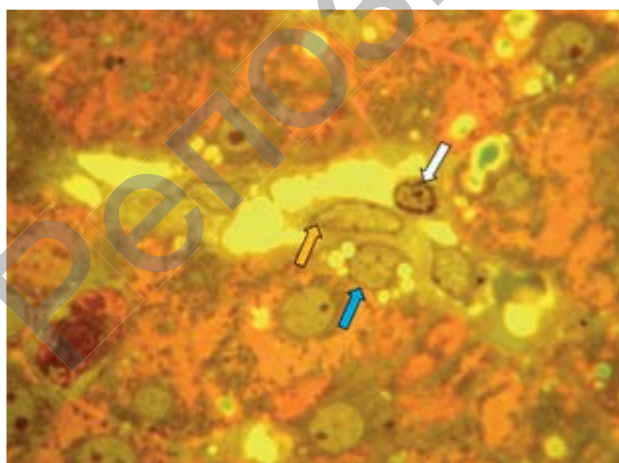


Рисунок 7. – Фрагмент цитоплазмы КК

Лизосомы – черные линии; клатриновые везикулы – маленькие стрелки; объединение клатриновых везикул – большая желтая стрелка. $\times 40\,000$. Электронограмма



Рисунки 8-9. – Синусоидный гемокапилляр

КК (рис. 8, желтая стрелка) и моноцит/макрофаг (рис. 9, желтая стрелка), контактируют с клеткой Ито (синяя стрелка), лимфоцитом (белая стрелка). Гп – гепатоцит, Л – липидные капли клетки Ито; темные гранулы в гепатоците – гликоген; рис. 8 – полутонкий срез. Окраска азури II-основной фуксин. $\times 1000$; рис. 9. $\times 8\,000$. Электронограмма

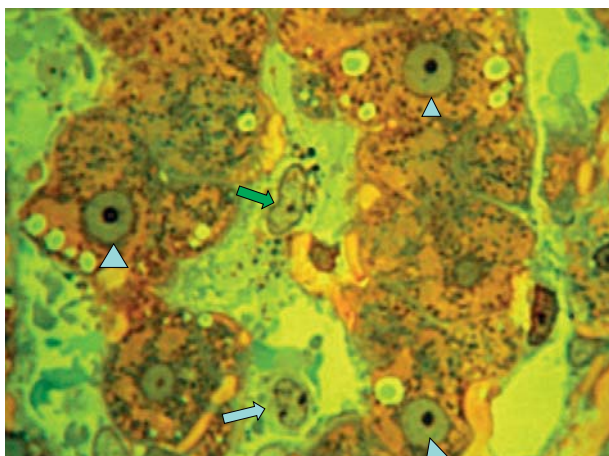


Рисунок 10. – Гипертрофированная КК в синусоидном капилляре

Крупное ядро (зеленая стрелка) и разного размера плотные гранулы указывают на активированное состояние КК. Голубые треугольники – ядра гепатоцитов. Голубая стрелка – моноцит/макрофаг. $\times 1000$

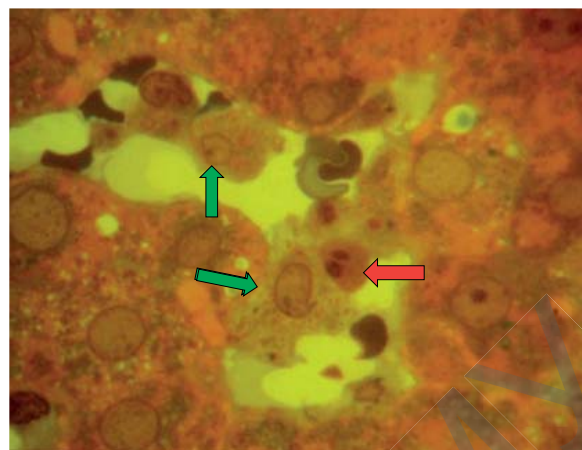


Рисунок 11. – Контакты макрофагов (зеленые стрелки) и нейтрофилов (красная стрелка) в синусоидном капилляре в перипортальной области дольки

Полутонкий срез. Окраска: азул II-основной фуксин. $\times 1000$

Популяция КК в синусоидальной выстилке печени составляет приблизительно 15% от общей популяции клеток печени. При этом приблизительно 43% КК расположено в перипортальной зоне дольки, 28% – в средней и 29% – в центральной зоне. КК в физиологических условиях являются долгоживущими и способными к самообновлению [20]. КК способны к амебоидному движению и могут выходить в просвет синусоидов. Существуют доказательства, что КК способны мигрировать вдоль синусоидальных стенок со средней скоростью $4,6 \pm 2,6$ (SD) мкм/мин [21].

В зависимости от расположения в дольке КК различаются по функциям и фенотипу, который они адаптируют к разному микроокружению сигналов в печени [22, 23]. Перипортальные клетки значительно крупнее и проявляют более высокую фагоцитарную и лизосомальную активность по сравнению с клетками средней и перивенозной зон (рис. 10, 11) [24].

Существует ряд доказательств, демонстрирующих значительную гетерогенность активности макрофагов печени, которую классифицировали на две популяции – M1 и M2 [25]. M1, или классически активированные макрофаги, характеризуются повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-12 и индуцибельную NO-синтазу – iNOS), тогда как M2 или альтернативно активированные макрофаги, проявляют низкую экспрессию провоспалительных цитокинов и высокую экспрессию противовоспалительных медиаторов (IL-10 и IL-1 [26]. Кроме того, в группе M2 отмечена значительная гетерогенность (M2a, M2b и M2c), в которой подклассы макрофагов индуцируются различными регуляторами и проявляют на поверхности клеток разные маркерные белки, а также разную функциональную активность [27].

