

УДК 616.6-089.843:612.017.11

DOI: 10.14427/jipai.2021.2.6

Роль клеток Купфера в развитии иммунного ответа при трансплантации печени

В.Ю. Земко¹, В.К. Окулич¹, А.М. Дзядзько²¹ УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Беларусь² ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»

Role of Kupfer cells in development of the immune response in liver transplantation

V.Y. Ziamko¹, V.K. Okulich¹, A.M. Dzyadzko²¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus² Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Belarus

Аннотация

Клетки Купфера составляют совокупность резидентных тканевых макрофагов печени в макроорганизме, образующихся из моноцитов и продуцирующих провоспалительные и противовоспалительные цитокины, кислородные радикалы и протеазы, которые в борьбе с инфекционными осложнениями способствуют индукции активации иммунитета к различным инфекционным агентам, но в то же время могут приводить к повреждению печени. Данный обзор позволяет глубже понять механизм отторжения трансплантата у реципиента в связи с гиперактивацией клеток Купфера. Рассматриваются возможные способы ингибиции клеток Купфера без последующего развития гепатотоксичности, что может позволить предотвратить развитие гипериммунного ответа у реципиента и отторжение органа.

Ключевые слова

Клетки Купфера, системный воспалительный ответ, гепатциты, отторжение печени.

Summary

Kupffer cells are a large collection of resident tissue macrophages derived from monocytes and producing pro- and anti-inflammatory cytokines, proteases and oxygen radicals that promote the induction and stimulation of immunity to various pathogens, but at the same time can lead to liver damage. This review provides a better idea of the mechanism of graft rejection due to hyperactivation of Kupffer cells. Possible methods of inhibition of Kupffer cells without the subsequent development of hepatotoxicity are considered that may have a potential to prevent a hyperimmune response and organ rejection.

Keywords

Kupffer cells, systemic inflammatory response, hepatocytes, liver rejection.

Введение

Трансплантация органов и тканей дает шансы на выздоровление пациентов с неблагоприятным течением заболеваний, которые ранее считались неперспективными в плане лечения. Так, в настоящее время это единственный радикальный метод лечения пациентов с циррозом печени, гепатоцеллюлярной карциномой, молниеносным некрозом печени, билиарной атрезией и метаболическими расстройствами, а также другими

холестатическими и нехолестатическими заболеваниями [1, 2, 3].

Количество выполняемых оперативных вмешательств по поводу трансплантаций органов непрерывно увеличивается, что подтверждает их эффективность. Ежегодно в мире проводится до 30 000 трансплантаций печени (ОТП). Повышение качества лекарственных препаратов и консервирующих растворов, а также достижения в сфере оказания хирургической помощи приве-

ли к значительному повышению выживаемости пациентов после ОТП в течение пяти и более лет у более половины прооперированных пациентов, а данный вид операций стал рутинной процедурой в мире, в том числе в России и Беларуси [4].

Результаты выживаемости пациентов после оперативного вмешательства отличаются в зависимости от нозологической формы заболевания, послужившего показанием к трансплантации, и тяжести исходного состояния пациентов: от 50 % при злокачественной опухоли печени до 90,9% – при билиарной атрезии у детей [5]. Развивающееся после ОТП острое или хроническое отторжение становится все более редкой причиной необходимости ретрансплантации или летального исхода благодаря качественно проводимой медикаментозной иммуносупрессивной терапии. Несмотря на то, что совершенствование посттрансплантационной иммуносупрессии позволяет снизить риск возможного отторжения трансплантата, также повышает риск присоединения бактериальной инфекции и предрасположенности к развитию онкологических заболеваний. Тем не менее комбинирование лекарственных средств позволяет индивидуально подобрать схему иммуносупрессивной терапии в соответствии с нозологической формой заболевания и его коморбидного статуса, функцией трансплантата, степени выраженности побочных эффектов [6].

На фоне иммуносупрессии в ближайшем послеоперационном периоде возрастает частота развития оппортунистических бактериальных (16%), грибковых (6%), вирусных инфекций (8%), микст-инфекций (35%), которые развиваются у более половины пациентов. Бактериальные инфекции на фоне иммуносупрессии развиваются у трети пациентов после ОТП, протекают особенно тяжело и остаются основной причиной смерти. Так, частота инфекционных осложнений увеличивается при цитомегаловирусной инфекции донора, продолжительном оперативном вмешательстве, наличии билиарного стеноза, анастомоза по Ру [7, 8].

