

27. Malinverni J. C., Werner J., Kim S., Sklar J. G., Kahne D., Misra R., Silhavy T. J. YfiO stabilizes the YaeT complex and is essential for outer membrane protein assembly in Escherichia coli. Mol. Microbiol., 2006, vol. 61, no. 1, pp. 151–164.
28. Moreira A. S., Coutinho C. P., Azevedo P., Lito L., Melo-Cristino J., Sá-Correia I. Burkholderia dolosa phenotypic variation during the decline in lung function of a cystic fibrosis patient during 5.5 years of chronic colonization. J. Med. Microbiol., 2014, vol. 63, pt. 4, pp. 594–601.
29. Murray G. L., Attridge S. R., Morona R. Regulation of Salmonella typhimurium lipopolysaccharide O antigen chain length is required for virulence; identification of FepE as a second Wzz. Mol. Microbiol., 2003, vol. 47, № 5, pp. 1395–1406.
30. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. Microbiol. Mol. Biol. Rev., 2003, vol. 67, no. 4, pp. 593–656.
31. Pier G. B. Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity. Int. J. Med. Microbiol., 2007, vol. 297, no. 5, pp. 277–295.
32. Saldias M. S., Ortega X., Valvano M. A. Burkholderia cenocepacia O antigen lipopolysaccharide prevents phagocytosis by macrophages and adhesion to epithelial cells. J. Med. Microbiol., 2009, vol. 58, pt. 12, pp. 1542–1548.
33. Schobert M., Tielen P. Contribution of oxygen-limiting conditions to persistent infection of Pseudomonas aeruginosa. Future Microbiol., 2010, vol. 5, no. 4, pp. 603–621.
34. Silva I. N., Ferreira A. S., Becker J. D., Zlosnik J. E., Speert D. P., He J., Mil-Homens D., Moreira L. M. Mucoid morphotype variation of Burkholderia multivorans during chronic cystic fibrosis lung infection is correlated with changes in metabolism, motility, biofilm formation and virulence. Microbiology, 2011, vol. 157, pt. 11, pp. 3124–3137.
35. Toguchi A., Siano M., Burkart M., Harshey R. M. Genetics of swarming motility in Salmonella enterica serovar typhimurium: critical role for lipopolysaccharide. J. Bacteriol., 2000, vol. 182, no. 22, pp. 6308–6321.
36. Vinion-Dubiel A. D., Goldberg J. B. Lipopolysaccharide of Burkholderia cepacia complex. J. Endotoxin Res., 2003, vol. 9, no. 4, pp. 201–213.
37. Weaver V. B., Kolter R. Burkholderia spp. Alter Pseudomonas aeruginosa physiology through iron sequestration. J. Bacteriol., 2004, vol. 186, no. 8, pp. 2376–2384.
38. Winstanley C., O'Brien S., Brockhurst M. A. Pseudomonas aeruginosa evolutionary adaptation and diversification in cystic fibrosis chronic lung infections. Trends Microbiol., 2016, vol. 24, no. 5, pp. 327–337.

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология  
(медицинские науки)

УДК 611.018.1

DOI 10.17021/2020.15.1.73.84

© В.С. Красовский, А.К. Ажикова, Л.Г. Сентюрова,  
Б.В. Фельдман, М.А. Самотруева, 2020

## **БИОМАРКЕРЫ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА В ПЕЧЕНИ**

**Красовский Виктор Сергеевич**, старший преподаватель кафедры биологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-965-452-09-03, e-mail: vsk-ss@ Rambler.ru.

**Ажикова Альфия Кадыровна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и ботаники, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-909-372-17-66, e-mail: alfia-imacheva@mail.ru.

**Сентюрова Людмила Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-284-20-47, e-mail: sentlj2012@yandex.ru.

**Фельдман Бронислав Владимирович**, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и ботаники, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-857-96-81, e-mail: agmafarm@gmail.com.

**Самотруева Марина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Представлены сведения о биологических маркерах иммунного гомеостаза печени. Изложены данные, свидетельствующие о сложных механизмах системной координации физиологических и патофизиологических процессов в ней. Приведены доказательства сопровождения функциональной активности печени со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем организма. Выявлена роль врожденного иммунитета при воспалительных изменениях печени. Показано участие органа в специфических и неспецифических реакциях иммунной системы в норме и в условиях дисрегуляционных изменений гомеостаза. Охарактеризованы структурные компоненты иммунной системы печени: лимфоидная и нелимфоидная популяции, выступающие биомаркерами регуляции иммунного состояния печени, что подтверждает участие печени в защитно-приспособительных возможностях организма.

**Ключевые слова:** печень, иммунология, синусоидальные эндотелиальные клетки печени, клетки Купфера, печеночные звездчатые клетки, натуральные киллеры Т-клеток.

## BIOMARKERS FOR REGULATING IMMUNE HOMEOSTASIS IN THE LIVER

**Krasovskiy Viktor S.**, Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-965-452-09-03, e-mail: vsk-ss@rambler.ru.

**Azhikova Al'fiya K.**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-909-372-17-66, e-mail: alfia-imacheva@mail.ru.

**Sentyurova Lyudmila G.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-284-20-47, e-mail: sentlj2012@yandex.ru.

**Fel'dman Bronislav V.**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-857-96-81, e-mail: agmafarm@gmail.com.

**Samotrueva Marina A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

The article presents information about biological markers of immune homeostasis of the liver. The data testifying to complex mechanisms of system coordination of physiological and pathophysiological processes in it are presented. The article provides evidence of accompanying the functional activity of the liver by the nervous, endocrine and immune systems of the body. The role of innate immunity in inflammatory changes of the liver was revealed. It is shown that the organ participates in specific and non-specific reactions of the immune system in normal and in conditions of dysregulation changes in homeostasis.

Structural components of the liver immune system are characterized: lymphoid and non-lymphoid populations that act as biomarkers of the regulation of the immune state of the liver, which confirms the participation of the liver in the protective and adaptive capabilities of the body.

**Key words:** liver, immunology, sinusoidal endothelial cells of the liver, Kupfer cells, liver stellate cells, natural killer T cells.

**Введение.** Актуальность исследования гомеостаза печени обусловлена медико-социальной значимостью в связи со сложностью патогенеза заболеваний печени [11]. В последние годы в исследовании патогенетических механизмов и восстановительного потенциала печени особое внимание отводится изучению системной координации физиологических и патофизиологических процессов, происходящих в ней.

Печень как часть гепатобилиарной системы принимает непосредственное участие в защитно-восстановительных механизмах организма (дезинтоксикация, желчеобразование, экскреция и др.). Поэтому возникает вопрос об особенностях морфофункционального состояния органа в условиях дисрегуляционных изменений гомеостаза.

Нарушения со стороны регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) запускают резервно-приспособительные механизмы адаптации на уровне печени, приводящие к ее структурно-функциональным преобразованиям [7, 10].

Подтверждением взаимодействия печени с нервной системой служит тот факт, что паренхиматозные и непаренхиматозные клетки печени иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами. Нервные влияния осуществляются через афферентные и эфферентные компоненты вегетативной нервной системы. Вегетативная нервная система, представленная

адренергическими, холинергическими и пептидергическими волокнами, играет важную роль как в регуляции кровотока, активности купферовских клеток, проницаемости синусоидального эндотелия, так и в дегенеративных и воспалительных изменениях в печени. Причем структурно-функциональная модификация гепатоцеллюлярных функций находится в прямой зависимости от числа нервных сосудов. Так, например, у пациентов с циррозом печени алкогольного генеза снижается количество нейрональных волокон, содержащих нейропептиды в области *v. porta* и в синусоидах регенеративных узлов. При этом наблюдаются также нарушения в периферической части вегетативной нервной системы [36]. Клинически доказано снижение количеств N17Y и CP-иммунореактивных нервных волокон у пациентов с язвенным колитом [18].