Интересные результаты были получены при изучении дополнительных фенотипов резидентных макрофагов в печени. Макрофаги, связанные со спонтанным разрешением фибро-

за печени, были названы группой Iredale [28] шрам-ассоциированными макрофагами (SAM), представляют собой Gr-1hi и связаны с повышенной экспрессией профибротических цитокинов, трансформируя фактор роста β (TGF- β) и тромбоцитарный фактор роста [29]. Другой специфический фенотип макрофага связан с гепатокарциномой [30].

КК, представляя собой очень подвижные макрофаги, связанные с эндотелием, образуются из моноцитов крови, имеют лишь ограниченную способность к делению. Предполагается, что обновление КК происходит из-за апоптоза и/или миграции на другие сайты – лимфатические узлы. Было показано, что в ответ на Th-2 воспалительные сигналы и увеличение IL-4, резидентные макрофаги, включая КК, могут стимулироваться для пролиферации [31].

КК фагоцитируют по механизму эндоцитоза (пиноцитоза или фагоцитоза), который может опосредоваться рецепторами (абсорбционный) или происходить без участия рецепторов (жидкофазный). КК поглощают состарившиеся клетки, инородные частицы, опухолевые клетки, бактерии, дрожжи, вирусы и паразитов. Они захватывают и перерабатывают окисленные атерогенные липопротеины низкой плотности и удаляют денатурированные белки и фибрин при ДВС-синдроме.

КК фагоцитируют различные иммуногены из крови, оттекающей из кишечника, и задерживают поступление их в общий кровоток. Фагоцитарная функция осуществляется за счет большого количества лизосом. Макрофаги печени являются ключевым агентом в гомеостазе железа в крови. При этом разрушаются молекулы гемоглобина, их глобиновые цепи повторно утилизируются, а гем расщепляется на железо и билирубин. При суправитальной окраске в них могут быть выявлены включения гемосидерина или железа (рис. 12, 13). У лабораторных крыс каждый из макрофагов фагоцитирует около од-

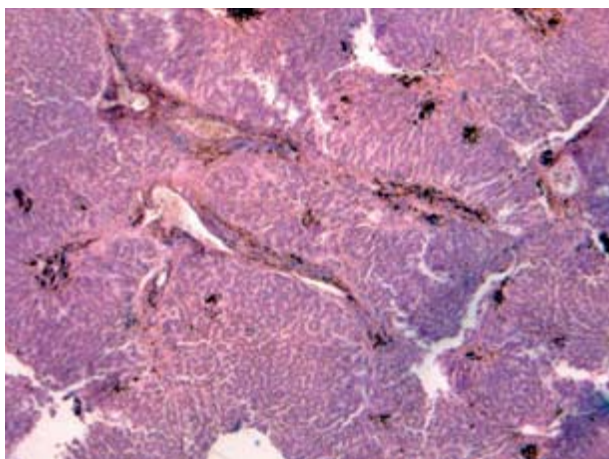


Рисунок 12. – Очаговый гемосидероз печени
Окраска: гематоксилином и эозином. $\times 200$

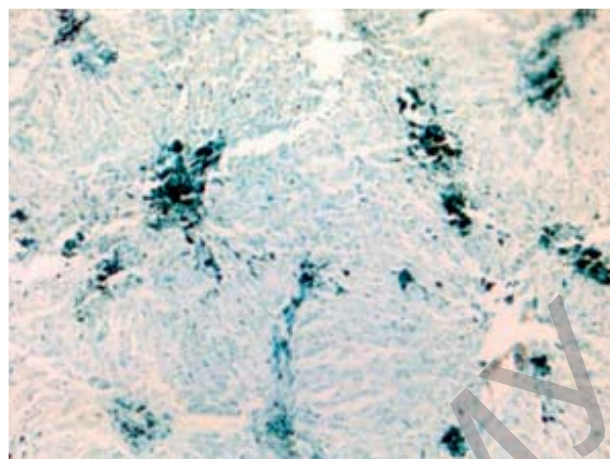


Рисунок 13. – Очаговый гемосидероз печени
Окраска по Перлу на железо. $\times 200$

ного эритроцита в день, без видимого вредного воздействия на макрофаг, но более высокая эритрофагия (гемолитические болезни) может привести к повреждению макрофагов [32].

Метаболиты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов PAF, γ -ИФН вызывают активацию КК. Активация макрофагов возможна лишь в присутствии конкретных стимулов (например, бактериальных продуктов, C3b, γ -ИФН). Подобная особенность позволяет некоторым бактериям, грибам и простейшим персистировать в цитоплазме неактивированных макрофагов. Активация макрофагов протекает бурно, сопровождаясь интенсивным выходом микробицидных веществ, а также цитокинов, регулирующих уровень воспалительной реакции и индуцирующих развитие иммунного ответа. Активация КК липополисахаридами подавляет поглощение гиалуроновой кислоты эндотелиальными клетками. Этот эффект, возможно, опосредуется лейкотриенами. Активированные

клетки в свою очередь вырабатывают комплекс биологически активных веществ, таких как радикалы кислорода, активатор плазминогена, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-1, IL-6, трансформирующий фактор роста β (TGF β), которые могут вызвать токсическое повреждение гепатоцитов. Под влиянием ИЛ6, IL-1 и TNF- α в печени начинается синтез белков острой фазы, в том числе С-реактивного белка, А-амилоида, гаптоглобина, фактора В комплемента и альфа1-антитрипсина [33].

Установлено, что активированные КК экспрессируют цитотоксические молекулы (TRAIL, Fas-лиганд, гранзим В, ROS, перфорин), участвующие в лизисе инфицированных гепатоцитов (рис. 14, 15, 16, 17). Поскольку цитотоксичность носит неспецифический характер, предполагается, что, наряду с инфицированными гепатоцитами, лизису могут подвергаться и здоровые клетки [34].