Роль клеток Купфера в активации иммунитета и повреждении гепатоцитов у реципиента после ОТП

Несмотря на то что клетки Купфера составляют не более 10 % всех клеток печени, они играют важную роль в борьбе с инфекционными осложнениями, составляя до 90% макрофагов в организме человека. Клетки Купфера выполняют функции фагоцитоза, удаляя белковые комплек-

сы, мелкие частицы, дегенеративные эритроциты и другой клеточный «мусор» из кровотока через рецепторы распознавания. Клетки Купфера также выполняют первичный иммунный надзор в отношении токсичных материалов кишечного происхождения, включая липополисахарид (ЛПС) и патогены кишечной флоры. Таким образом, клетки Купфера, самый многочисленный пул макрофагов в организме, участвующий в гомеостазе и способный запускать иммунный ответ [9, 10].

Клетки Купфера являются короткоживущими клетками, т.к. дифференцируются из макрофагов, а те в свою очередь из моноцитов, поэтому среднее время жизни клеток Купфера составляет 3,8 суток. Их главная функция – удаление инородного дэбриса и частиц, поступающих в печень по воротной вене. Крупные частицы, возможно, поглощаются клетками Купфера с помощью фагоцитоза, а мелкие – посредством пиноцитоза. Клетки Купфера метаболизируют различные вещества липидной природы, расщепляют белковые комплексы и мелкие частицы. Они также удаляют из кровотока апоптотические клетки. Количество клеток Купфера в печени постоянно и поддерживается с помощью апоптоза и фагоцитоза соседними клетками Купфера. Они обладают пролиферативным потенциалом и могут восстанавливать свою численность, в отличие от макрофагов, происходящих от моноцитов, которые неспособны к пролиферации [11].

Клетки Купфера могут продуцировать провоспалительные цитокины, в частности, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) в M1-состоянии, и противовоспалительные цитокины, например, ИЛ-10 в M2-состоянии, кислородные радикалы и протеазы. Выделение этих соединений может приводить к повреждениям печени [12, 13]. В случае активации клеток Купфера активируются Toll-подобные рецепторы (TLR-4) и CD14, которые предназначены для распознавания и интернализации эндотоксина. Активация этих рецепторов приводит к избыточному поглощению эндотоксина, происходящего от кишечных бактерий, и последующему запуску транскрипции гена, кодирующего ФНО-α, и продукции супероксида. Продуцируемый клетками Купфера ФНО-α действует на звездчатые клетки в печени, что приводит к запуску биосинтеза коллагена и фиброзу, который, в конечном итоге, приводит к развитию цирроза печени [14].

При сепсисе клетки Купфера отвечают за большую часть повреждений печени. ИЛ-1 и ФНО-α активируют лейкоциты и синусоидаль-

ные эндотелиальные клетки, начинающие экспрессировать ICAM-1. В итоге эндотелий сосудов печени разрушается под действием протеаз, кислородных радикалов и других веществ, продуцируемых лейкоцитами [12]. Группа исследователей во главе с G. Kolios представили модель, демонстрирующую роль клеток Купфера в патогенезе различных заболеваний печени. Согласно этой модели клетки Купфера отвечают за шесть основных функций, которые жизненно важны для развития заболеваний печени. Клетки Купфера являются основными эффекторными клетками, повреждающими гепатоциты за счет производства провоспалительных цитокинов, лизосомальных ферментов, фосфолипазы, активных форм кислорода и оксида азота (NO). Купферовские клетки могут повреждать гепатоциты, инициируя их апоптоз через путь CD95L-CD95. Этот эффект, возможно, усиливается CD8-положительными антиген-рестриктированными Т-клетками и останавливается CD4, CD25 регуляторными Т-клетками. В этом отношении клетки Купфера действуют как антигенпрезентирующие клетки либо внепеченочных вирусов, таких как грипп, либо внутрипеченочных вирусов, таких как HBV и HCV. После презентации антигена клетки Купфера привлекают как CD8 Т-клетки, так и регуляторные Т-клетки, продуцируя хемокины. Т-клетки, экспрессирующие LFA-1, улавливаются в результате избыточной экспрессии эндотелиальными клетками адгезионных молекул, таких как ICAM-1 и VCAM, тогда как положительные по CD8 клетки могут быть доведены до апоптоза путем прямого контакта с клетками Купфера. Более того, продукция трансформирующего фактора роста $\beta 1$ клетками Купфера заставляет звездчатые клетки трансформироваться в миофибробласты, что в конечном итоге приводит к фиброзу. Наконец, продуцируя глутатион, клетки Купфера через ИЛ-6 и МIP-2 могут защищать гепатоциты от дальнейшего повреждения. Остается вопрос открытым, опосредуются ли все эти шесть различных функций одними и теми же клетками Купфера или в печени существуют разные субпопуляции клеток Купфера [15].