Афферентная иннервация печени, представленная пептидергическими афферентными нервными нитями, осуществляется: 1) дендритами псевдоуниполярных нейронов нижних грудных спинальных ганглиев; 2) дендритами нейронов чувствительного ядра блуждающего нерва, а также дендритами клеток Догеля II типа параорганных вегетативных ганглиев.

Среди эффекторных компонентов вегетативной нервной системы, вовлеченных в развитие воспалительных процессов в печени, выделяют гормоны, ростовые факторы, нейротрансмиттеры, факторы дифференцировки, мембраносвязанный полипептид [42].

Участие эндокринной системы организма в функциональной активности печени определяется нейроэндокринными влияниями на процессы регуляции метаболических функций [5]. Гормональная секреция может осуществляться как непосредственно через гепатобилиарную систему, так и при взаимодействии с нервной системой, гипоталамо-гипофарным комплексом, поджелудочной железой и др. Так, например, соматотропный гормон (СТГ) регулирует рост организма посредством выработки гепатоцитами в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF 1), осуществляющего обратную отрицательную связь СТГ с гипоталамусом. Кроме того, известно, что в обмене тиреоидных гормонов печень осуществляет деградацию их избытка в плазме крови и регулирует их количество за счет энтеропеченочной циркуляции. Благодаря синтезу тироксинсвязывающих транспортных белков печень контролирует уровень свободного тироксина в крови, изменяя темпы экскреции и реабсорбции гормона. Активацию функции щитовидной железы при гепатобилиарных поражениях связывают с нарушением холестерина обмена, что и определяет взаимодействие печени с эндокринной системой.

Осуществление сложнейших защитно-приспособительных процессов в печени обусловлено резидентными клетками врожденной и адаптивной иммунной системы. До сих пор малоизученными остаются вопросы иммунных механизмов в патогенезе заболеваний и/или патологических состояний печени. Учитывая приоритетное вовлечение иммунной системы во все патологические процессы, научный интерес вызывает исследование иммунологической активности печени. Взаимосвязь «печень – иммунная система» объясняет причинно-следственную связь деструктивных и дисфункциональных изменений как локально, так и на уровне целого организма.

Доказательством иммунного сопровождения физиологической активности печени служит тот факт, что экзо- и эндогенная интоксикация, развивающиеся на фоне воспалительных заболеваний в желчевыводящих путях, провоцируют изменения функции иммунной системы. Это проявляется в нарушении функционирования иммунокомпетентных клеток, накоплении избыточного количества циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови из-за нарушения процессов их элиминации. Кроме того, причинно-следственная связь гепато-иммунных взаимодействий проявляется в изменениях функциональной активности иммунной системы, выражающихся либо активацией гуморальных и клеточных звеньев, либо их супрессией, провоцирующих, соответственно, развитие аутоиммунных и аллергических состояний, а также иммунодефицитов и т.д. [14, 22]. К примеру, на фоне инфекционного процесса в ткани печени установлены некро-воспалительные явления, активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижение вирусной репликации [4].

Барьерно-защитная функция печени заключается в разрушении поступаемых с кровью микроорганизмов и их токсинов, в условиях, когда инфекционные факторы «прорывают» другие защитные барьеры организма (кожные покровы и слизистые оболочки, регионарные лимфоузлы, селезенку) и попадают в кровь.

Рассматривая вопрос влияния изменений печени на иммунное состояние организма, важное внимание следует уделить изучению роли печеночных лимфатических узлов, являющихся индикаторами иммунного состояния печени. Доказано, что именно в них осуществляется формирование приспособительной реакции на антигены [9]. В условиях патологического процесса происходят дисфункциональные изменения лимфатического дренажа во всех его звеньях, приводящие

к деструктивным преобразованиям лимфатических узлов печени и развитию иммунодефицитных состояний, что определяет сложный механизм гепато-иммунных взаимодействий [4, 6, 13].

**Роль врожденного иммунитета при воспалении печени.** Ключевая роль в купировании патологических состояний печени принадлежит иммунным клеткам врожденной иммунной системы. Локализация таких клеток, как звездчатых макрофагов (клеток Купфера), рit-клеток, дендритных и лимфоидных клеток позволяет рассматривать печень как «орган иммунной системы». Многие из этих клеток являются компонентами врожденной иммунной системы, играющими важную роль при формировании иммунного ответа в условиях патологических состояний печени [1].

На фоне локального повреждения и/или инфекционного процесса в печени резидентные клетки Купфера и моноциты/макрофаги инициируют иммунный ответ. При фагоцитозе патогенного материала фагоциты высвобождают различные химические «мессенджеры», такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины IL-1 и IL-6, которые инициируют острофазовую реакцию и воспаление. Воспалительный процесс проявляется в повышении концентрации многочисленных белков плазмы, которые в совокупности называют белками острой фазы (БОФ). БОФ представляют собой гетерогенную группу белков плазмы, которые синтезируются исключительно в печени и включают пентраксины (С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид П (САП) и длинный пентраксин 3 (ПТХ), сывороточный амилоид А (САА), сывороточный манноза-связывающий лектин, оросомукоид, ингибиторы протеаз ( $\alpha$ -1-антитрипсин,  $\alpha$ -1-антихимотрипсин,  $\alpha$ -2-макроглобулин), факторы коагуляции (фибриноген, протромбин, ФVIII, плазминоген), транспортные белки (гаптоглобин, гемопексин, ферритин) и компоненты комплемента. Особенностью белков острой фазы является тот факт, что их концентрация может быть увеличена (положительные БОФ) или уменьшена (отрицательные БОФ) на фоне патологических изменений печени.

Являясь критическими компонентами врожденного иммунного ответа, БОФ способствуют восстановлению гомеостаза после инфекции или воспаления, выполняя гемостатическую (фибриноген), антитромботическую ( $\alpha$ -1-кислый гликопротеин), микробицидную и фагоцитарную функции (СРБ и дополняющие компоненты), необходимые для поддержания активности протеаз в условиях воспалительного процесса ( $\alpha$ -2-макроглобулин, 1-антитрипсин;  $\alpha$ -1-антихимотрипсин).

Одним из основных БОФ у человека является С-реактивный белок (СРБ), продуцируемый главным образом гепатоцитами, а также клетками Купфера, моноцитами и лимфоцитами. Связываясь с фосфохолиновыми и фосфолипидными компонентами чужеродных патогенов и поврежденных клеток, с хроматином в ядерных комплексах ДНК-гистон, он выступает в качестве опсонина для различных патогенов и активатора системы комплемента. Взаимодействие СРБ с рецепторами индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, которые дополнительно усиливают воспалительный ответ.

**Лимфоидная организация иммунной системы печени.** Формирование иммунологической компетентности печени осуществляется еще на этапах пренатального онтогенеза. Именно эмбриональная печень ответственна за образование и развитие лимфоцитов. Подтверждением этому служит тот факт, что, наряду с кровяными островками желточного мешка, фетальная печень продуцирует первые стволовые клетки. Кроме того, печень обеспечивает развитие, созревание и дифференцировку В-клеток. Так, экспрессия пре-В-лимфоцитов у плода в фетальной печени установлена уже на восьмой неделе эмбрионального развития [9].

