

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI 10.31718/2077-1096.21.2.203

УДК 616.36:599.323.4

Рудь М.В.

ІМУНОКОМПЕТЕНТНІ КЛІТИНИ ПЕЧІНКИ В ПАТОГЕНЕЗІ ФІБРОЗУ ПРИ ХІМІЧНІЙ КАСТРАЦІЇ САМЦІВ ЩУРІВ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Гепатоцити складають лише близько 2/3 загальної клітинної популяції печінки. Популяція непаренхімних антигенпрезентативних клітин включає клітини Купфера, які є частиною ретикулоендотеліальної системи, синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки і дендритні клітини. Вважається, що всі три типи антиген-презентуючих клітин мають вирішальне значення для підтримки толерантності в умовах, не пов'язаних із запаленням. Макрофагам належить одна з ключових ролей у створенні лінії захисту організму. Реалізація цієї функції здійснюється за рахунок прямого механізму впливу, а також за рахунок непрямого - процесингу та подання антигенних детермінант Т-лімфоцитам. Як саме конкретні популяції макрофагів сприяють розвитку захворювань та регенерації печінки, є предметом постійних дискусій. Характеристика популяцій макрофагів людини забезпечує цінну основу для вивчення їх ролі при патології печінки. Кожен підтип тканинного макрофага має власний унікальний профіль експресії генів, який дозволяє йому функціонувати в синергії з тканиною, в якій він знаходиться. В результаті активації клітин Купфера та Іто, в основному за рахунок продукції ними колагену, ініціюється процес фіброгенезу печінки. Моделі хвороби печінки у мишей, що блокують андрогенні рецептори, виявили, що сигналізація андроген/андрогенний рецептор пригнічує розвиток стеатозу, вірусного гепатиту та цирозу. Попередньо клінічні випробування показують, що препарати, які інгібують активність статевих стероїдів можуть контролювати ріст та інвазивність гепатоцелюлярних карцином у певних пацієнтів. Таким чином, метою нашого подальшого дослідження було з'ясування якісних та кількісних змін безпосередньо імунокомпетентних клітин печінки при хімічній кастрації самців щурів, викликаній введенням розчину триптореліну ацетату у різних часових проміжках.

Ключові слова: печінка, імунокомпетентні клітини, популяції моноцитів, фіброз, андрогенні рецептори, трипторелін.

Робота є фрагментом дослідницького проекту кафедри гістології, цитології та ембріології «Експериментально-морфологічне вивчення дії криоконсервованих препаратів кордової крові та ембріофетоплацентарного плаценти (ЕФПК) та дифереліну, етанолу та 1% метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», державний реєстраційний № 0119U102925.

Імунна система людини - складно організована багаторівнева структура, що постійно реагує на численні фактори зовнішнього і внутрішнього середовища. Сучасні дослідження довели участь імунної системи в розвитку практично всіх патологічних станів у людини [11]. При цьому імунна система здійснює не лише функцію захисту від генетично чужорідного матеріалу, але і відіграє важливу роль у підтримці структурного і функціонального гомеостазу організму. Вона функціонує в тісному зв'язку з оточуючими її органами тканинами та клітинами, серед яких одними з основних є клітини печінки. [1].

Завдяки унікальному анатомічному розташуванню, через печінку проходить багата на антигени кров з шлунково-кишкового тракту, котра в мережі синусоїдів сканується антигенпрезентуючими клітинами і лімфоцитами [11]. Оскільки печінка є основним бар'єром на шляху надходження з кишківника в гемоциркуляцію нутрієнтів, ксенобіотиків і мікроорганізмів, взаємини між гепатобілярною та імунною системами досить складні.

Печінка вже на п'ятому тижні розвитку ембріона людини є органом імунопоезу. Клітини ембріональної печінки володіють високим проліферативним потенціалом [18]. За відсутності тимуса в печінці вже визначаються Т-клітини - близько 0,7% загальної кількості лімфоцитоподібних клітин. В епітеліальних клітинах ембріонального тимуса виробляються регуляторні пептиди (тималіни), які секретуються в кров ембріона і діють на клітини-попередники Т-лімфоцитів у печінці, забезпечуючи їх первинне диференціювання у вигляді появи поверхневого CD2-антигену (CD - clusters of differentiation). Починаючи з 6 місяця, кістковий мозок стає основним осередком кровотворення [18]. До кінця вказаного періоду на кістковий мозок припадає приблизно половина всього еритропоезу. До моменту народження дитини еритро-, грануло- і тромбоцитопоез практично повністю зосереджені в кістковому мозку, а всі кісткомозкові порожнини заповнені червоним кістковим мозком.