На важную роль клеток Купфера в защите хозяина и прогнозе инфекции печени указывают исследования на экспериментальных моделях сепсиса. Было показано, что предварительная обработка ЛПС увеличивает количество клеток Купфера, что приводит к снижению бактериальной нагрузки и улучшению прогноза на модели септицемии при сальмонеллезе. Нарушение фагоцитарной функции и продукции супероксида

Купферовскими клетками на моделях механической желтухи приводит к повышенной восприимчивости к инфекции [15].

Инфицирование мышей *Listeria monocytogenes* является хорошо изученной моделью инфекции печени. В этой модели накопление бактерий в печени зависит от распознавания поверхностных сахаров и лектинов бактерий родственными рецепторами на клетках Купфера. С другой стороны, продукция медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-1 β , ФНО- α и NO, инфицированными клетками Купфера ингибирует пролиферацию микроорганизма. В то же время хемокины, происходящие из клеток Купфера, такие как MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 и MIP-2, стимулируют рекрутирование моноцитов и нейтрофилов в печень для борьбы с инфекцией. Таким образом, как и ожидалось, инактивация клеток Купфера приводит к нарушению процесса элиминации возбудителя. Являясь первой линией защиты, клетки Купфера также представляют собой портал входа для вирусов, таких как цитомегаловирус и паразитов, таких как *Plasmodium bergi* и *Leishmania*, которые проникают и размножаются в клетках Купфера, а затем заражают остальные клетки печени.

У людей такие явления, как учащение случаев сепсиса и септического шока от грамотрицательных бактерий, которые наблюдаются у пациентов с острой печеночной недостаточностью, связывают с неспособностью клеток Купфера очищать портальную циркуляцию микроорганизмов и эндотоксина. Различные исследования показали, что у большого процента пациентов с хроническим заболеванием печени наблюдается систематическая эндотоксинемия и высокие титры антител против кишечных бактерий. Напротив, у нормальных людей эндотоксин обнаруживается только в портальном кровотоке [16].

Вероятно, индуцированный медиаторами клеток Купфера апоптоз гепатоцитов усиливает воспалительный процесс за счет инфильтрации нейтрофилов. Клетки Купфера активируются под действием эндотоксина, развивая высокую фагоцитарную и низкую секреторную способность, при этом не повреждая другие ткани печени. В то же время при интенсивном взаимодействии клеток Купфера с бактериальными клетками, их фагоцитарная активность снижается, а секреторная – возрастает. При этом выделяемые ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, простагландины, протеазы, активные формы кислорода и азота вызывают апоптоз гепатоцитов [17, 18].

Сообщено о прямом вкладе клеток Купфера в патогенез гепатита. Гепатит гриппа был связан с отсутствием вируса в печени и очагами CD8-специфических Т-клеток, находящихся в тесном контакте с клетками Купфера. Более того, устранение клеток Купфера прекратило гепатоцеллюлярный некроз, несмотря на сохранение CD8-реактивных клеток. Похоже, что активированные Т-клетки захватываются и удерживаются в печени посредством антиген-независимого механизма в качестве возможного взаимодействия между активированными интегринами, такими как LFA-1, на Т-клетках и конститутивно экспрессируемыми интегринными лигандами, такими как VCAM и ICAM-1, на синусоидальном эндотелии. В этой модели клетки Купфера, возможно, являются эффекторными клетками, убивающими гепатоциты еще неустановленным образом. Клетки Купфера могут убивать гепатоциты либо напрямую через активацию fas-зависимых или CD95-зависимых путей апоптоза, либо опосредованно, взаимодействуя с CD8 (и, возможно, CD4) лимфоцитами со стимуляцией секреции цитокинов и других медиаторов, таких как фосфолипаза и азотная кислота, оксид, как сообщалось ранее. Хотя такой механизм, как предложенный в статье N. K. Polakos и соав., может объяснить гепатит, наблюдаемый при кори, SARS и цитомегаловирусной инфекции (где вирус не идентифицируется в печени), аналогичный механизм вполне может действовать в патогенезе гепатита, вызванного гепатотропными вирусами, такими как HBV, HCV и HEV. Единственное различие будет заключаться в том, что генерация CD8-специфических клеток вируса будет происходить либо в портальных трактах, либо в синусоидах как таковых, причем клетки Купфера и дендритные клетки являются антигенпрезентирующими [19, 20].

