

Г.М. Элбакидзе<sup>1</sup>, А.Г. Мединцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медико-биологический центр Ассоциации содействия международному центру научной культуры — «Всемирная лаборатория», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН, Московская область, Пушкино, Российская Федерация

## Внутриорганные и внутритканевые механизмы регуляторных воздействий клеток Купфера на гепатоциты

Активированные эндотоксином клетки Купфера выделяют в межклеточное пространство медиаторы, действующие на гепатоциты как прямо, так и опосредованно, при участии звездчатых клеток. В обоих случаях клетки Купфера оказывают свое регуляторное влияние паракринно. Однако регулируемая область паренхимы печени может быть увеличена путем реализации нескольких механизмов. Одним из них является выброс вазоконстрикторов из активированных клеток Купфера, стимулирующих сократительную способность звездчатых клеток. Этот эффект может быть достигнут также путем формирования очагов гиперметаболизма под действием медиаторов клеток Купфера с последующей активацией гепатоцит-гепатоцитарных взаимодействий, основанных на принципе конкурентного взаимодействия клеток за кислород в межклеточном пространстве. Регуляторное влияние активированных клеток Купфера может распространяться в паренхиме печени и с использованием механизма внутритканевых гепатоцит-гепатоцитарных взаимодействий, реализующих реакцию тканевого стресса.

**Ключевые слова:** эндотоксин, клетки Купфера, гепатоциты, тканевый стресс, гиперметаболизм.

50

### Введение

Резидентные макрофаги — клетки Купфера (КК) — играют ключевую роль в процессе формирования воспалительной реакции в печени в условиях бактериальной инвазии [1–3], а также при повреждении этого органа ксенобиотиками [4]. В течение последних десятилетий было показано, что регуляторное влияние КК на гепатоциты может осуществляться не только путем прямого воздействия выделяемых ими медиаторов на эти клетки, но и опосредованно, при участии иных клеток стромы печени, активируемых КК. Важной особенностью обоих типов регуляторных механизмов является паракринный характер действия их медиаторов

[1, 3, 5, 6]. Между тем к настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о возможности распространения регуляторного влияния КК в паренхиме печени. Все эти внутриорганные и внутритканевые регуляторные механизмы рассмотрены в статье.

### Особенности регуляторных воздействий клеток Купфера на гепатоциты

Как известно, КК прикреплены к стенкам синусоидов и выполняют функцию фагоцитоза и инактивации эндотоксинов и бактерий, поступающих в печень по венозному кровотоку. Фагоцитоз сопровождается ак-

G.M. Elbakidze<sup>1</sup>, A.G. Medentsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Association for World Laboratory, Biomedical Center, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> G.K. Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, RAS, Puschino, Moscow Region, Russian Federation

## Intraorganic and Intratissue Mechanisms of Protective Action of Activated Kupffer Cells on Hepatocytes

Endotoxine activated Kupffer cells release into the intercellular space several mediators which act directly on hepatocytes as well as via stellate cells. In both cases Kupffer cells downregulate hepatocytes as a part of paracrine system. However, downregulated part of liver parenchyma might be extended by several mechanisms. The first one is release of vasoconstrictors from activated Kupffer cells which stimulate stellate cells contraction. This effect may also be achieved by formation of hypermetabolic focuses by Kupffer cells mediators with further activation of hepatocyte–hepatocyte interactions based on the principle of cell competition for oxygen in the intercellular space. Regulatory influence of activated Kupffer cells may be spread in liver parenchyma with participation of the mechanism of intratissue hepatocyte–hepatocyte interactions which also realize tissue stress reaction.

**Key words:** endotoxine, Kupffer cells, hepatocytes, tissue stress, hypermetabolism.

тивацией КК с последующим переходом их в примированное состояние. При этом фагоцитирующая способность КК снижается, но усиливается выброс в синусоиды медиаторов, посредством которых осуществляется регулирование физиологических функций гепатоцитов [7].

Одной из особенностей данного регулирующего действия является большое разнообразие медиаторов, выделяемых активированными КК. К ним относятся белки (лизосомальные ферменты) [8], пептиды (цитокины) [9] и трансформирующий фактор роста ТФРβ<sub>1</sub> [10]. Простагландины [11], тромбоксаны и лейкотриены имеют липидную природу [1]. КК выделяют также неорганические медиаторы — активные формы кислорода (АФК) [1] и активные формы азота (АФА) [12].

Другой особенностью рассматриваемого типа механизмов является весьма широкий спектр регулируемых медиаторами КК функций гепатоцитов. Так, активированные КК ингибируют глюконеогенез [13], вызывают высвобождение аккумулированной в этих клетках глюкозы под действием простагландинов D<sub>2</sub> [14], E<sub>2</sub> и F<sub>2α</sub> [15], а также лейкотриенов C<sub>4</sub> и D<sub>4</sub> [16]. КК обладают способностью стимулировать пролиферативную активность гепатоцитов [17, 18] и угнетать апоптоз [17, 19] под влиянием фактора некроза опухолей α (ФНО α) [17], а также интерлейкина 6 (ИЛ 6) [18]. Показано, что лейкотриены могут препятствовать гибели гепатоцитов по механизму апоптоза и стимулировать таковую по механизму некроза [20].