Гепатоцити складають лише близько 2/3 загальної клітинної популяції печінки. Популяція

непаренхімних клітин представлена постійними антигенпрезентативними клітинами, що включають клітини Купфера, які є частиною ретикулоендотеліальної системи, синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки (СЕКП) і дендритні клітини (ДК), а також внутрішньопечінковими лімфоцитами та клітинами біліарної системи. Вважається, що всі три типи антиген-презентуючих клітин мають вирішальне значення для підтримки толерантності в умовах, не пов'язаних із запаленням.

На думку Kubes, P. & Jenne, C. (2018) [22] існує все більше доказів щодо складних імунологічних властивостей печінки. Однак ідентичність, частота та фенотип імунних клітин недостатньо вивчені, в значній мірі через труднощі з їх вилученням із тканини печінки людини неупередженим та життєздатним способом.

Дисфункція печінки і пошкодження гепатоцитів, індуковане нейтрофілами, були показані в цілому ряді робіт і експериментальних моделей, включаючи ішемію-реперфузію печінки, ендотоксичний шок, сепсис, алкогольний гепатит, механічний холестаза, травматичне ушкодження внутрішніх органів і токсичне ураження печінки. З іншого боку, поступове накопичення нейтрофілів в печінці не завжди супроводжується додатковим пошкодженням гепатоцитів, як це показано при пошкодженні тканини печінки литохолевою кислотою [5]. Незважаючи на експресію клітинних молекул адгезії (cell adhesion molecules - CAM) на синусоїдних або венулярних ендотеліальних клітинах, нейтрофіли накопичуються в синусоїдах, в основному, незалежно від CAM [19]. Нейтрофіли, найпевніше, спочатку затримуються внаслідок механічних причин, включаючи набухання ендотеліальних і Купферовських клітин і зниження реологічних властивостей крові [1]. З іншого боку, рух нейтрофілів і міцна адгезія в постсинусоїдних венулах або порталних венулах вимагає залучення селектинів і $\beta 2$ -інтегринів (intercellular adhesion molecules – ICAM-1). Пошкодження паренхіматозних клітин в основному викликають нейтрофіли, які мігрують за межі синусоїдів. Медіатори, які могли б запускати накопичення нейтрофілів в синусоїдах - TNF- α (tumor necrosis factor), IL-1 α (Interleukin), IL-1 β , фактори активації комплементу, тромбоцитарний активуючий фактор, хемокіни, наприклад IL-8, запальний білок в макрофагах, кератиноцитоутворюючий хемокін та інші. Нейтрофіли, що вийшли за межі судин, приєднуються до мішеней, тобто клітин паренхіми. Їх з'єднання здійснюється за допомогою цілого ряду білків-інтегринів, локалізованих на нейтрофілах і відповідних їм рецепторів на гепатоцитах, типу ICAM-1. В підсумку це викликає окислювальний стрес і дегрануляцію, що в подальшому може індукувати мітохондріальну дисфункцію в гепатоцитах, яка додатково ініціює розвиток окислювальних пошкоджень в мітохондріях. Оскільки це порушує проникність мітохондріальної мембра-

ни, виникає енергетичний колапс, що приводить до онкотичного некрозу [20].

Розвиток запального процесу в печінці, в тому числі, під впливом вірусів гепатиту В і С, знаходиться під контролем клітин імунної системи, а саме, ендотеліальних клітин синусоїдів, зірчастих клітин Іто та клітин Купфера [1]. Останні являють собою важливу частину системи мононуклеарних фагоцитів [30]. Макрофагам належить одна з ключових ролей у створенні лінії захисту організму [9]. Реалізація цієї функції здійснюється за рахунок прямого механізму впливу: впізнання, поглинання і знищення чужорідного об'єкта, а також за рахунок непрямого механізму - процесингу та подання антигенних детермінант Т-лімфоцитам.