Ассоциированные с повреждением молекулярные частицы (DAMP) и патоген-ассоциированные образы (PAMP) могут активировать врожденную и адаптивную иммунную системы. DAMP – это эндогенные опасные молекулы, которые высвобождаются из поврежденных или умирающих клеток и активируют врожденную иммунную систему, взаимодействуя с рецепторами распознавания образов. Хотя DAMP вносят вклад в защиту хозяина, они способствуют патологическим воспалительным ответам. Они также индуцируют стерильный иммунный ответ при развитии острой печеночной недостаточности до наступления инфицирования [21].

Известно, что в составе клеточного рецепторного комплекса TLR-4 мембранная рецепторная молекула CD14 экспрессируется на поверхности макрофагов и связывается с различными лигандами инфекционной природы – PAMP, основным из которых является ЛПС бактериальной стенки грамотрицательной флоры, а также компонентами грамположительных микроорганизмов [22, 23, 24].

По мнению Дзядзько А.М. и соавторов, научно-практический интерес представляет изучение влияния печеночной дисфункции на развитие системного воспалительного ответа для поиска новых направлений в предотвращении гиперреактивности иммунной системы при сепсисе [25].

Ранним маркером сепсиса является дисфункция печени, в то время как у пациентов с сепсисом ранняя дисфункция печени – специфический и независимый фактор риска летального исхода. В свою очередь важное значение в патогенезе дисфункции печени имеет активация сигнального пути PI3K (фосфоинозитол 3-киназа). На уровне

ЛПС грамотрицательных бактерий взаимодействуют с клетками-мишенями, образуя комплекс в мембране клеток с рецепторами TLR-4 и CD14. TLR-4 представляет собой рецептор распознавания образов, который функционирует как сенсор ЛПС и инициирует продукцию ряда провоспалительных цитокинов. Опосредованное TLR-4-MD-2 комплексом распознавание ЛПС активирует внутриклеточный каскад передачи сигнала, приводящий к экспрессии генов цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12), костимуляторных молекул и других, а также продукции супероксида. Вышеупомянутые гены ответственны за контроль системы врожденного иммунитета, а также направление развития специфического, опосредованного Т- и В-лимфоцитами иммунного ответа. Несмотря на постоянную конфронтацию печеночного TLR-4 с кишечным ЛПС, нормальная печень не проявляет признаков воспаления из-за низкой экспрессии TLR-4 и способности модулировать передачу сигналов TLR-4. Тем не менее, накапливаются доказательства того, что измененная передача сигналов ЛПС / TLR-4 является ключевым игроком в патогенезе многих хронических заболеваний печени. ФНО- α активирует звездчатые клетки, инициирующие биосинтез коллагена и фиброз в печени [28].

При сепсисе клетки Купфера отвечают за большую часть повреждений печени. Макрофаги печени активируются и продуцируют ИЛ-1 и ФНО- α , которые, в свою очередь, активируют лейкоциты и синусоидальные эндотелиальные клетки, на-

чинающие экспрессировать ICAM-1. В итоге эндотелий сосудов печени разрушается под действием протеаз, кислородных радикалов и других веществ, продуцируемых лейкоцитами [28].

Среди причин печеночной дисфункции при сепсисе выделяют гипоксический гепатит и сепсис-ассоциированный холестаза. Инфекции вызывают системное и внутрипеченочное повышение провоспалительных цитокинов, в частности NO, а также уменьшается количество аквапоринов, что приводит к нарушению оттока желчи, т.е. холестазу. Гипоксический гепатит развивается в связи уменьшением портального кровотока под влиянием метаболитов и тканевых гормонов, под действием которых портальные венулы сужаются. Другой механизм заключается в фенестрации выстилающих синусоиды эндотелиальных клеток, благодаря которым происходит интенсивная диффузия кислорода к клеткам печени [29].