Имунофункциональную основу паренхимы печени составляет лимфоидная ткань, представленная составом В- и Т-клеток, натуральных киллеров (NK) и натуральных киллеров Т-клеток (NKT) [16, 25, 45].

Ключевая роль отводится печеночным натуральным киллерным клеткам (rIt-клеткам или NK), обладающим литической активностью и осуществляющим иммунологический надзор в печени. Взаимодействуя с клетками Купфера, эти клетки регулируют функциональную активность последних за счет участия в развитии воспаления и в регуляции клеточных функций. Так, будучи активированными, NK стимулируют кровообразование (GM-CSF), эозинофильную активность (IL-5), воспалительную реакцию (CXCL8).

NK являются основным продуцентом IFN- $\gamma$ , активирующим фрагментацию фагоцитированного макрофагом антигена. NK продуцируют большое количество цитокинов: хемотаксические факторы; факторы некроза опухоли TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ ; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF); серотонин; адреналин; простагландины;  $\beta$ -эндорфин и другие факторы. Кроме того, экспериментально доказано, что, являясь составляющими врожденного иммунитета, эти клетки способны адаптироваться на протяжении всего развития [44, 45]. В условиях инфекционного воздействия NK-клетки приобретают антиген-специфические рецепторы, проходя клональную экспансию и

продуцируя «клетки памяти» [8].

Функциональная активность NKT-клеток печени обусловлена их высоким иммунорегуляторным потенциалом, проявляющимся в экспрессии рецепторов T-клеток (TCR), CD161c, NK1.1, NKR-P1 [2, 12, 18, 37]. Клинически установлено, что NKT составляют 20–30 % от общего количества печеночных лимфоцитов человека [14, 16, 21]. Их высокое содержание в печени обусловлено выполнением ими основной роли контроля за инфекцией путем уничтожения инфицированных гепатоцитов.

Функциональная способность NKT-клеток в основном опосредуется продукцией различных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12), играющих важную роль в регуляции иммунологических процессов [30, 35, 40]. Принимая во внимание тот факт, что IFN- $\gamma$  является критическим регулятором функциональной активности иммунной системы, можно сделать вывод о том, что лейкоциты способны экспрессировать рецептор IFN- $\gamma$  [32]. Экспериментально доказано, что в условиях *in vivo* индивидуальные NKT одновременно продуцируют цитокины Th1-типа (интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и фактор некроза опухолей (TNF $\alpha$ ) и Th2-типа (IL-4, IL-10 и IL-13) [12]. Также установлено, что маркером для NKT-клеток является мультипротеиновый комплекс CD56, субпопуляции которого обладают цитотоксической активностью.

Популяция лимфоцитов печени включает в себя обычные и нетрадиционные субпопуляции лимфоцитов как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. В-лимфоциты составляют лишь 5 % от общего количества лимфоцитов. Обычная популяция T-клеток включает в себя CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> T-клетки, представленные в различных сочетаниях с T-клеточными рецепторами (TCP) [19, 31], ответственными за идентификацию процессированных антигенов и запуск соответствующего клеточного ответа.

Более 80 % CD3<sup>+</sup> T-клеток представляют собой  $\alpha\beta$ -клетки, а остальная часть экспрессирует рецептор  $\gamma\delta$ -T-клеток в печени. Несмотря на повышенную экспрессию  $\gamma\delta$ (TCP)<sup>+</sup> клеток в печени, их роль в иммунном гомеостазе печени остается малоизученной. Вместе с тем описано их участие в контроле над инфекционным процессом, а также в регуляции канцерогенеза [27, 28, 34], в индукции и поддержании специфического для печени аутоиммунитета. Клинически доказано увеличение числа таких клеток у пациентов с активным аутоиммунным гепатитом и первичным склерозирующим холангитом [23, 34, 48].

**Нелимфоидная организация иммунной системы печени.** Иммунологический потенциал печени также обусловлен наличием клеток нелимфоидного происхождения, играющих ключевую роль в формировании врожденного иммунного ответа. К их числу относятся клетки Купфера, звездчатые, дендритные клетки, эндотелиальные клетки печеночных синусоидов и эндотелиальные клетки портовых и терминальных печеночных вен.

Способность иммунокомпетентных клеток мигрировать через разные области микроциркуляторного русла печени определяет их непосредственное участие в иммунном ответе. Так, например, в случае патогенной контаминации нейтрофилы из периферической крови перемещаются в периферические ткани, в том числе – ткани печени. Механизм «рекрутинга» лейкоцитов зависит от последовательных взаимодействий с молекулами эндотелиальной адгезии и хемокинами. Первоначальные взаимодействия между эндотелием сосудов и лейкоцитами вызывают привязывание и свертывание лейкоцитов на поверхности эндотелия через временные связи между селектинами и их гликопротеиновыми лигандами, что позволяет лейкоцитам селективно мигрировать в микроокружение для хемокинов, способных секретировать активированным эндотелием, иммунными клетками и иммобилизовать гликозаминогликанами на поверхности эндотелиальных клеток. Связывание хемокинов с хемокиновыми рецепторами на лейкоцитах приводит к быстрой передаче сигналов, связанных с G-белком, которые запускают перестройку цитоскелета и активацию интегринов лейкоцитов. Активированные интегрин связываются с персонализированными лигандами, а иммуноглобулины, в свою очередь, экспрессируются на поверхности эндотелия, прочно задерживая лейкоциты на эндотелии. На последнем этапе лейкоциты проходят через эндотелиальный монослой в ходе диапедеза.

**Синусоидальные эндотелиальные клетки печени (СЭК).** Роль СЭК заключается в активном удалении из кровообращения макромолекул (ферменты, токсины и их бактерии) за счет рецепторно-опосредованного мембранного транспорта. Эти клетки характеризуются наличием на их мембранах рецепторов к гиалуроновой кислоте, хондроитинсульфату, гликопротеину, Fc-фрагментам иммуноглобулинов и к белку, связывающему липополисахариды. Экспериментально установлена их способность освобождать сосуды крови от разрушенного коллагена, связывая и поглощая липопротеины [14]. В условиях патологических процессов СЭК совместно с фактором роста эндотелия сосудов изменяют количество, размер и локализацию фенестраций [15]. Также было установлено, что за счет

эндоцитарных носителей, содержащихся в большом объеме в СЭК, последним принадлежит роль поглощения белков, циркулирующих в синусоидальной крови. Эта гипотеза была успешно подтверждена спустя 15 лет, когда гиалуроновую кислоту идентифицировали как первую физиологическую макромолекулу, очищенную от крови с помощью СЭК крысы.

Экспериментально доказана роль синусоидальных эндотелиальных клеток в формировании иммунитета. Например, выявлена их способность поглощать антигены, тем самым индуцируя «толерантность» к Т-клеткам. Кроме того, выявлено, что эндотоксикация влияет на процессинг антигена и экспрессию вспомогательных молекул, не изменяя активность СЭК [22, 31]. Доказано, что синусоидальные эндотелиальные клетки печени способны регулировать поликлональную популяцию Т-клеток с прямой аллоспецифичностью. Причем путь трансмембранного белка II типа – Fas лиганда важен для толерантности синусоидальных эндотелиальных клеток печени к аллореактивным Т-клеткам. Несмотря на то, что молекулярные механизмы, ответственные за синусоидально-эндотелиально-индуцированную энергию Т-клеток, недостаточно изучены, представленные данные позволяют считать, что передача сигналов B7-H1 на СЭК является необходимым условием для индукции толерантности к CD8<sup>+</sup>-Т клеткам посредством лигирования с программируемой гибелью (PD-L1) [14]. Лиганд запрограммированной клеточной смерти (PD-L1) участвует в совместной передаче сигналов в клеточных иммунных реакциях и способствует хронизации воспаления и выходу опухолевых клеток из-под иммунологического надзора [24]. С другой стороны, СЭК обладают свойствами дендритных клеток, осуществляя экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, костимулирующие молекулы CD40, CD80 и CD86 и CD11c способны эффективно стимулировать нативные Т-лимфоциты [38]. В ходе исследований установлено, что физиологические концентрации эндотоксинов, содержащихся в крови, дренированной из воротных вен в печень, могут индуцировать секрецию интерлейкина-10 (IL-10) из СЭК [14, 29], что еще раз доказывает иммунологическую важность этих клеток.