За результатами дослідження Halpern K. (2017) [15], популяція клітин Купфера у мишей була ідентифікована за допомогою scRNA-seq (single cell RNA sequencing), але додаткові популяції імунних клітин не описувались. Попередньо, у роботі MacParland S. (2017) [23] застосовували проточну цитометрію для кількісної оцінки експресії традиційних запальних або регуляторних маркерів поверхневих макрофагів і виявляли спектр експресії у свіжоізольованих клітинах Купфера людини. Ключовим висновком цього дослідження [23], з використанням аналізу scRNA-seq, є наявність двох різних популяцій макрофагів печінки людини, які, здається, розділяються на прозапальні та імунорегуляторні фенотипи. Список генів ідентифікує декілька маркерів, які є унікальними для тієї чи іншої популяції. Наприклад, MARCO (Macrophage Receptor with Collagenous structure) виражається лише в незапальних клітинах Купфера. За допомогою проточної цитометрії виявлено субпопуляцію макрофагів, які експресували MARCO на поверхні клітини. За допомогою імуногістохімічного фарбування для MARCO визначено, що клітини MARCO+ концентруються в перипортальних зонах. Було виявлено, що MARCO-позитивні макрофаги секретують менше TNF- α у відповідь на стимуляцію, ніж MARCO-негативні CD68+ макрофаги, припускаючи, що CD68+ MARCO-клітини є більш прозапальними. Ці висновки дають орієнтир для вивчення ролі внутрішньопечінкових підгруп моноцитів / макрофагів у розвитку та прогресуванні захворювань печінки. Ці дані - перший опис окремих популяцій макрофагів у печінці людини з визначеними унікальними функціональними шляхами. Як саме конкретні популяції макрофагів сприяють розвитку захворювань та регенерації печінки, є предметом постійних дискусій. У роботі Bilzer M. (2006) [6] було показано, що певні субпопуляції макрофагів переважають під час захворювань печінки (у т.ч. при відторгненні печінкового трансплантата та раку печінки). Таким чином, характеристика цих популяцій макрофагів людини забезпечує цінну основу для вивчення їх ролі при патології печінки.

Як показано в багатьох роботах [12, 24], основну роль в продукції сполучної тканини в печінці грають зірчасті клітини (клітини Іто – названі на честь імені дослідника, який першим їх описав), які знаходяться в тісному функціональному зв'язку з гепатоцитами і макрофагами печінки. У фізіологічних умовах клітини Іто знаходяться в стані спокою і утворюють депо ретиноїдів. Вони секретують протизапальний цитокін IL-10, який знижує рівень активності клітин Купфера. В результаті пошкодження гепатоцитів при різних негативних впливах, в тому числі при ураженні гепатотропними вірусами, із зруйнованих клітин виділяється комплекс біологічно активних сполук. Вони активують макрофаги печінки, а також ендотеліальні клітини синусоїдів. Ті, в свою чергу, починають секретувати біологічно активні речовини, що викликають активацію зірчастих клітин. До подібних речовин відносяться прозапальні цитокіни (IL-1, TNF- α , оксид азоту, ендотелін, тромбозитактивуючий фактор (PDGF), активатор плазмінотену, що трансформує фактор росту - β 1 (TGF- β 1) [30]. Загальний принцип регуляції полягає в тому, що спочатку клітини Іто готуються (комітуються) до синтезу позаклітинного матриксу такими цитокінами, як IL-1 або GM-CSF (гранулоцит моноцит-колонієстимулюючий фактор), і лише після цього починають активно синтезувати колаген під дією промоторів типу PDGF або TGF- β .

В результаті активації клітин Купфера та Іто, в основному за рахунок продукції ними колагену, ініціюється процес фіброгенезу печінки, відбувається формування важких форм хронічних гепатитів і трансформація їх в цироз [20]. Фіброз печінки є найбільш частою реакцією печінки на токсичні, інфекційні або метаболічні агенти [8]. При індукції цього процесу збільшується кількість компонентів плазматичних мембран, що веде до постійного зростання мембраноподібних структур у просторі Діссе і зменшується число ендотеліальних синусоїдних пор. Це веде до комплексного процесу, що називається «синусоїдальна капіляризація». На клітинному рівні печінковий фіброгенез ініціюється некрозом гепатоцитів, який сприяє залученню великої кількості клітин запалення, включаючи тучні клітини, які можна вважати первинними ефекторами процесу зміни синусоїдальних ендотеліальних клітин в капілярний тип ендотеліальних клітин [1]. Макрофаги є ключовими учасниками загоєння ран та відновлення тканин шляхом виділення факторів росту фібробластів. Порушення регуляції цього механізму може призвести до фіброзу (Wypp TA., 2016) [29].