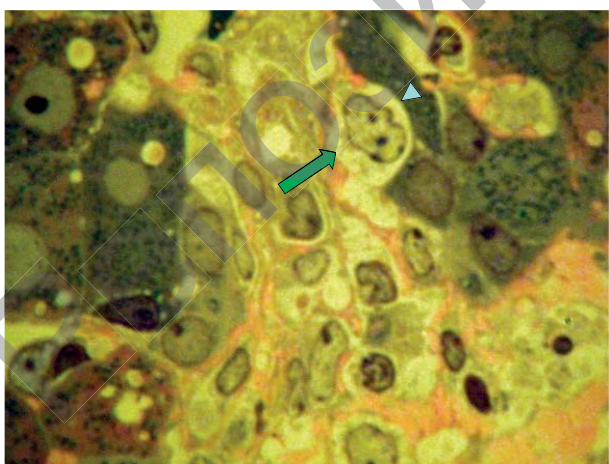


Рисунок 14. – Цитотоксический эффект моноцита/макрофага

Зеленая стрелка - без участия цитотоксических лимфоцитов в периферической области дольки в очаге воспалительной инфильтрации. Треугольник – место контакта моноцита/макрофага с разрушающимся гепатоцитом. Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фуксин. $\times 1000$

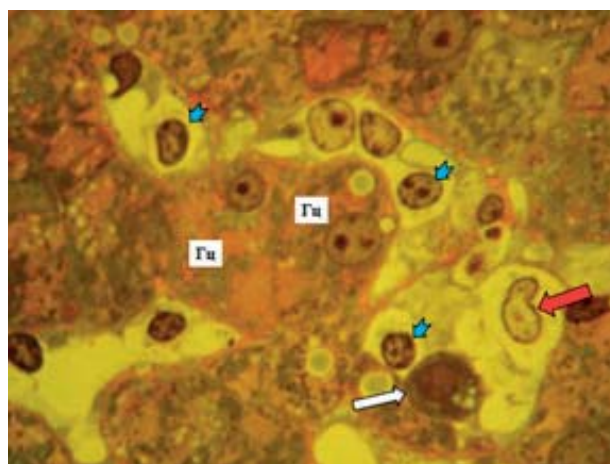


Рисунок 15. – Цитотоксический эффект моноцита/макрофага

Красная стрелка - с участием цитотоксических лимфоцитов (синяя стрелка), лизирующих гепатоцит (белая стрелка). Гц – (гепатоцит слева) – с локальной «опустошенностью» цитоплазмы. Гц – (гепатоцит справа) – с липидными включениями и многочисленными ядрышками в ядре. Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фукс. $\times 1000$

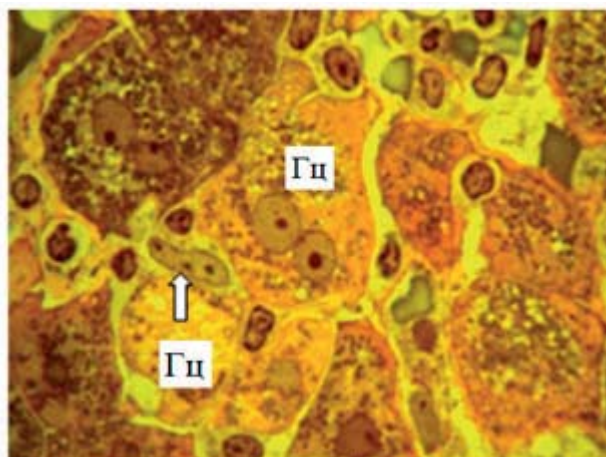


Рисунок 16. – Моноцит/макрофаг

Белая стрелка - внедряющийся в пространство между двумя гепатоцитами (Гц), один из которых (нижний) претерпел некроз, а второй (верхний) – дистрофию. Полутонкий срез. Окраска азури II-основной фуксин. $\times 1000$

Было показано, что печеночные макрофаги (КК) имеют положительный антивирусный эффект в ранней фазе после заражения, но, видимо, играют роль в подавлении антивирусного иммунитета при хронической инфекции. Помимо их участия в модуляции антивирусного иммунитета, КК, как полагают, участвуют в развитии фиброза при хроническом вирусном воспалении. С другой стороны, КК также экспрессируют множественные металлопротеиназы матрикса (ММР-9, -12 и -13), которые способствуют деградации внеклеточного матрикса и разрешению фиброза [28, 35].

Установлено, что КК инфицируются на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, которая может находиться в них в продуктивном и латентном состоянии. При латенции ВИЧ в КК не размножается, при продуктивной стадии происходит размножение и накопление ВИЧ в цитоплазме и включениях в виде гранул, которые, представляя ВИЧ-«инкубатор», инфицируют клетки печени и, «активируя» различные сигнальные пути, оказывают паракринные эффекты на другие клетки печени [36].

В наших наблюдениях при микроскопии полутонких срезов в синусоидах печени у всех ВИЧ-инфицированных пациентов в просвете синусоида обнаружены КК крупных размеров с наличием звездчатых отростков, ядер бобовидной формы, наличием лизосом в цитоплазме. В цитоплазме части КК обнаружены характерные множественные интенсивно окрашенные включения, представленные гранулами разного диаметра, густо распределенными в цитоплазме клеток (рис. 18).