*Клетки Купфера.* Ключевая роль в процессе формирования иммунновоспалительной реакции в печени в условиях патологического воздействия принадлежит звездчатым макрофагам – клеткам Купфера [3, 12]. Особое топографическое положение в синусоидах печени позволяет им абсорбировать гематологические патогены, поступающие из портального или артериального кровообращения [43]. Являясь первой линией защиты от макрочастиц, проходящих через портальную циркуляцию, клетки Купфера выполняют противовоспалительную функцию, предотвращая движение иммунореактивных веществ, полученных из кишечника, через печеночную синусоиду [25, 43]. Экспериментально установлено, что клетки Купфера стимулируют фиброгенез посредством продукции активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов. ПАФК представлены ионами кислорода, свободными радикалами или перекисями как неорганического, так и органического происхождения. Примером цитокиновой провоспалительной секреции является трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-β), способствующий конвертации звездчатых клеток в миофибробласты в ходе фиброгенеза [10].

В нормальных физиологических условиях печени клетки Купфера обладают так называемым «толерогенным» фенотипом. Это свойство необходимо для предотвращения неблагоприятных иммунных реакций при поступлении иммунореактивных веществ в синусоиду печени (токсины кишечника, антигены умирающих эритроцитов) [43].

В условиях патофизиологических состояний печени клетки Купфера способны трансформироваться в активные формы. Учитывая топографические особенности клеток Купфера по отношению к паренхиматозным и непаренхиматозным клеткам в печени, потерю их функциональной активности можно объяснить нарушением морфофизиологических особенностей гепатоцеллюлярных клеток, приводящим к системному воспалению. Учитывая тот факт, что зрелый фенотип резидентных макрофагов ткани является нестабильным, функциональная активность макрофагов зависит от их внутренней дифференцировки. Данная пластичность обусловлена нарушением функциональной активности звездчатых макрофагов и рекрутирования новых моноцитов в печень. При поражениях печени происходит активация ее реакции с последующим воспалительным ответом [20]. В то же время клетки Купфера не способны контролировать аутоактивацию, что может привести к развитию ряда хронических воспалительных заболеваний печени. При этом важно понимать разницу иммунных ответов на уровне печени и всего организма. Принимая во внимание двоякое следствие стимуляции функции клеток Купфера, разработке средств и способов активации звездчатых макрофагов на фоне заболеваний печени должно уделяться особое внимание.

*Печеночные дендритные клетки.* Ключевую роль в процессе формирования иммунной реакции в печени в условиях воспаления играют дендритные клетки печени (ДК печени), стимулирующие

продукцию IFN- $\alpha$ , размножение и цитотоксическую активность НК-клеток. Несмотря на то, что дендритные клетки печени менее иммуногенны по сравнению с таковыми в селезенке или других тканях они продуцируют значительно более высокие количества цитокинов и обладают большей фагоцитарной способностью [20, 40]. Низкая иммуногенность ДК печени обусловлена различиями в подтипном составе печени и селезенки, что отражает недостаточную экспрессию конститутивных костимулирующих молекул. Так, для печени характерно наличие специфических поверхностных маркеров субпопуляций: лимфоидов (CD8 $\alpha^+$ DC, B220 $^-$ , CD11b $^-$ ); плазматоидов (CD8 $\alpha^-$ , B220 $^+$ ); миелоидов (CD8 $\alpha$ DC, B220 $^-$ , CD11b $^+$ ); миелоидного и плазматоидного сочетания (B220 $^-$ , CD11b $^-$ ) и ДК-подобных натуральных киллеров (B220 $^-$ , CD11c, CD69 $^+$ , 2B4, DX5 $^+$ ). Благодаря этим маркерам дендритные клетки управляют нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета. Например, CD8 $\alpha^+$ DC представляют антигены CD8 $^+$  Т-клеткам и вызывают цитотоксические ответы Т-клеток на вирусы, бактерии и т.д. CD8 $\alpha^+$ DC обладают превосходной способностью праймировать CD8 $^+$  Т-клетки, тогда как CD8 $\alpha$ DC более эффективны в праймировании CD4 $^+$  Т-клеток [46]. CD69 $^+$  привлекает к себе значительное внимание исследователей благодаря своим комплексным воспалительным и иммунорегуляторным свойствам [17]. Экспериментально доказано, что ингибирующие Т-клеточные рецепторы PD1 и 2B4 участвуют в процессе регуляции ограничения Т-клетками поврежденного участка печени, что позволяет расценивать рецепторы как новые фармакологические мишени для терапии заболеваний печени [26]. CD11b, также известный как антиген макрофагов-1 (Mac-1), широко экспрессируется на различных иммунных клетках, включая В-клетки. Экспериментально установлено, что CD11b, экспрессируемый в антигенпрезентирующих клетках, негативно регулирует иммунные ответы через Toll-подобные рецепторные пути. Более того, экспрессия CD11b может ингибировать активацию Т-клеток и дифференцировку клеток-помощников Т-типа 17 (Th17) и может поддерживать толерантность к аутореактивным В-клеткам посредством «подавляющей» регуляции передачи сигналов рецептора В-клеток [47].

*Жиронакапливающие клетки Ито (липоциты).* Последствиями хронических поражений печени различного генеза являются деструктивные и дистрофические нарушения, приводящие к разрастанию соединительной ткани и развитию рубцовых изменений. Действующими компонентами фиброгенеза выступают мобилизованные фибробласты, образовавшиеся в результате активации звездчатых клеток Ито (ЗКИ).

Экспериментально установлено, что ЗКИ присущи свойства депонирования ретиноидов, что обуславливает параллель между ними и звездчатыми клетками Купфера [48]. Также выявлена особенность эфиров витамина А оседать в клетках печени в составе хиломикронов и конвертироваться в ретинол. В результате связывания витамина А с ретинолсвязывающим белком (РСБ) происходит его экспрессия в перисинусоидальное пространство печени.

Особенностью жиронакапливающих клеток печени является то, что при патологических состояниях они имеют свойство дифференцироваться в миофибробласты. В то время как в нормальных условиях ЗКИ контролируют кровоток через синусоидальную систему. После дифференцировки их роль заключается в экспрессии ингибиторов металлопротеиназ матрикса ткани, формировании коллагена и образовании фиброзной ткани. Являясь производными липидами CD4 $^+$ , CD8 $^+$  Т-клеток и НКТ-клеток [33], они экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС класса I и II и липид-представляющие молекулы CD1b и CD1c, а также CD86, CD40 и другие костимулирующие молекулы [39, 43].

При анализе четырех типов молекул CD1 человека (CD1a, CD1b, CD1c, CD1d) выявлено, что только одна из них (CD1b) обладает иммунной активностью. Белки CD1 экспрессируются на дендритных клетках, где они продуцируют липидные антигены к Т-клеточным рецепторам (TCR) [40, 41].