При сепсисе перераспределенный из-за сложного взаимодействия синусоидально-эндотелиальных клеток, макрофагов и лейкоцитов внутрипеченочный кровоток приводит к снижению внутрипеченочной перфузии. Измененный эндотелиально-клеточный барьер увеличивает число лейкоцитов и тромбоцитов из-за чего происходят тромбирование и в дальнейшем ишемическое повреждение печени. Вторым механизмом повреждения печени является продукция активных форм кислорода и протеиназ в связи с ростом числа нейтрофилов [30].

Экспрессию молекул адгезии и других цитокинов в клетках эндотелия, включая ИЛ-1 β и ФНО- α , регулирует ИЛ-6. Высвобождение цитокинов и активация системы комплемента являются важными событиями в развитии воспалительного ответа. Фрагмент C5a содействует хемотаксису, агрегации и дегрануляции нейтрофилов, в результате чего образуются свободные радикалы кислорода и азота, которые повреждают эндотелий и повышают проницаемость сосудов. В результате образуются фрагменты клеточных мембран, которые тромбируют и повреждают гепатоциты. Более того, вазопресорные лекарственные средства еще больше перераспределяют внутрипеченочный кровоток [31].

Таким образом, поиск путей воздействия на модуляцию системного воспалительного ответа, в частности применение короткодействующих ингибиторов фагоцитоза, а также управляемое подавление синтеза белков острой фазы представляет определенный научно-практический интерес [23].

Возможные пути ингибирования активности клеток Купфера

Большого внимания заслуживает изучение влияния хронобиологических нарушений – десиндроза на систему мононуклеарных фагоцитов печени. Десиндроз представляет собой нарушение суточного биоритма. Он инициирует апоптоз в Купферовских клетках, соответственно ингибируя секрецию ими цитокинов. После окончания воздействия десиндроза, наоборот, количество активных клеток Купфера возрастает, и секреторная функция макрофагов регенерируется. Процесс активации клеток Купфера зависит от состояния «цитокиновой сети», в которой часто меняющиеся сигналы носят сложный характер из-за большого разнообразия цитокиновых рецепторов, а также в связи с тем, что каждый цитокин может как активировать, так и подавлять не только собственный синтез, но и синтез других цитокинов [32, 33].

Согласно результатам научных исследований Pradhan S. и др., симвастатин, будучи растительным продуктом, способен ингибировать ЛПС-индуцированную внутрипеченочную эндотелиальную дисфункцию, благодаря гепато-защитному потенциалу. Силимарин/силибинин стимулирует регенерацию гепатоцитов путем активации ядерной полимеразы A, увеличения синтеза белка и подавления экспрессии молекулы адгезии. Противовоспалительный эффект силимарина предотвращает активацию внутрипеченочного ядерного фактора каппа B (NF- κ B), снижающего уровень ФНО- α , ИЛ-2, интерферона гамма (IFN- γ) и индуцибельного синтеза NO. Ряд работ свидетельствует о подавлении силибином в определенной концентрации синтеза лейкотриена B₄ и гистамина из базофильных гранулоцитов. Одним из механизмов реализации противовоспалительного действия силибина стала его способность подавлять образование перекиси водорода, другим – ингибировать синтез лейкотриенов, обладающих мощным повреждающим эффектом [34, 35, 36].

H. Ding и соавторы изучили эффект индуцированной хлоридом гадолиния дисфункции клеток Купфера на функцию печени и гепатоцеллюлярную сигнальную активность у мышей. Мышам внутрибрюшинно вводили различные дозы хлорида гадолиния (GdCl₃), селективного ингибитора клеток Купфера. Оценивали гепатотоксичность и функцию клеток Купфера, а также уровни сигнальных молекул и медиаторов воспаления в ткани печени. Введение 10-20 мг/кг GdCl₃ вызывало апоптоз клеток Купфера и блокировало