При микроскопии полутонких срезов препаратов печени пациентов с ХГС без ВИЧ-инфекции в синусоидах печени также выявлялись КК, однако ни в одном случае в цитоплазме КК не обнаружены интенсивно окрашенные включения, подобные таковым у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

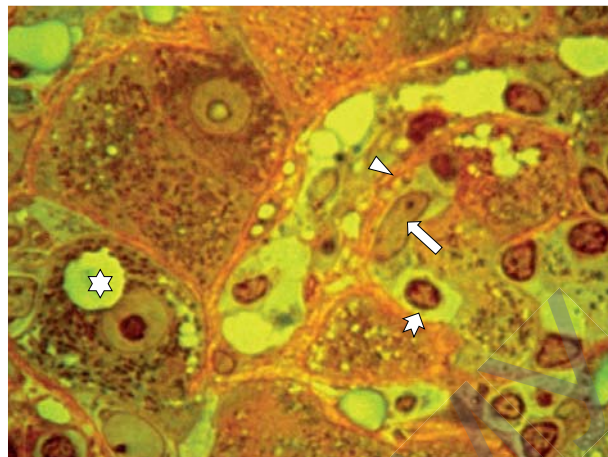


Рисунок 17. – Полиморфизм гепатоцитов

В расширенном перисинусоидальном пространстве – моноцит/макрофаг (длинная белая стрелка), участвует с ЦТЛ (короткая белая стрелка) в лизисе гепатоцитов; звездочка – жировая капля в гепатоците с крупным ядрышком в ядре и многочисленными митохондриями в цитоплазме. Перисинусоидальный фиброз (коллагеновые волокна обозначены наконечником стрелы). Полутонкий срез. Окраска: азури II-основной фуксин. $\times 1000$

В одной из работ представлена качественная и количественная характеристика КК и клеток Ито у пациентов с ХГС с разной выраженностью воспалительных изменений в печени. Установлена зависимость между высокой функциональной активностью резидентных макрофагов печени с высокими индексом гистологической активности и уровнем АлАТ. Наряду с этим было показано, что в биоптатах печени пациентов с ХГС с длительностью инфекции более 20 лет имеет место меньшее число КК по сравнению с пациентами со стажем ХГС до 10 лет. Установлена достоверная связь увеличения числа КК в печени с повышением абсолютного числа моноцитов периферической крови при ХГС [37].

Безусловно, на функциональную активность КК влияют процессы, связанные с апоптозом, интенсивность которых зависит от этиопатогенетических механизмов (рис. 19, 20). Отсутствие или пониженная функциональная активность КК может способствовать инвазии патогенов и/или системному воспалению, напротив, активация КК в условиях повреждения печени приводит к неконтролируемому воспалительному состоянию в печени.

Нами у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС проведено сопоставление количества КК, содержащих включения, с уровнем вирусемии, показателем иммуносупрессии, клинической стадией ВИЧ-инфекции и получением антиретровирусной терапии (АРТ). В исследовательской группе пациентов с большим количеством КК происходило увеличение в крови вирусной нагрузки ВИЧ, снижение содержания CD4⁺ Т-лимфоцитов, развитие оппортунистических инфекций и заболеваний, чего не отмечено в группах моноинфекции ВИЧ и ХГС и стало основанием для выбора схемы АРТ [38, 39].