Культивируемые ЗКИ могут выполнять эндоцитоз, при этом сохраняя свою фагоцитарную активность. Известно, в нормальном состоянии ЗКИ способны аккумулировать липиды и ретиноиды. Однако имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о модификации их функций: в условиях морфофункциональной дезорганизации печени они запускают фибринообразование и накопление внеклеточного матрикса [11]. Вышеизложенное подтверждает тесную связь ЗКИ с фиброзом печени и определяет их способность участвовать в ремоделировании внутридолькового перигепатоцеллюлярного пространства [48].

**Заключение.** Концептуальный подход к пониманию молекулярных механизмов иммунологической регуляции физиологических и патофизиологических процессов печени позволит расширить объективный контроль за течением дезорганизационных и дисфункциональных изменений как локально, так и на уровне целого организма.

### Список литературы

1. Горещкая, М. В. Роль нейтрофилов, лимфоцитов, клеток Ито, Купферовских, дендритных и синусоидальных эндотелиальных клеток в печени / М. В. Горещкая // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. – № 1 (21). – С. 28–34.
2. Григорьева, К. М. Pit-клетки как специфические натуральные киллеры печени человека / К. М. Григорьева // *Foсiре*. – 2019. – Т. 2, № 5. – С. 365–366.
3. Жданов, К. В. Клинико-иммунологические, вирусологические и морфологические взаимосвязи при хроническом гепатите С / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, В. С. Чирский, В. Ю. Никитин, И. А. Сухина, Д. М. Шахманов // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 2 (18). – С. 78–82.
4. Евченко, Е. В. Влияние сыворотки животных с хроническим поражением печени на показатели реакции ПЧЗТ у интактных крысят / Е. В. Евченко, Г. В. Брюхин, Г. И. Михайлова, С. В. Барышева // Актуальные проблемы медицинской науки и профессионального образования : мат-лы конференции (Челябинск, 01–29 февраля 2000 г.). – Челябинск : Челябинская государственная медицинская академия, 2000. – С. 186–189.
5. Кравец, Е. Б. Молекулярные нарушения мембран эритроцитов и тромбоцитов при сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 1 / Е. Б. Кравец, Н. В. Рязанцева, Н. М. Яковлева, В. Н. Бугусова, О. М. Чудакова, Э. В. Сапрыкина // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 33–41.
6. Прокопенко, Л. Г. Принцип «плюс-минус взаимодействия» в регуляции иммунного ответа при токсическом поражении печени / Л. Г. Прокопенко, А. И. Конопля, Н. Н. Кедровская // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1983. – № 5. – С. 59–63.
7. Самотруева, М. А. Пути реализации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – Т. 29, № 4. – С. 112–130.
8. Серебрянский, Ю. Е. Проблемы цитокинотерапии инфекционных заболеваний / Ю. Е. Серебрянский, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, Л. А. Денисов, О. В. Рубальский, А. А. Терентьев, Д. С. Афанасьев, М. С. Афанасьев, А. В. Алешкин, А. В. Степанов. – М. : Типография Учебного центра, 2000. – 106 с.
9. Титов, Л. П. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма / Л. П. Титов, Е. Ю. Кирильчик, Т. А. Канашкова // Медицинские новости. – 2009. – № 5. – С. 7–16.
10. Уразова, О. И. Особенности иммунологических показателей при HBV-индуцированном циррозе печени / О. И. Уразова, И. С. Евстигнеева, К. И. Чуйкова // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 597–604.
11. Шевалдин, А. Г. Хронический гепатит С и резидентные макрофаги печени / А. Г. Шевалдин // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 2. – С. 138–146.
12. Элбакидзе, Г. М. Внутритканевые механизмы регуляторных воздействий клеток Купфера на гепатоциты / Г. М. Элбакидзе, А. Г. Меденцев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 2. – С. 50–55.
13. Ялукова, С. Л. Токсическое поражение печени и иммуногенная реактивность организма / С. Л. Ялукова, Л. Н. Иванов // Патологическая физиология органов и систем. Типовые патологические процессы (Экспериментальные и клинические аспекты) : мат-лы II Российского конгресса по патофизиологии с международным участием (Москва, 09–12 октября 2000 г.). – М. : Российский государственный медицинский университет, 2000. – С. 138–139.
14. Bogdanos, D. P. Liver Immunology / D. P. Bogdanos, B. Gao, M. E. Gershwin // *Compr. Physiol.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 567–598.
15. Braet, F. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae : a review / F. Braet, E. Wisse // *Comp. Hepatol.* – 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 1.
16. Crowe, N. Y. Glycolipid antigen drives rapid expansion and sustained cytokine production by NKT cells / N. Y. Crowe, A. P. Uldrich, K. Kyriassoudis, K. J. Hammond, Y. Hayakawa, S. Sidobre, R. Keating, M. Kronenberg, M. J. Smyth, D. I. Godfrey // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171, № 8. – P. 4020–4027.
17. Gao, M. Diammonium Glycyrrhizinate Mitigates Liver Injury Via Inhibiting Proliferation Of NKT Cells And Promoting Proliferation Of Tregs / M. Gao, X. Li, L. He, J. Yang, X. Ye, F. Xiao, H. Wei // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2019. – Vol. 13. – P. 3579–3589.
18. Gulubova, M. V. Immunohistochemical detection of collagen type III and IV in relation with transformation of ITO cells in liver sinusoids of patients with reactive biliary hepatitis / M. V. Gulubova, H. D. Stoyanov, A. E. Julianov, I. V. Vasilev, I. I. Stoyanova, P. B. Hadjipetkov // *Acta Histochemica.* – 1999. – Vol. 101, № 2. – P. 213–228.
19. Diehl, L. Tolerogenic maturation of liver sinusoidal endothelial cells promotes B7-homolog 1-dependent CD8+ T cell tolerance / L. Diehl, A. Schurich, R. Grochtmann, S. Hegenbarth, L. Chen, P. A. Knolle // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 296–305.
20. Dixon, L. J. Kupffer cells in the Liver / L. J. Dixon, M. Barnes, H. Tang, M. T. Pritchard, L. E. Nagy // *Compr. Physiol.* – 2013 – Vol. 3, № 2. – P. 785–797.
21. Doherty, D. G. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns / D. G. Doherty, S. Norris, L. Madrigal-Estebas, G. McEntee, O. Traynor, J. E. Hegarty, C. O'Farrelly // *Immunol.* – 1999. – Vol. 163, № 4. – P. 2314–2321.