Синусоїдальні ендотеліальні клітини (СЕКП) складають більшу частину непаренхіматозних клітин печінки (близько 50%). Хоча вони облямовують синусоїди так само, як і судинні ендотеліальні клітини оточують артерії, центральну і портальні вени, їхня морфологія різниться досить сильно й вони формують ситоподібний фе-

нестрований ендотелій. Однією з функцій синусоїдних клітин при впливі стимулюючих агентів, в тому числі вірусів гепатиту В і С, є участь в поданні антигену Т-лімфоцитам. Під впливом контакту антиген-реактивних Т-клітин з синусоїдними клітинами печінки, що представляють антиген, Т-лімфоцити починають виділяти лімфокіни. До них відносяться такі білки як IFN- γ , IL-2, лімфотоксин [11]. Взаємна стимуляція Т-клітин і синусоїдних клітин через секретовані ними цитокіни вважається однією з причин персистенції запального процесу. СЕКП експресують молекули, які полегшують захоплення антигенів, включаючи рецептор для манози і скавенджер-рецептор, а так само молекули, що полегшують презентацію антигенів, включаючи ко-стимулюючі молекули CD40, CD80 і CD86 [13]. Разом з іншими ретикулоендотеліальними клітинами вони формують захисну систему печінки, хоча фагоцитарна здатність у них виражена слабше, ніж у клітин Купфера, особливо щодо структурованих частинок. Синусоїдальні клітини функціонують як основний фільтраційний бар'єр печінки, забезпечуючи вибіркоче потрапляння в печінку необхідних компонентів із крові. Патологічні зміни синусоїдальних клітин мають місце, головним чином, при токсичних гепатитах і проявляються у вигляді «пінної» вакуолізації цитоплазми [24]. СЕКП визначаються як ендотелій поглиначів, які використовують опосередкований клатрином ендцитоз для очищення макромолекул від крові (за результатами DeLeve, L.D., 2015) [10].

Резидентні печінкові дендритні клітини утворюються в кістковому мозку і зазвичай локалізуються близько центральних вен і портальних трактів [21]. Існують в двох станах: незрілому і зрілому. Незрілі дендритні клітини не здатні представляти антигени і стимулювати Т-лімфоцити, але енергійно поглинають антигени шляхом фагоцитозу, піноцитозу і опосередкованого рецепторами захоплення [23]. Зрілі дендритні клітини перестають захоплювати нові антигени, але набувають здатність представляти раніше поглинутий антигенний матеріал і індукувати клітинну відповідь, що пов'язано зі значним підвищенням експресії HLA і ко-стимуляторних молекул [26]. У здоровій печінці дендритні клітини зазвичай незрілі клітини, схильні захоплювати і переробляти антигени [3]. Вони інгібують проліферацію і продукцію цитокінів активованими лімфоцитами, що інфільтрують тканини. Активувались, вони здійснюють гальмування рецепторів на мембранах лімфоцитів і, навпаки, збільшують їх здатність мігрувати через простір Діссе в лімфатичні і портальні тракти і, без сумніву, у позапечінкові лімфатичні вузли [24].

Кожна популяція тканинних макрофагів повинна адаптуватися до навколишнього середовища та виконувати специфічні для тканини функції, щоб бути ефективними допоміжними клітинами. На підтвердження цього нещодавні дослі-

дження профілювання мРНК (Gautier et al., 2012) [14] виявили суттєві відмінності між окремими популяціями резидентних тканинних макрофагів. Тобто, незважаючи на загальні елементи, які розподіляються між усіма підтипами тканинних макрофагів, включаючи залежність від фактора транскрипції PU.1 та сигналізацію за рецептором CSF1 (colony stimulating factor 1, колоніє-стимулюючий фактор 1) щодо онтології та виживання (Schulz et al., 2012) [27], кожен підтип тканинного макрофага має власний унікальний профіль експресії генів, який, ймовірно, дозволяє йому функціонувати в синергії з тканиною, в якій він знаходиться.