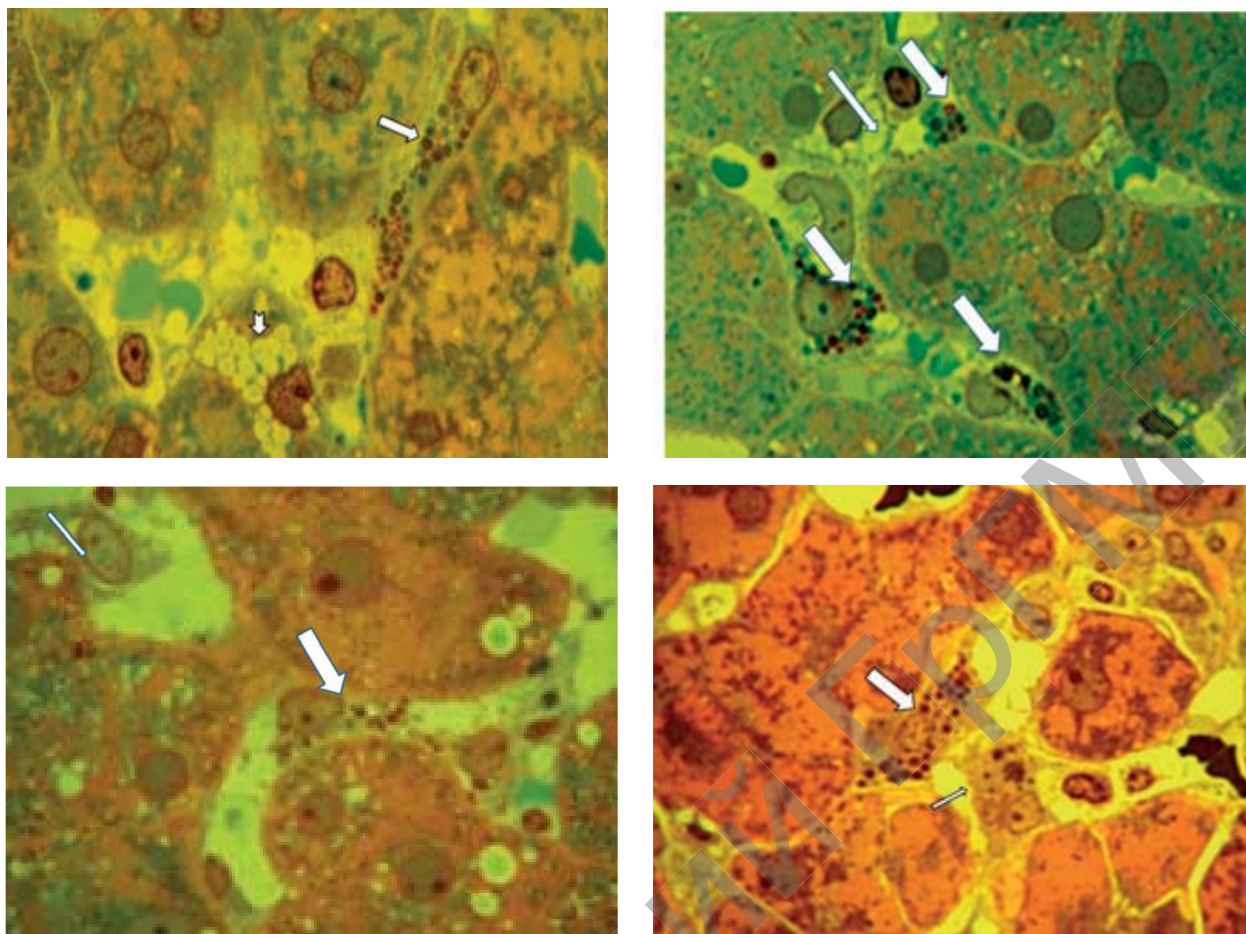


Рисунок 18. – Особый фенотип КК у ВИЧ-инфицированных пациентов при ХГС

КК с характерными, множественными, интенсивно окрашенными гранулами округлой формы разного диаметра, густо распределенными в цитоплазме (толстые стрелки) в просвете синусоидального капилляра печени. Тонкие стрелки – КК без гранулярных включений. Короткая стрелка на первом рисунке – клетка Ито. $\times 1000$. Полутонкие срезы. Окраска: азур II-основной фуксин

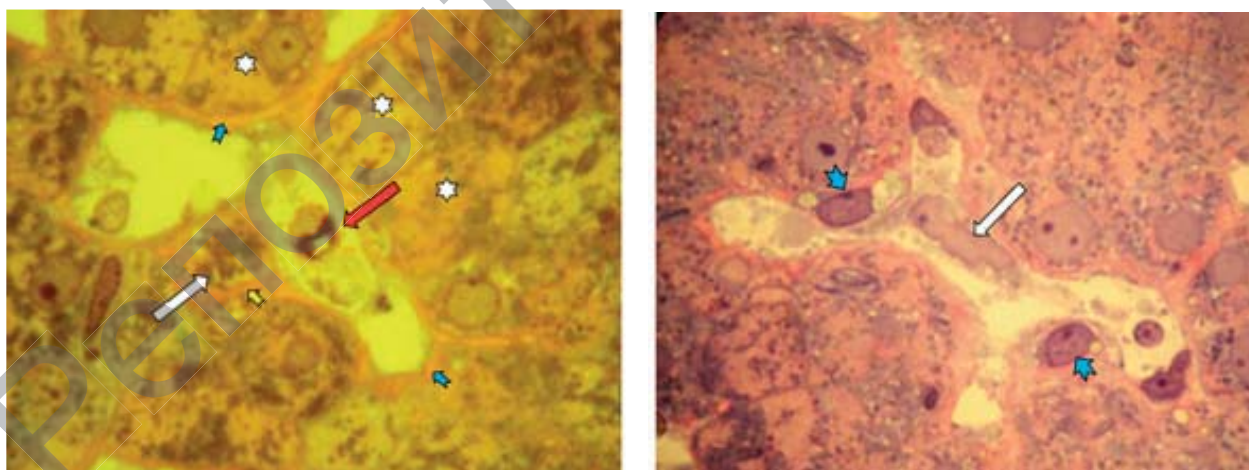


Рисунок 19. – Апоптоз КК

Красная стрелка - в синусоиде с выраженным перисинусоидальным фиброзом (окрашено красным цветом – короткие синие стрелки); белая стрелка – разрушающийся гепатоцит, с перичеллюлярным фиброзом; звездочки – гепатоциты с опустошенной цитоплазмой. Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фуксин. $\times 1000$

Рисунок 20. – Дегенерирующая КК

Белая стрелка - в синусоиде с перисинусоидальным фиброзом. Синие стрелки – активированные (с уменьшенным содержанием липидных включений) клетки Ито. Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фуксин. $\times 1000$

Выводы

КК обладают многими функциями, способными влиять на воспалительный и фибропластический процесс в печени и которые зависят от их активности, определяемой существующими условиями метаболической и иммунной функций печени. КК, обладая пластичностью, имеют большой диапазон поляризованных фенотипов, участвующих в разрешении воспаления в печени при разных её поражениях. Клинико-морфологическая оценка структурно-функционального состояния КК позволяет уточнить патогенети-

ческие и морфологические механизмы поражения печени. При ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов формируется особый фенотип КК, характеризующийся резким увеличением внутриклеточных включений в виде гранул разного размера, свидетельствующий о высокой функциональной активности КК. Проведение морфологических исследований биоптатов печени с одновременным использованием разных методов клеточной идентификации значительно расширяет возможности прижизненной диагностики поражения печени разного происхождения.