22. Elvevold, K. H. Scavenger properties of cultivated pig liver endothelial cells / K. H. Elvevold, G. I. Nedredal, A. Revhaug, B. Smedsrød // *Comp. Hepatol.* – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. 4.
23. Ferri, S. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis / S. Ferri, M. S. Longhi, C. De Molo, C. Lalanne, P. Muratori, A. Granito, M. J. Hussain, Y. Ma, M. Lenzi, G. Mieli-Vergani, F. B. Bianchi, D. Vergani, L. Muratori // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 999–1007.
24. Groeger, S. Porphyromonas gingivalis cell wall components induce PD-L1 expression on human oral carcinoma cells by a RIP2-dependent mechanism / S. Groeger, F. Denter, G. Lochnit, M. L. Schmitz, J. Meyle // *Infect. Immun.* – 2020, Feb. 10. doi: 10.1128/IAI.00051-20.
25. Han, J. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity / J. Han, R. J. Ulevitch // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6, № 12. – P. 1198–1205.
26. Hansel, C. The inhibitory T Cell receptors PD1 and 2B4 are differentially regulated on CD4 and CD8 T Cells in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis / C. Hansel, S. Erschfeld, M. Baues, T. Lammers, R. Weiskirchen, C. Trautwein, D. C. Kroy, H. K. Drescher // *Front. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 244. doi: 10.3389/fphar.2019.00244/
27. Hao, J. Regulatory role of V $\gamma$ 1  $\gamma\delta$  T cells in tumor immunity through IL-4 production / J. Hao, S. Dong, S. Xia, W. He, H. Jia, S. Zhang, J. Wei, R. L. O'Brien, W. K. Born, Z. Wu, P. Wang, J. Han, Z. Hong, L. Zhao, Z. Yin // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 187, № 10. – P. 4979–4986.
28. He, W. Naturally activated V gamma 4 gamma delta T cells play a protective role in tumor immunity through expression of eomesodermin / W. He, J. Hao, S. Dong, Y. Gao, J. Tao, H. Chi, R. Flavell, R. L. O'Brien, W. K. Born, J. Craft, J. Han, P. Wang, L. Zhao, J. Wu, Z. Yin // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 1. – P. 126–133.
29. Jomantaite, I. Hepatic dendritic cell subsets in the mouse / I. Jomantaite, N. Dikopoulos, A. Kröger, F. Leithäuser, H. Hauser, R. Schirmbeck, J. Reimann // *Eur. J. Immunol.* – 2004. – Vol. 34, № 2. – P. 355–365.
30. Kikuchi, A. In vitro anti-tumour activity of alphagalactosylceramide-stimulated human invariant Valpha24 + NKT cells against melanoma / A. Kikuchi, M. Nieda, Y. Koezuka, S. Ishihara, Y. Ishikawa, K. Tadokoro, S. Durrant, S. Boyd, T. Juji, A. Nicol // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 85, № 5. – P. 741–746.
31. Knolle, P. A. Induction of cytokine production in naive CD4(+) T cells by antigen-presenting murine liver sinusoidal endothelial cells but failure to induce differentiation toward Th1 cells / P. A. Knolle, E. Schmitt, S. Jin, T. Germann, R. Duchmann, S. Hegenbarth, G. Gerken, A. W. Lohse // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 116, № 6. – P. 1428–1440.
32. Krummel, M. F. Paracrine costimulation of IFN- $\gamma$  signaling by integrins modulates CD8 T cell differentiation / M. F. Krummel, J. N. Mahale, L. F. K. Uhl, E. A. Hardison, A. M. Mujal, J. M. Mazet, R. J. Weber, Z. J. Gartner, A. Gérard // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2018. – Vol. 115, № 45. – P. 11585–11590.
33. Leung, P. S. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization / P. S. Leung, O. Park, K. Tsuneyama, M. J. Kurth, K. S. Lam, A. A. Ansari, R. L. Coppel, M. E. Gershwin // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 4. – P. 2651–2657.
34. Martins, E. B. Elevation of gamma delta T lymphocytes in peripheral blood and livers of patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune liver diseases / E. B. Martins, A. K. Graham, R. W. Chapman, K. A. Fleming // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23, № 5, – P. 988–993.
35. Pillai, A. B. NKT cells can prevent graft-versushost disease and permit graft antitumor activity after bone marrow transplantation / A. B. Pillai, T. I. George, S. Dutt, P. Teo, S. Strober // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 10. – P. 6242–6251.
36. Rangari, M. Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension / M. Rangari, S. Sinha, D. Kapoor, J. C. Mohan, S. K. Sarin // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, № 3. – P. 707–713.
37. Rogers, S. L. Location, location, location: the evolutionary history of CD1 genes and the NKR-P1/ligand systems / S. L. Rogers, J. Kaufman // *Immunogenetics.* – 2016. – Vol. 68, № 8. – P. 499–513.
38. Said, E. A. Increased CD86 but Not CD80 and PD-L1 Expression on Liver CD68+ Cells during Chronic HBV Infection / E. A. Said, I. Al-Reesi, M. Al-Riyami, K. Al-Naamani, S. Al-Sinawi, M. S. Al-Balushi, C. Y. Koh, J. Z. Al-Busaidi, M. A. Idris, A. A. Al-Jabri // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 6. – e0158265. doi: 10.1371/journal.pone.0158265.
39. Schildberg, F. A. Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8 T cell activation by antigen-presenting dendritic cells / F. A. Schildberg, S. I. Hegenbarth, B. Schumak, K. Scholz, A. Limmer, P. A. Knolle // *Eur. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 38, № 4. – P. 957–967.
40. Seino, K. Natural killer T cell-mediated antitumor immune responses and their clinical applications / K. Seino, S. Motohashi, T. Fujisawa, T. Nakayama, M. Taniguchi // *Cancer Sci.* – 2006. – Vol. 97, № 9. – P. 807–812.
41. Shahine, A. A T-cell receptor escape channel allows broad T-cell response to CD1b and membrane phospholipids / A. Shahine, P. Reinink, J. F. Reijneveld, S. Gras, M. Holzheimer, T. Y. Cheng, A. J. Minnaard, J. D. Altman, S. Lenz, J. Prandi, J. Kubler-Kielb, D. B. Moody, J. Rossjohn, I. Van Rhijn // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 56.
42. Stetak, A. Physical and functional interactions between protein tyrosine phosphatase  $\alpha$ , PI 3-kinase, and PKC $\delta$  / A. Stetak, P. Csermely, A. Ullrich, G. Krci // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 288, № 3. – P. 564–572.

43. Thomson, A. W. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment / A. W. Thomson, P. A. Knolle // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10, № 11. – P. 753–766.
44. Vinas, O. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation / O. Vinas, R. Bataller, P. Sancho-Bru, P. Ginès, C. Berenguer, C. Enrich, J. M. Nicolás, G. Ercilla, T. Gallart, J. Vives, V. Arroyo, J. Rodés // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38, № 4. – P. 919–929.
45. Vivier, E. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells / E. Vivier, D. H. Raulet, Morsetta A., M. A. Caligiuri, L. Zitvogel, L. L. Lanier, W. M. Yokoyama, S. Ugolini // *Science.* – 2011. – Vol. 331, № 6013. – P. 44–49.
46. Wang, Y. LKB1 orchestrates dendritic cell metabolic quiescence and anti-tumor immunity / Y. Wang, X. Du, J. Wei, L. Long, H. Tan, C. Guy, Y. Dhungana, C. Qian, G. Neale, Y. X. Fu, J. Yu, J. Peng, H. Chi // *Cell Res.* – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 391–405.
47. Wang, Z. Peyer's patches-derived CD11b<sup>+</sup> B cells recruit regulatory T cells through CXCL9 in dextran sulphate sodium-induced colitis / Z. Wang, H. Zhang, R. Liu, T. Qian, J. Liu, E. Huang, Z. Lu, C. Zhao, L. Wang, Y. Chu // *Immunology.* – 2018 – Vol. 155, № 3. – P. 356–366.
48. Wen, L. Pediatric autoimmune liver diseases: the molecular basis of humoral and cellular immunity / L. Wen, Y. Ma, D. P. Bogdanos, F. S. Wong, A. Demaine, G. Mieli-Vergani, D. Vergani // *Curr. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 1, № 3. – P. 379–389.