Накопичені дані свідчать про те, що сигнальні фактори, отримані з тканинного середовища, відіграють ключову роль у прогресуванні онтології та фенотипу популяцій резидентних макрофагів. Наприклад, відсутність передачі сигналів TGF- β 1 в мозку миші погіршує розвиток популяції мікроглії (Butovsky O. et al., 2014) [9]. За результатами дослідження Heinz et al., (2013) [16] вибір енхансера, специфічного для макрофагів, за допомогою PU.1 вимагав взаємодії з додатковими факторами транскрипції, лімітованими для макрофагів. Враховуючи, що кожне тканинне середовище відрізняється унікальною комбінацією сигнальних факторів ймовірно, що експресія генів у кожній відповідній популяції макрофагів знаходиться під контролем окремих комбінацій SDTF (signal-dependent transcription factors), які можуть модулювати активність вже існуючого складу підсилювачів для досягнення контекстно-залежної експресії генів.

У даний час існує значний інтерес до ролі андрогенів та їх рецепторів у клітинах печінки та її патології, особливо в контексті гепатокарциногенезу. Частота гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у чоловіків значно перевищує таку у жінок. Також чітко задокументовано гепатоканцерогенний потенціал пероральних анаболічних андрогенів. У дослідженнях неракових захворювань печінки, моделі хвороби печінки у мишей, що нокаутують AP (андрогенні рецептори), виявили, що сигналізація андрогену / AP пригнічує розвиток стеатозу, вірусного гепатиту та цирозу. Печінка розглядається як важливий імунологічний орган, а ГЦК (НСС) вважається кінцевою стадією хронічних запальних процесів печінки. Присутність AP в імунних клітинах говорить про вплив гормональних сигналів на запалення, пов'язане з канцерогенезом печінки. Збільшення комплексів AP + імунні клітини після використання в експерименті диетилнітрозаміну (DEN) відповідає попереднім дослідженням, що свідчать про роль андрогенів у збільшенні запалення печінки після гострого ураження чотирихлористим вуглецем або DEN (Bizzaro, D. et al. 2018) [7]. Очевидне збільшення рівня андрогену в імунних клітинах AP + після пошкодження печінки свідчить про потенційну роль лігандонезалежного передавання сигналів AP всередині імунних клітин, по-

дібно до конститутивно активної AP-сигналізації.

Печінка містить дуже велику популяцію макрофагів, як резидентних, так і рекрутованих, які причетні до патогенезу хвороб та активно реагують терапевтичних маніпуляцій (van der Heide D, 2019) [28]. Під час експерименту спостерігалося зменшення частки клітин Купфера F4 / 80 + CD11b- у мишей (оброблених ДЕН) на початковому рівні, що наводить на думку про андроген-залежний ефект на резидентні популяції клітин Купфера. Згідно з даними (Naugler, W. E. et al. 2007) [25], раніше повідомлялося про значення клітин Купфера у статевому диморфізмі гепатоцелюлярного канцерогенезу.

На моделі гепатокарциногенезу щурів лікування антиандрогенами призвело до зменшення розміру і кількості пухлин. Попередньо клінічні випробування показують, що препарати, які інгібують активність статевих стероїдів, можуть контролювати ріст та інвазивність гепатоцелюлярних карцином у певних пацієнтів. (Hinchliffe SA, 1996) [17]. Таким чином, метою нашого подальшого дослідження було з'ясування якісних та кількісних змін імунокомпетентних клітин печінки при хімічній кастрації самців щурів, викликаній введенням розчину триптореліну ацетату у різних часових проміжках.