Литература

1. Szymacska, R. Studies of liver's reticuloendothelial cells by Tadeusz Browicz and Karl Kupffer. A historical outline / R. Szymacska, M. Schmidt-Pospua // Arch. Hist. Med. (Warsz). – 1979. – Vol. 42 (3). – P. 331-336.
2. Haubrich, W. S. Kupffer of Kupffer cells / W. S. Haubrich // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127 (1). – P. 16.
3. Srodka, A. Browicz or Kupffer cells? / A. Srodka, R. W. Gryglewski, W. Szczeparski // Pol. J. Pathol. – 2006. – Vol. 57 (4). – P. 183-185.
4. Zigmond, E. With Respect to Macrophages, Judge the Liver by Its Cover / E. Zigmond, C. Varol // Immunity. – 2017. – Vol. 47 (2). – P. 219-221. – doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.022.
5. Hasegawa, G. Development, differentiation, and maturation of Kupffer cell / G. Hasegawa, K. Takahachi, M. Naito // Microsc. Res. Tech. – 1997. – Vol. 39 (4). – P. 350-364.
6. Bilzer M. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease / M. Bilzer, F. Roggel, A. L. Gerbes // Liver Int. – 2006. – Vol. 26 (10). – P. 1175-1186.
7. Infiltrating Monocyte-Derived Macrophages and Resident Kupffer Cells Display Different Ontogeny and Functions in Acute Liver Injury / E. Zigmond [et al.] // J. Immunol. – 2014. – Vol. 193 (1). – P. 344-353.
8. Krenkel, O. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease / O. Krenkel, F. Tacke // Nat. Rev. Immunol. – 2017. – Vol. 17 (5). – P. 306-321. – doi: 10.1038/nri.2017.11.
9. Varol, C. Macrophages: development and tissue specialization / C. Varol, A. Mildner, S. Jung // Annu. Rev. Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 643-675. – doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112220.
10. Mesenchymal Bone Marrow-derived Stem Cells Transplantation in Patients with HCV Related Liver Cirrhosis / S. Lukashyk [et al.] // J. Clin. Transl. Hepatol. – 2014. – Vol. 2, iss. 4. – P. 217-221. – doi: 10.14218/JCTH.2014.00027.
11. Source and characterization of hepatic macrophages in acetaminophen-induced acute liver failure in humans / C. G. Antoniadis [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol. 56 (2). – P. 735-746. – doi: 10.1002/hep.25657.
12. CD163L1 and CLEC5A discriminate subsets of human resident and inflammatory macrophages in vivo / González-Domínguez É [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2015. – Vol. 98 (4). – P. 453-466. – doi: 10.1189/jlb.3HI114-531R.
13. Sato, T. An electron microscopic study of specimen-fixed for longer periods in phosphate buffered formalin / T. Sato, I. Takagi // J. Electron. Microsc. – 1982. – Vol. 31, № 4. – P. 423-428. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jmicro.a050388>.
14. Glauert, A. M. Araldite as embedding medium for electron microscopy / A. M. Glauert, R. H. Glauert // J. Biophys. Biochem. Cytol. – 1958. – Vol. 4 (2). – P. 409-414.
15. Millonig, G. A. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation / G. A. Millonig // J. Appl. Physics. – 1961. – Vol. 32. – P. 1637-1643.
16. Watson, M. L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals / M. L. Watson // J. Biophys. Biochem. Cytol. – 1958. – Vol. 4. – P. 475-478.
17. Glauert, A. M. Fixation, degydration and embedding of biological specimens / A. M. Glauert // Practical Methods in Electron Microscopy / A. M. Glauert [ed.]. – New York : American Elsevier, 1975. – Vol. 3, pt. 1. – 207 p.
18. Reynolds, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // J. Cell Biol. – 1963. – Vol. 17. – P. 208-212.
19. Хэм, А. Гистология : в 5 т. / А. Хэм, Д. Кормак ; пер. с англ. М. Л. Калецкой ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Ю. С. Ченцова. – Москва : Мир, 1983. – Т. 4. – 245 с.
20. Kolio, G. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease / G. Kolios, B. Valatas, E. Kouroumalis // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12 (46). – P. 7413-7420.
21. MacPhee, P. J. Evidence for Kupffer cell migration along liver sinusoids, from high-resolution in vivo microscopy / P. J. MacPhee, E. E. Schmid, A. C. Groom // Am. J. Physiol. – 1992. – Vol. 263 (1, pt. 1). – P. 17-23.
22. Take, F. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis / F. Take, H. W. Zimmermann // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 60 (5). – P. 1090-1096. – doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.025.
23. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment / Y. Lavin [at al.] // Cell. – 2014. – Vol. 159 (6). – P. 1312-1326. – doi: 10.1016/j.cell.2014.11.018.
24. Sleyster, E. C. Relation between localization and function of rat liver Kupffer cells / E. C. Sleyster, D. L. Knook // Lab. Invest. – 1982. – Vol. 47 (5). – P. 484-490.
25. Gordon, S. Alternative activation of macrophages / S. Gordon // Nat. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 3 (1). – P. 23-35.
26. Gordon, S. Monocyte and macrophage heterogeneity / S. Gordon, P. R. Taylor // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5 (12). – P. 953-964.
27. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice / K. Miura [at al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139 (1). – P. 323-334. – doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.052.
28. Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis / J. A. Fallowfield [at al.]

- // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178 (8). – P. 5288-5295.
29. Ramachandran, P. Macrophages: central regulators of hepatic fibrogenesis and fibrosis resolution / P. Ramachandran, J. P. Iredale // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56 (6). – P. 1417-1419. – doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.026.
 30. Role of tumor-associated macrophages in the progression of hepatocellular carcinoma / K. Shirabe [et al.] // Surg. Today. – 2012. – Vol. 42 (1). – P. 1-7. – doi: 10.1007/s00595-011-0058-8.
 31. Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation / S. J. Jenkins [et al.] // Science. – 2011. – Vol. 332 (6035). – P. 1284-1288. – doi: 10.1126/science.1204351.
 32. Ganz, T. Macrophages and Systemic Iron Homeostasis / T. Ganz // J. Innate Immun. – 2012. – № 4 (5/6). – P. 446-453. – doi: 10.1159/000336423.
 33. Цыркунов, В. М. HCV-инфекция : монография / В. М. Цыркунов, Н. В. Матиевская, С. П. Лукашик ; под ред. В. М. Цыркунова. – Минск : Асар, 2012. – 480 с.
 34. Ju, C. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies / C. Ju, F. Tacke // Cell. Mol. Immunol. – 2016. – Vol. 13 (3). – P. 316-327. – doi: 10.1038/cmi.2015.104.
 35. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis / A. Pellicoro [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol. 55 (6). – P. 1965-1975. – doi: 10.1002/hep.25567.
 36. Waki, K. Macrophages and Cell-Cell Spread of HIV-1 / K. Waki, E. Freed // Viruses. – 2010. – № 2. – P. 1603-1620. – doi: 10.1002/hep.25567.
 37. Шевалдин, А. Г. Морфологическая характеристика резидентных макрофагов печени у больных хроническим гепатитом С с учетом стадии заболевания : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.09, 14.03.02 / А. Г. Шевалдин ; ГОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2011. – 139 л.
 38. Структура синусоидальных клеток печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ/вирус гепатита С / Н. В. Матиевская, В. М. Цыркунов, Р. И. Кравчук, В. П. Андреев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1 (41). – С. 26-30.
 39. Продуктивная ВИЧ-инфекция гепатоцитов и клеток Купфера при КО-инфекции ВИЧ/ВГС [Электронный ресурс] / Н. В. Матиевская, В. М. Цыркунов, М. Г. Зубрицкий, Н. И. Прокопчик, Е. Н. Кроткова // Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы 6-го Съезда инфекционистов Республики Беларусь, Витебск, 29-30 мая 2014 г. / под ред. В. М. Семенова. – Витебск, 2014. – С. 114-115. – Режим доступа: <http://elibrary.vsmu.by/handle/123/10907>. – Дата доступа: 18.09.2017.
 4. Zigmond E, Varol C. With Respect to Macrophages, Judge the Liver by Its Cover. *Immunity*. 2017;47(2):219-221. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.022.
 5. Naito M, Hasegawa G, Takahashi K. Development, differentiation, and maturation of Kupffer cell. *Microsc. Res. Tech.* 1997;39(4):350-364.
 6. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int.* 2006;26(10):1175-1186.
 7. Zigmond E, Samia-Grinberg S, Pasmanik-Chor M, Brazowski E, Shibolet O, Halpern Z, Varol C. Infiltrating Monocyte-Derived Macrophages and Resident Kupffer Cells Display Different Ontogeny and Functions in Acute Liver Injury. *J. Immunol.* 2014;193(1):344-353.
 8. 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.
 9. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu. Rev. Immunol.* 2015;33:643-675. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112220.
 10. Lukashyk SP, Tsyrukunov VM, Isaykina YI, Romanova ON, Shymanskiy AT, Aleynikova OV, Kravchuk RI. Mesenchymal Bone Marrow-derived Stem Cells Transplantation in Patients with HCV Related Liver Cirrhosis. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2014;2(4):217-221. doi: 10.14218/JCTH.2014.00027.
 11. Antoniadou CG, Quaglia A, Taams LS, Mitry RR, Hussain M, Abeles R, Possamai LA, Bruce M, McPhail M, Starling C, Wagner B, Barnardo A, Pomplun S, Auzinger G, Bernal W, Heaton N, Vergani D, Thursz MR, Wendon J. Source and characterization of hepatic macrophages in acetaminophen-induced acute liver failure in humans. *Hepatology*. 2012;56(2):735-746. doi: 10.1002/hep.25657.
 12. González-Domínguez É, Samaniego R, Flores-Sevilla JL, Campos-Campos SF, Gómez-Campos G, Salas A, Campos-Peña V, Corbí ÁL, Sánchez-Mateos P, Sánchez-Torres C. CD163L1 and CLEC5A discriminate subsets of human resident and inflammatory macrophages in vivo. *J. Leukoc. Biol.* 2015;98(4):453-466. doi: 10.1189/jlb.3HI1114-531R.
 13. Sato T, Takagi I. An electron microscopic study of specimen-fixed for longer periods in phosphate buffered formalin. *J. Electron. Microsc.* 1982;31(4):423-428. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jmicro.a050388>.
 14. Glauert AM, Glauert RH. Araldite as embedding medium for electron microscopy. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1958;4(2):409-414.
 15. Millonig GA. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation. *J. Appl. Physics.* 1961;32:1637-1643.
 16. Watson ML. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1958;4:475-478.
 17. Glauert AM, editor. Practical Methods in Electron Microscopy. Vol. 3, Pt. 1, Glauert AM. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens. New York: American Elsevier; 1975. 207 p.
 18. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *J. Cell. Biol.* 1963;17:208-212.
 19. Ham AW, Cormak DH. Histology. Kaleckaja ML, translator; Afanas'ev JuI, Chencov JuS, editors. Moscow: Mir Publishers; 1983. 4 vol. 245 p. (Russian).
 20. Kolios G, Valatas B, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J.*

References

1. Szymacska R, Schmidt-Pospuia M. Studies of liver's reticuloendothelial cells by Tadeusz Browicz and Karl Kupffer. A historical outline. *Arch. Hist. Med.(Warsz)*. 1979;42(3):331-336.
2. Haubrich WS. Kupffer of Kupffer cells. *Gastroenterology*. 2004;127(1):16.
3. Srodka A, Gryglewski RW, Szczeparski W. Browicz or Kupffer cells? *Pol. J. Pathol.* 2006;57(4):183-185.