### References

1. Goretskaya M. V. Rol' neytrofilov, limfotsitov, kletok ito, Kupferovskikh, dendritnykh i sinusoidal'nykh endotelial'nykh kletok v pecheni [The role of neutrophils, lymphocytes, ito cells, Kupfer cells, dendritic and sinusoidal endothelial cells in the liver]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno state medical University], 2008, vol. 1 (21), pp. 28–34.
2. Grigor'eva K. M. Pit-kletki kak spetsificheskie natural'nye kletki pecheni cheloveka [Pit-cells as specific natural human liver cells]. *Forcipe* [Forcipe], 2019, vol. 2, no. S, pp. 365–366.
3. Zhdanov K. V., Gusev D. A., Chirskiy V. S., Nikitin V. Yu., Sukhina I. A., Shakhmanov D. M. Kliniko-immunologicheskie, virusologicheskie i morfologicheskie vzaimosvyazi pri khronicheskom gepatite [Clinical and immunological, virological and morphological relationships in chronic hepatitis C]. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Russian military medical Academy], 2007, vol. 2 (18), pp. 78–82.
4. Evchenko E. V., Bryukhin G. V., Mikhaylova G. I., Barysheva C. B. Vliyanie syvorotki zhivotnykh s khronicheskim porazheniem pecheni na pokazateli reaktsii PChZT u intaktnykh krysyat [The effect of serum of animals with chronic liver damage on delayed-type hypersensitivity reactions in intact rat pups]. *Materialy konferentsii "Aktual'nye problemy meditsinskoy nauki i professional'nogo obrazovaniya"* [Materials of Conference "Actual problems of medical science and professional education". Chelyabinsk, 01–29 February 2000]. Chelyabinsk, Chelyabinsk State Medical Academy, 2000, pp. 186–189.
5. Kravets E. B., Ryazantseva N. V., Yakovleva N. M., Butusova V. N., Chudakova O. M., Saprykina E. V. Molekulyarnye narusheniya membran eritrotsitov i trombositov pri sosudistykh oslozhneniyakh sakharnogo diabeta tipa 1 [Molecular disorders of erythrocyte and platelet membranes in vascular complications of type 1 diabetes]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian medicine], 2006, vol. 5, no. 4, pp. 33–41.
6. Prokopenko L. G., Konoplya A. I., Kedrovskaya N. N. Printsip «plyus-minus vzaimodeystviya» v regulatsii immunnogo otveta pri toksicheskom porazhenii pecheni [The principle of "plus-minus interaction" in the regulation of the immune response in toxic liver damage]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological physiology and experimental therapy], 1983, vol. 5, pp. 59–63.
7. Samotrueva M. A. Teplyy D. L., Tyurenkov I. N. Puti realizatsii neyro-immuno-endokrinnykh vzaimodeystviy [Ways of neuro-immuno-endocrine interactions realization]. *Estestvennyye nauki* [Natural Sciences], 2009, vol. 29, no. 4, pp. 112–130.
8. Serebryanskiy Yu. E., Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Denisov L. A., Rubal'skiy O. V., Terent'ev A. A., Afanas'ev D. S., Afanas'ev M. S., Aleshkin A. V., Stepanov A. V. Problemy tsitokinoterapii infeksionnykh zabolevaniy [Problems of cytokine therapy of infectious diseases]. Moscow, Printing House of Training Center, 2000, 106 p.
9. Titov L.P., Kiril'chik E.Yu., Kanashkova T.A. Osobennosti stroeniya, razvitiya i funktsionirovaniya immunnoy sistemy detskogo organizma [Features of the structure, development and functioning of the immune system of the child's body]. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2009, no. 5, pp. 7–16.
10. Urazova O. I., Evstigneeva I. S., Chuykova K. I. Osobennosti immunologicheskikh pokazateley pri hbv-indutsirovannom tsirroze pecheni [Immunological features in liver cirrhosis induced by hepatitis B virus]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology], 2007, vol. 9 no. 6, pp. 597–604.
11. Shevaldin A. G. Khronicheskiy gepatit S i rezidentnye makrofagi pecheni [Chronic hepatitis C and resident liver macrophages]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2010, no. 2, pp. 138–146.
12. Elbakidze G. M., Medentsev A. G. Vnutritkanevye mekhanizmy regulyatornykh vozdeystviy kletok Kupfera na gepatotsity [Intra-tissue mechanisms of regulatory effects of Kupfer cells on hepatocytes]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences], 2013, vol. 68, no. 2, pp. 50–55.

13. Yalukova S. L., Ivanov L. P. Toksicheskoe porazhenie pecheni i immunogennaya reaktivnost' organizma [Toxic liver damage and immunogenic reactivity of the body]. Materialy II Rossiyskogo kongressa po patofiziologii s mezhduнародnym uchastiem "Patofiziologiya organov i sistem. Tipovye patologicheskie protsessy (Eksperimental'nye i klinicheskie aspekty)" [Materials of II Russian congress on pathophysiology with international participation "Pathophysiology of organs and systems. Typical pathological processes (Experimental and clinical aspects)". Moscow, 09–12 October 2000]. Moscow, Russian State Medical University, 2000, pp. 138–139.
14. Bogdanos D. P., Gao B., Gershwin M. E. Liver Immunology. *Compr. Physiol.*, 2013, vol. 3, no. 2, pp. 567–598. doi: 10.1002 / cphy.c120011.
15. Braet F., Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol.*, 2002, vol. 1, no. 1, p. 1.
16. Crowe N. Y., Uldrich A. P., Kyparissoudis K., Hammond K. J., Hayakawa Y., Sidobre S., Keating R., Kronenberg M., Smyth M. J., Godfrey D. I. Glycolipid antigen drives rapid expansion and sustained cytokine production by NKT cells. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 8, pp. 4020–4027.
17. Gao M., Li X., He L., Yang J., Ye X., Xiao F., Wei H. Diammonium Glycyrrhizinate Mitigates Liver Injury Via Inhibiting Proliferation Of NKT Cells And Promoting Proliferation Of Tregs. *Drug. Des. Devel. Ther.*, 2019, vol. 13, pp. 3579–3589. doi: 10.2147/DDDT.S220030.
18. Gulubova M. V., Stoyanov H. D., Julianov A. E., Vasilev I. V., Stoyanova I. I., Hadjipetkov P. B. Immunohistochemical detection of collagen type III and IV in relation with transformation of ITO cells in liver sinusoids of patients with reactive biliary hepatitis. *Acta Histochemica*, 1999, vol. 101, no. 2, pp. 213–228.
19. Diehl L, Schurich A, Grochtmann R. Hegenbarth S., Chen L., Knolle P. A. Tolerogenic maturation of liver sinusoidal endothelial cells promotes B7-homolog 1-dependent CD8+ T cell tolerance. *Hepatology*, 2008, vol. 47, no. 1, pp. 296–305.
20. Dixon L. J., Barnes M., Tang H., Pritchard M. T., Nagy L. E. Kupffer Cells in the Liver. *Compr Physiol.*, 2013, vol. 3, no. 2, pp. 785–797. doi: 10.1002 / cphy.c120026.
21. Doherty D. G., Norris S., Madrigal-Estebas L., McEntee G., Traynor O., Hegarty J. E., O'Farrelly C. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. *Immunol.*, 1999, vol. 163, no. 4, pp. 2314–2321.
22. Elvevold K. H., Nedredal G. I., Revhaug A., Smedsrød B. Scavenger properties of cultivated pig liver endothelial cells. *Comp Hepatol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 4.
23. Ferri S., Longhi M.S., De Molo C., Lalanne C., Muratori P., Granito A., Hussain M.J., Ma Y., Lenzi M., Mieli-Vergani G., Bianchi F.B., Vergani D., Muratori L. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune.Hepatology, 2010, vol. 52, no. 3, pp. 999–1007. doi: 10.1002 / hep.23792.
24. Groeger S., Denter F., Lochnit G., Schmitz M. L., Meyle J. Porphyromonas gingivalis cell wall components induce PD-L1 expression on human oral carcinoma cells by a RIP2-dependent mechanism. *Infect Immun.*, 2020, Feb. 10. doi: 10.1128/IAI.00051-20.
25. Han J., Ulevitch R.J. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity. *Nat. Immunol.*, 2005, vol. 6, no. 12, pp. 1198–1205.
26. Hansel C., Erschfeld S., Baues M., Lammers T., Weiskirchen R., Trautwein C., Kroy D. C., Drescher H. K. The inhibitory T Cell receptors PD1 and 2B4 are differentially regulated on CD4 and CD8 T Cells in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Front Pharmacol.*, 2019, vol. 10, pp. 244. doi: 10.3389/fphar.2019.0024.
27. Hao J., Dong S., Xia S., He W., Jia H., Zhang S., Wei J., O'Brien R. L., Born W. K., Wu Z., Wang P., Han J., Hong Z., Zhao L., Yin Z. Regulatory role of Vγ1 γδ T cells in tumor immunity through IL-4 production. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, no. 10, pp. 4979–4986. doi: 10.4049/jimmunol.1101389.
28. He W., Hao J., Dong S., Gao Y., Tao J., Chi H., Flavell R., O'Brien R. L., Born W. K., Craft J., Han J., Wang P., Zhao L., Wu J., Yin Z. Naturally activated V gamma 4 gamma delta T cells play a protective role in tumor immunity through expression of eomesodermin. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 1, pp. 126–133.
29. Jomantaite I., Dikopoulos N., Kröger A., Leithäuser F., Hauser H., Schirmbeck R., Reimann J. Hepatic dendritic cell subsets in the mouse. *Eur. J. Immunol.*, 2004, vol. 34, no. 2, pp. 355–365.
30. Kikuchi A., Nieda M., Koezuka Y., Ishihara S., Ishikawa Y., Tadokoro K., Durrant S., Boyd S., Juji T., Nicol A. In vitro anti-tumour activity of alphagalactosylceramide-stimulated human invariant Valpha24 + NKT cells against melanoma. *Br. J. Cancer*, 2001, vol. 85, no. 5, pp. 741–746.
31. Knolle P. A., Schmitt E., Jin S., Germann T., Duchmann R., Hegenbarth S., Gerken G., Lohse A. W. Induction of cytokine production in naive CD4(+) T cells by antigen-presenting murine liver sinusoidal endothelial cells but failure to induce differentiation toward Th1 cells. *Gastroenterology*, 1999, vol. 116, no. 6, pp. 1428–1440.
32. Krummel M. F., Mahale J. N., Uhl L. F. K., Hardison E. A., Mujal A. M., Mazet J. M., Weber R. J., Gartner Z. J., Gérard A. Paracrine costimulation of IFN-γ signaling by integrins modulates CD8 T cell differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, vol. 115, no. 45, pp. 11585–11590. doi: 10.1073/pnas.1804556115.
33. Leung P. S., Park O., Tsuneyama K., Kurth M. J., Lam K. S., Ansari A. A., Coppel R. L., Gershwin M. E. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 4, pp. 2651–2657.