эффекторную функцию клеток Купфера, о чем свидетельствовало снижение экспрессии CD68 и фагоцитарной активности. Кроме того, уровни NO, простагландина 2 (PGE2) и цАМФ в печени также значительно снижались. Более того, 20 мг/кг GdCl₃ снижали уровни экспрессии cNOS, протеинкиназы C (PKC) и NF-κB p65 на 26,6, 68 и 64%, соответственно. Тем не менее гепатотоксичность не наблюдалась при использовании тех же доз GdCl₃. Более того функция клеток Купфера и содержание NO, PGE2 и цАМФ, а также уровни PKC и NF-κB p65 в печени восстанавливались лишь частично, но не полностью в течение шести дней после инъекции 20 мг/кг GdCl₃. Однако введение более высоких доз GdCl₃ (40 мг/кг) вызывало как гепатотоксичность, так и некроз клеток Купфера, а также повышенное высвобождение ФНО, NO и PGE2 в печени. Эти результаты показывают, что введение умеренных доз GdCl₃ избирательно блокирует эффекторную функцию клеток Купфера, но не вызывает токсичности паренхиматозных клеток печени и обеспечива-

ют основу для создания модели на животных с целью изучения роли клеток Купфера в передаче сигналов в печени. Наконец, исследование, проведенное учеными, также предоставляет доказательства, которые показывают, что существует положительная связь между экспрессией цАМФ, PKC или NF-κB и уровнями NO, PGE2 и ФНО в печени мышей с блокировкой клеток Купфера. Последнее предполагает, что Клетки Купфера могут играть роль в обеспечении функции печени и гепатоцеллюлярной активности [37].

Заключение

Данный обзор позволяет глубже понять механизм отторжения трансплантата у реципиента в связи с гиперактивацией клеток Купфера. Рассматриваются возможные способы ингибции клеток Купфера без последующего развития гепатотоксичности, что может позволить разработать комплекс более успешных мероприятий для предотвращения гипериммунного ответа у реципиента и отторжения трансплантата.

Литература

1. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. Болезни печени по Шиффу. М: ГЭОТАР-Медиа 2014: 592 с.
2. Трансплантология: руководство для врачей / Под ред В. И. Чумакова. М: Медицинское информационное агенство 2006: 544 с.
3. Bussutil R. W., Klintmalm G. K. Transplantation of the liver. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 1485.
4. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. V сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2016; 18: 5–23.
5. Stewart Z.A., Locke J.E., Segev D.L. Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. Liver Transpl 2009; 15: 1688–1695.
6. Зыблева С.В., Зыблев С.Л., Новиков П.Д. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2018; 1:13–18. doi: 10.14427/jirai.2015.2.11.
7. Lucey M. R., Terrault N., Ojo L. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transplantation 2013; 19: 3–26.
8. Gao B. Liver : An organ with predominant innate immunity. Hepatology 2008; 47: 729–736.
9. Maher J. J. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2008; 48: 670–678.
10. Racanelli V. The liver as an immunological organ. Hepatology 2006; 43: 54–62.
11. Маринкин И.О., Жураковский И.П., Битхаева М.В. Система мононуклеарных фагоцитов печени и цитокины сыворотки крови при персистенции бактериальной инфекции на фоне светового десинхроноза [Электронный ресурс]. Медицина и образование в сибире 2020; 5. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=793. – Дата доступа: 25.08.2021.
12. Hajira B., Michael T. L., Daniel R. Histology, Kupffer Cell [Electronic resource]. Treasure Island. StatPearls 2020. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630278/>. – Date of access: 24.08.2021.
13. Helmy K. Y., Katschke Jr. K. J., Gorgani N. N. CR1g: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. Cell 2006; 5: 915–927. doi:10.1016/j.cell.2005.12.039.
14. Tao Z., Cui-Li Z., Mo X., Rui Y., Ke-Qin X. Critical Roles of Kupffer Cells in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: From Basic Science to Clinical Trials. Frontiers in Immunology 2016; 7: 1664–3224. doi:10.3389/fimmu.2016.00538.
15. Kolios G., Valatas V., Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. World J Gastroenterol 2006; 12(46): 7413–7420. doi: 10.3748/wjg.v12.i46.7413.
16. Элбакидзе Г.М. Механизмы протекторного действия активированных эндотоксином клеток Купфера на гепатоциты. Актуальные вопросы физиологии 2012; 5: 48–54. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i5.274>.
17. Roberts R.A., Ganey P.E., Ju C. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. Toxicol. Sci. 2007; 96 (1): 2–15. doi: 10.1093/toxsci/kfl173.
18. Tapia G., Santibanez C., Farias J. Kupffer-cell activity is essential for thyroid hormone rat liver preconditioning. Mol. Cell Endocrinol. 2010; 323 (2): 292–297.
19. Трансплантация печени: национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество 2016». – Режим доступа: https://transpl.ru/files/rto/transpl_pecheni.pdf. – Дата доступа: 25.08.2021.
20. Polakos N. K., Cornejo J.C., Murray D.A. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. The

American Journal of Pathology; 168 (4): 1169–1178. doi.org/10.2353/ajpath.2006.050875.