- Gastroenterol.* 2006;12(46):7413-7420.
21. MacPhee PJ, Schmidt EE, Groom AC. Evidence for Kupffer cell migration along liver sinusoids, from high-resolution in vivo microscopy. *Am. J. Physiol.* 1992;263(1 Pt1):17-23.
 22. Take F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014;60(5):1090-1096. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.025.
 23. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, David E, Keren-Shaul H, Merad M, Jung S, Amit I. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell.* 2014;159(6):1312-1326. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.018.
 24. Sleyster EC, Knook DL. Relation between localization and function of rat liver Kupffer cells. *Lab Invest.* 1982;47(5):484-490.
 25. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3(1):23-35.
 26. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol.* 2005;5(12):953-964.
 27. Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, Olefsky JM, Brenner DA, Seki E. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1 β in mice. *Gastroenterology.* 2010;139(1):323-334. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.052.
 28. Fallowfield JA, Mizuno M, Kendall TJ, Constandinou CM, Benyon RC, Duffield JS, Iredale JP. Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis. *J. Immunol.* 2007;178(8):5288-5295.
 29. Ramachandran P, Iredale JP. Macrophages: central regulators of hepatic fibrogenesis and fibrosis resolution. *J. Hepatol.* 2012;56(6):1417-1419. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.026.
 30. Shirabe K, Mano Y, Muto J, Matono R, Motomura T, Toshima T, Takeishi K, Uchiyama H, Yoshizumi T, Taketomi A, Morita M, Tsujitani S, Sakaguchi Y, Maehara Y. Role of tumor-associated macrophages in the progression of hepatocellular carcinoma. *Surg. Today.* 2012;42(1):1-7. doi: 10.1007/s00595-011-0058-8.
 31. Jenkins SJ, Ruckerl D, Cook PC, Jones LH, Finkelman FD, van Rooijen N, MacDonald AS, Allen JE. Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation. *Science.* 2011;332(6035):1284-1288. doi: 10.1126/science.1204351.
 32. Ganz T. Macrophages and Systemic Iron Homeostasis. *J. Innate Immun.* 2012; 4(5/6):446-453. doi: 10.1159/000336423.
 33. Tsykunov VM, Matsiyuskaya NV, Lukashyk SP. HCV-infection. Minsk: Asar; 2012. 480 p. (Russian).
 34. Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cell. Mol. Immunol.* 2016;13(3):316-327. doi: 10.1038/cmi.2015.104.
 35. Pellicoro A1, Aucott RL, Ramachandran P, Robson AJ, Fallowfield JA, Snowdon VK, Hartland SN, Vernon M, Duffield JS, Benyon RC, Forbes SJ, Iredale JP. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology.* 2012;55(6):1965-1975. doi: 10.1002/hep.25567.
 36. Waki K, Freed E. Macrophages and Cell-Cell Spread of HIV-1. *Viruses.* 2010;2(8):1603-1620.
 37. Shevaldin AG. Morphological characteristics of resident liver macrophages in patients with chronic hepatitis C, taking into account the stage of the disease [masters thesis]. Saint Petersburg (Russia): Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 2011. 139 p. (Russian).
 38. Matsiyuskaya NV, Tsykunov VM, Kravchuk RI, Andreev VP. Structure of sinusoidal liver cells in patients with HIV/HCV coinfection. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2013;1(41):26-30. (Russian).
 39. Matsiyuskaya NV, Tsykunov VM, Zubritskiy MG, Prokopchik NI, Krotkova EN. Productive HIV infection of hepatocytes and Kupffer cells in co-infection with HIV/HCV. In: Semenov VM, editor. *Aktualnye voprosy infekcionnoj patologii*. Materialy 6-go Sezda infekcionistov Respubliki Belarus; 2014, May 29-30. Vitebsk: Vitebsk State Medical University; 2014. p. 114-115. Available at: <http://elib.vsmu.by/handle/123/10907>. (accessed 18.09.2017). (Russian).

CLINICAL CYTOLOGY OF LIVER: CUPFFER'S CELLS

Tsykunov V. M., Andreev V. P., Kravchuk R. I., Prokopchik N. I.
Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Introduction. Kupffer cells (tissue macrophages, mononuclear phagocytes) are the key cellular components of the intrahepatic innate immune system and play a key role in eliminating liver inflammation, maintaining the orderliness of cellular and noncellular structures and in the metabolic liver homeostasis.

The goal is to present the structural and functional characteristics of Kupffer cells based on the results of the cytological identification of intravital biopsy specimens of the liver with its various lesions.

Material and methods. Liver biopsy was obtained by performing a liver aspiration biopsy in HIV-infected patients and with chronic hepatitis C (CHC), from which written informed consent was obtained. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin, picrofuxin according to Van Gison, Masson, per hemosiderin by Perls. Semi-thin sections (1 μ m thick) were successively stained with azur II, the main magenta. Micrographs were obtained using a digital video camera (Leica FC 320, Germany). Electron microscopic preparations were studied in an electron microscope JEM-1011 (JEOL, Japan) at magnifications of 10,000-60000 with an accelerating voltage of 80 kV. To take pictures, we used a set of OlympusMegaView III digital camera (Germany) and iTEM image processing software (Olympus, Germany).

Results. The structural and functional characteristics of Kupffer cells, structural features, polymorphism depending on the phagocytic activity for monoinfections of CHC, HIV infection and HIV / CHC co-infection are presented in detail on the material. The illustrations show specific intracellular structures and the involvement of Kupffer cells in lysis of infected hepatocytes with and without the involvement of cytotoxic lymphocytes. The presence of different populations of hepatic macrophages differing in phenotypes suggests that they perform various functions in the liver and homeostasis, in general, which is important for diagnosis and monitoring of therapy for liver diseases.

Conclusions. Conducting morphological studies of the liver biopsy with simultaneous use of various methods of cellular identification significantly expands the possibilities of intravital diagnostics of liver lesions of various origin and allows to clarify pathogenetic and morphological mechanisms of liver lesions. In CHC in HIV-infected patients a special phenotype of Kupffer cells is formed, characterized by a sharp increase in intracellular inclusions in the form of granules of various sizes, which indicates high functional activity of Kupffer cells.

Keywords: liver, diagnostics, morphology, Kupffer cells, visualization

Поступила: 02.08.2017

Отрецензирована: 08.08.2017



Хирургические болезни: пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 04 "Медико-диагностическое дело" : рекомендовано Учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь / С. М. Смотрин [и др.] ; ред. С. М. Смотрин ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", 2-я кафедра хирургических болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 482 с. : рис. – ISBN 978-985-558-871-0.

В данном издании представлены основные разделы частной хирургии для студентов медико-диагностического факультета. Тематика пособия составлена в соответствии с учебной программой по хирургическим болезням.