Література

1. Alekseeva YN, Brizghyna TM, Pavlovych SY, Ylchevych NV Pechen y ymmunologicheskaya reaktivnost. [Liver and immunological reactivity] Kyev: Naukova Dumka; 1991. 168 p. (Russian)
2. Aran D, Looney AP, Liu L, et al. Reference-based analysis of lung single-cell sequencing reveals a transitional profibrotic macrophage. *Nat Immunol.* 2019; 20:163–72.
3. Averill L, Lee WM, Karandikar NJ. Differential dysfunction in dendritic cell subsets during chronic HCV infection. *Clin Immunol.* 2007;123(1):40-9.
4. Bajpai G, Schneider C, Wong N, et al. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and functions. *Nat Med.* 2018; 24:1234–45.
5. Bernal W, Donaldson P, Underhill J. Tumor necrosis factor genomic polymorphism and outcome of acetaminophen (paracetamol) - induced acute liver failure. *J.Hepatol.* 1998;29(1):53-9.
6. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int.* 2006;26:1175–86.
7. Bizzaro D, et al. Sex-dependent differences in inflammatory responses during liver regeneration in a murine model of acute liver injury. *Clin. Sci.* 2018;132:255–72.
8. Britton RS, Bacon BR. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis. *Hepato-Gastroenterology.* 1994;41(4):343-8.
9. Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, et al. Identification of a unique TGF- β -dependent molecular and functional signature in microglia. *Nat.Neurosci.* 2014;17:131–43.
10. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatol.* 2015;61:1740–6.
11. Dmytryeva EV, Bueverov AO, Moskaleva EU. Ymmunopatohenez khronicheskikh vyvurnikh hepatytov [Immunopathogenesis of chronic viral hepatitis]. *Med. Ymmunol.* 2001;3(2):218-9. (Russian).
12. Ferre N, Claria J. New insights into the regulation of liver inflammation and oxidative stress. *Mini Rev Med Chem.* 2006;6(12):1321-30.
13. Franceschini B, Ceva-Grimaldi G, Russo C. The complex functions of mast cells in chronic human liver disease. *Dig Dis Sci.* 2006;51(12):2248-56.
14. Gautier EL, Shay T, Miller J, et al. Immunological Genome Consortium. Gene-expression profiles and transcriptional regulatory pathways that underlie the identity and diversity of mouse tissue macrophages. *Nat. Immunol.* 2012; 13: 1118–28.
15. Halpern KB. Single-cell spatial reconstruction reveals global division of labour in the mammalian liver. *Nature.* 2017;542:352–6.

16. Heinz S, Romanoski CE, Benner C, et al. Effect of natural genetic variation on enhancer selection and function. *Nature*. 2013; 503: 487–92.
17. Hinchliffe SA, Woods S, Gray S, Burt AD. Cellular distribution of androgen receptors in the liver. *J Clin Pathol*. 1996;49(5):418-20.
18. Hrynevych YuA, Khranovskaia NN, Bediuh HD. Vliyanye kletok embryonalnoi pecheny na estestvennuu protyvoopukhholevuiu rezystentnost orhanyzma [Influence of embryonic liver cells on the natural antitumor resistance of the organism]. *Ymmunohyia*. 2003;3: 153-7. (Russian).
19. Jaeschke H. Mechanisms of Liver Injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(6):1083-8.
20. Jaeschke H, Hasegawa T. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. *Liver Int*. 2006;26(8):912-9.
21. Kanto T, Inoue M, Miyazaki M. Impaired function of dendritic cells circulating in patients infected with hepatitis C virus who have persistently normal alanine aminotransferase levels. *Intervirology*. 2006;49(1-2):58-63.
22. Kubes P, Jenne C. Immune responses in the liver. *Annu. Rev. Immunol*. 2018;36:247–77.
23. MacParland SA. Phenotype determines nanoparticle uptake by human macrophages from liver and blood. *ACS Nano*. 2017;11:2428–43.
24. Maianskyi DN. Ymmunohycheskye svoystva synusoidnykh kletok pecheny [Immunological properties of sinusoidal liver cells]. *Uspekhy sovr. Byol*. 1992;112(1):100-14. (Russian)
25. Naugler WE. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*. 2007;317:121–4.
26. Pashchenkov MV, Pynehyn BV. Osnovnie svoystva dendrytnikh kletok [Basic properties of dendritic cells] *Ymmunohyia*. 2001;4:7-16. (Russian)
27. Schulz C. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science*. 2012;336:86–90.
28. van der Heide D, Weiskirchen R, Bansal R. Therapeutic targeting of hepatic macrophages for the treatment of liver diseases. *Front. Immunol*. 2019;10: 285-2.
29. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*. 2016;44:450–62.
30. Yvashkyn VT, Mamaev SN, Lukyna EA. Systema tsytokynov u bolnikh khronicheskymy dyffuznymy zabolevanyamy pecheny. [The cytokine system in patients with chronic diffuse liver diseases]. *Ymmunohyia*. 2001;1:46-9. (Russian)

Реферат

ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРОЗА ПРИ ХИМИЧЕСКОЙ КАСТРАЦИИ САМЦОВ КРЫС
Рудь М.В.