21. Хаитов Р.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. Иммунология 2009; 1: 66–76.
22. Janeway C.A. Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu. Rev. Immunol. 2002; 20: 197–216. doi:10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
23. Seong S.Y., Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. Nat. Rev. Immunol. 2004; 4 (6): 469–478. doi:10.1038/nri1372.
24. Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reaction to damage. Nat. Rev. Immunol. 2010; 10 (12): 826–37. doi:10.1038/nri2873.
25. Дзядзько А.М., Щерба А.Е., Руммо О.О. Парадокс: печеночная недостаточность «защищает» больного? Гипотеза. Трансплантология 2017; 9 (1): 52–70. doi:10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70.
26. Скворцов В.В., Горбач А.Н. Сепсис-индуцированная дисфункция печени: современная диагностика и стратегии лечения. Эффективная фармакотерапия 2020; 16 (15): 80–84. doi 10.33978/2307-3586-2020-16-15-80-84.
27. Свиридова С.П., Патютко Ю.И., Сотников А.В. Сепсис и дисфункция печени – современное состояние проблемы. Вестник интенсивной терапии 2016; 1: 3–12.
28. Цыркунов В.М., Андреев В.П., Кравчук Р.И., Кондратович И.А. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки ИТО. Журнал ГрГМУ 2017; 4 (56): 90–9.
29. Perepelyuk M. Hepatic stellate cells and portal fibroblasts are the major cellular sources of collagens and lysyl oxidases in normal liver and early after injury. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol 2013; 304 (6): 605–614. doi: 10.1152/ajpgi.00222.2012.
30. Lepreux S., Desmoulière A. Human liver myofibroblasts during development and diseases with a focus on portal (myo) fibroblasts. Front. Physiol. 201; 6: 1–8. doi.org/10.3389/fphys.2015.00173.
31. Asahina K. Septum transversum-derived mesothelium gives rise to hepatic stellate cells and perivascular mesenchymal cells in developing mouse liver. Hepatology 2011; 53: 983–995.
32. Gao B. Liver: An organ with predominant innate immunity. Hepatology 2008; 47: 729–736. doi: 10.1002/hep.22034
33. Holub M. Neutrophils Sequestered in the Liver Suppress the Proinflammatory Response of Kupffer Cells to Systemic Bacterial Infection. J. Immunol. 2009; 183 (5): 3309–3316. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803041
34. Jacques A., Lamontagne L. Intrahepatic endothelial and Kupffer cells involved in immunosuppressive cytokines and natural killer (NK)/NK T cell disorders in viral acute hepatitis. Clin. Exp. Immunol 2008; 2: 298–310. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03628.x
35. Драпкина О.М., Клименков А.В., Суховская И.И. Опыт применения симвастатина у пациентов с заболеваниями печени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (5): 70–75.
36. Юрьев К.Л. Лікарю-практику. Силимарин: ефекты и механизмы действия, клиническая ефективність и безопасність. Часть I. Эффе́кты и механизмы действия Украинский медицинский журнал 2010; 2 (76): 3–4.
37. Pradhan S.C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. Indian J. Med. Res. 2006; 124 (5): 491–504.
38. Ding H., Peng R., Reed E. Effects of Kupffer cell inhibition on liver function and hepatocellular activity in mice. Int. J. Mol. Med. 2003; 12 (4): 549–57.

Сведения об авторах:

Земко Виктория Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии УО «Витебский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>;

Окулич Виталий Константинович – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>;

Дзядзько Александр Михайлович – д.м.н., заведующий отделом анестезиологии и реанимации, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>;

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии.

e-mail: torinet@tut.by – Земко Виктория Юрьевна

Поступила 22.01.2021 г.