34. Martins E. B., Graham A. K., Chapman R. W., Fleming K. A. Elevation of gamma delta T lymphocytes in peripheral blood and livers of patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune liver diseases. *Hepatology*, 1996, vol. 23. pp. 988–993.
35. Pillai A.B., George T.I., Dutt S., Teo P., Strober S. NKT cells can prevent graft-versushost disease and permit graft antitumor activity after bone marrow transplantation. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 10, pp. 6242–6251.
36. Rangari M. Sinha S., Kapoor D., Mohan J.C., Sarin S.K. Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, vol. 97, no. 3, pp. 707–713.
37. Rogers S. L., Kaufman J. Location, location, location: the evolutionary history of CD1 genes and the NKR-P1/ligand systems. *Immunogenetics*, 2016, vol. 68, no. 8, pp. 499–513. doi: 10.1007 / s00251-016-0938-6.
38. Said E. A., Al-Reesi I., Al-Riyami M., Al-Naamani K., Al-Sinawi S., Al-Balushi M. S., Koh C. Y., Al-Busaidi J. Z., Idris M. A., Al-Jabri A. A. Increased CD86 but Not CD80 and PD-L1 Expression on Liver CD68+ Cells during Chronic HBV Infection. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 6, e0158265. doi: 10.1371/journal.pone.0158265.
39. Schildberg F. A., Hegenbarth S. I., Schumak B., Scholz K., Limmer A., Knolle P. A. Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8 T cell activation by antigen-presenting dendritic cells. *Eur. J. Immunol.*, 2008, vol. 38, no. 4, pp. 957–967.
40. Seino K., Motohashi S., Fujisawa T., Nakayama T., Taniguchi M. Natural killer T cell-mediated antitumor immune responses and their clinical applications. *Cancer Sci.*, 2006, vol. 97, no. 9, pp. 807–812.
41. Shahine A., Reinink P., Reijneveld J. F., Gras S., Holzheimer M., Cheng T. Y., Minnaard A. J., Altman J. D., Lenz S., Prandi J., Kubler-Kielbaso J., Branch Moody D., Rossjohn J., Van Rhijn I. A T-cell receptor escape channel allows broad T-cell response to CD1b and membrane phospholipids. *Nat. Commun.*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 56. doi: 10.1038/s41467-018-07898-0.
42. Stetak A., Csermely P., Ullrich A., Keri G. Physical and functional interactions between protein tyrosine phosphatase  $\alpha$ , PI 3-kinase, and PKC $\delta$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, vol. 288, no. 3, pp. 564–572.
43. Thomson A. W., Knolle P. A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, no. 11, pp. 753–766. doi: 10.1038 / nri2858.
44. Vinas O., Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P., Berenguer C., Enrich C., Nicolás J.M., Ercilla G., Gallart T., Vives J., Arroyo V., Rodés J. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation. *Hepatology*, 2003, vol. 38, no. 4, pp. 919–929.
45. Vivier E., Raulet D. H., Moretta A., Caligiuri M. A., Zitvogel L., Lanier L. L., Yokoyama W. M., Ugolini S. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 2011, vol. 331, no. 6013, pp. 44–49. doi: 10.1126/science.1198687.
46. Wang Y., Du X., Wei J., Long L., Tan H., Guy C., Dhungana Y., Qian C., Neale G., Fu Y. X., Yu J., Peng J., Chi H. LKB1 orchestrates dendritic cell metabolic quiescence and anti-tumor immunity. *Cell Res.* – 2019. – vol. 29, no. 5, pp. 391–405. doi: 10.1038 / s41422-019-0157-4.
47. Wang Z. Zhang H., Liu R., Qian T., Liu J., Huang E., Lu Z., Zhao C., Wang L., Chu Y. Peyer's patches-derived CD11b<sup>+</sup> B cells recruit regulatory T cells through CXCL9 in dextran sulphate sodium-induced colitis. *Immunology*, 2018, vol. 155, no. 3, pp. 356–366. doi: 10.1111 / imm.12977.
48. Wen L., Ma Y., Bogdanos D. P., Wong F. S., Demaine A., Mieli-Vergani G., Vergani D. Pediatric autoimmune liver diseases: the molecular basis of humoral and cellular immunity. *Curr. Mol. Med.*, 2001, vol. 1, no. 3, pp. 379–389.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.24-007.272-036.12-084:615.37

DOI 10.17021/2020.15.1.84.98

© Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов,

М.А. Абдуллаев, С.В. Иванова, 2020

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

*Орлова Екатерина Алексеевна*, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-556-61-58, e-mail: eorlova56@mail.ru.