Ключевые слова: печень, иммунокомпетентные клетки, популяции моноцитов, фиброз, андрогенные рецепторы, трипторелин.

Гепатоциты составляют лишь около 2/3 общей клеточной популяции печени. Популяция непаренхимных антигенпрезентативных клеток включает клетки Купфера, которые являются частью ретикулоэндотелиальной системы, синусоидальные эндотелиальные клетки печени и дендритные клетки. Считается, что все три типа антиген-презентирующих клеток имеют решающее значение для поддержания толерантности в условиях, не связанных с воспалением. Макрофагам принадлежит одна из ключевых ролей в создании линии защиты организма. Реализация этой функции осуществляется за счет прямого механизма воздействия, а также за счет косвенного - процессинга и представления антигенных детерминант Т-лимфоцитам. Как конкретные популяции макрофагов способствуют развитию заболеваний и регенерации печени, является предметом постоянных дискуссий. Характеристика популяций макрофагов человека обеспечивает ценную основу для изучения их роли при патологии печени. Каждый подтип тканевого макрофага имеет собственный уникальный профиль экспрессии генов, который позволяет ему функционировать в синергии с тканью, в которой он находится. В результате активации клеток Купфера и Ито, в основном за счет продукции ими коллагена, инициируется процесс фиброгенеза печени. Модели болезни печени у мышей, блокирующие андрогенные рецепторы обнаружили, что сигнализация андроген / андрогенный рецептор подавляет развитие стеатоза, вирусного гепатита и цирроза. Предварительно клинические испытания показывают, что препараты, которые ингибируют активность половых стероидов могут контролировать рост и инвазивность гепатоцеллюлярных карцином у определенных пациентов. Таким образом, целью нашего дальнейшего исследования было выяснение качественных и количественных изменений непосредственно иммунокомпетентных клеток печени при химической кастрации самцов крыс, вызванной введением раствора трипторелина ацетата в разных временных промежутках.

Summary

"IMMUNOCOMPETENT LIVER CELLS IN THE PATHOGENESIS OF FIBROSIS DURING CHEMICAL CASTRATION OF MALE RATS"
Rud M.V.

Key words: liver, immunocompetent cells, monocyte populations, fibrosis, androgen receptors, triptorelin

Hepatocytes make up only about 2/3 of the total liver cell population. The population of nonparenchymal antigen-presenting cells includes Kupffer cells that are part of the reticuloendothelial system, sinusoidal endothelial cells of the liver and dendritic cells. All three types of antigen-presenting cells are thought to be crucial for maintaining tolerance in non-inflammatory conditions. Macrophages play a key role in creating the body's line of defense. The implementation of this function is carried out due to the direct mechanism of action and also due to indirect - processing and presentation of antigenic determinants to T-lymphocytes. How specific populations of macrophages contribute to the development of diseases and regeneration of the liver is the subject of constant debate. Characterization of human macrophage populations provides a valuable basis for studying their role in liver pathology. Each subtype of tissue macrophage has its own unique gene expression profile, which allows it to function in synergy with the tissue in which it is located. As a result of activation of Kupffer and Ito cells, mainly due to their production of collagen, the process of liver fibrogenesis is initiated. Liver disease models in mice that block androgen receptors have shown that androgen / androgen receptor signaling inhibits the development of steatosis, viral hepatitis, and cirrhosis. Preliminary clinical trials have shown that drugs that inhibit the activity of sex steroids can control the growth and invasiveness of hepatocellular carcinoma in certain patients. Thus, the aim of our further study was to elucidate the qualitative and quantitative changes in immunocompetent liver cells during chemical castration of male rats caused by the introduction of a solution of triptorelin acetate at different time intervals.