Еще одна характерная особенность воздействий, осуществляемых активированными КК, — это возможность регулирования отдельного физиологического процесса у гепатоцитов большой совокупностью выделяемых ими медиаторов, отличающихся по химической природе. Например, способность вызывать вазоконстрикторный эффект обладают лейкотриены и другие эйкозаноиды, цитокины, протеиназы и АФА [21]. Повреждение и гибель гепатоцитов вызывают медиаторы КК вазоконстрикторного действия [22], а также провоспалительные цитокины, такие как ФНО α, ИЛ 1β, ИЛ 6 [3, 23, 24]. Кроме того, повреждающее действие на гепатоциты оказывают простагландины, протеазы, АФК и АФА [24].

Следует отметить и такую особенность действия отдельных медиаторов КК, как их способность влиять на гепатоциты противоположным образом. Известны медиаторы КК, которые не только повреждают, но и защищают гепатоциты от повреждающих воздействий. К ним относятся ФНО α, ИЛ 1β, ИЛ 6, оказывающие протективный эффект на гепатоциты при воздействии на последние этанола [23]. Обнаружено, что протективное действие активированных КК на гепатоциты может переходить в повреждающее [23]. Доказано, что при воздействии на гепатоциты цитокинами в низких концентрациях эти медиаторы защищают гепатоциты от клеточной гибели, а также, в некоторых случаях, могут стимулировать их пролиферацию. Между тем в высоких концентрациях цитокины повреждают гепатоциты [24]. Таким образом, активированные КК выполняют функцию модулирования резистентности гепатоцитов, оказывая на последние как повреждающее, так и протективное действие. Механизмы протективного влияния активированных КК в отношении гепатоцитов малоизучены. Высказывалось предположение о том, что оно вызывается в результате усиления медиаторами генерирования в гепатоцитах АФК и АФА [25]. Протективный эффект приписывали и простагландину E, выделяемому активированными КК [26]. Также была высказана гипотеза, что низкие концентрации цитокинов, высвобождаемых из КК,

обладают способностью вызывать образование особого «сигнала выживания» в гепатоцитах. Еще была выдвинута гипотеза, согласно которой протективное действие активированных КК на гепатоциты реализуется посредством активации ими механизма тканевого стресса в паренхиме печени [27].

Важной особенностью активированных КК является паракринный характер действия выделяемых ими медиаторов на гепатоциты. Паракринное действие доказано для цитокинов [28, 29], эйкозаноидов (тромбоксана) [22], простагландина E<sub>2</sub> [30] и лейкотриенов, а также для АФА [12, 31]. Паракринное влияние на гепатоциты оказывает и ТФРβ<sub>1</sub> [10]. Паракринность действия активированных КК объясняют коротким периодом жизни молекул-медиаторов, выделяемых этими клетками [3, 5].

### Регуляторное влияние активированных клеток Купфера на гепатоциты в аспекте межклеточных взаимодействий

Действие активированных КК на гепатоциты отличается разнообразием и в аспекте инициируемых этими фиксированными макрофагами межклеточных взаимодействий. В настоящее время может быть рассмотрено по меньшей мере 4 типа таких регуляторных механизмов.

Как известно, медиаторы КК обладают способностью непосредственно влиять на гепатоциты (первый тип взаимодействия). Эти воздействия носят паракринный характер. Однако помимо прямой паракринной регуляторной связи по схеме КК–гепатоцит регуляторное воздействие КК может быть опосредовано другими клетками стромы. Наиболее изученной в настоящее время является регуляция по схеме КК–звездчатая клетка–гепатоцит (второй тип взаимодействия).

Показано, что выделяемые КК лейкотриены и другие эйкозаноиды, цитокины, протеиназы и АФА стимулируют сократительную способность звездчатых клеток по паракринному механизму [21]. В результате происходит сужение просвета синусоида и уменьшение внутрисинусоидального объема. При этом возникает нарушение гемодинамики, что сказывается на жизнеспособности гепатоцитов [21]. Можно предположить, что рассматриваемые внутриорганные межклеточные взаимодействия имеют еще одно существенное последствие. Ввиду уменьшения внутрисинусоидального объема под влиянием стимулирования сократительной функции звездчатых клеток следует ожидать локального повышения в синусоидах концентраций других медиаторов, выделяемых КК. Таким образом, можно полагать, что при прочих равных условиях уменьшение просвета синусоидов под влиянием вазоконстрикторов будет способствовать повышению эффективности всех иных регуляторных воздействий КК на гепатоциты.

Третий тип инициируемых КК регуляторных межклеточных взаимодействий формируется этими фиксированными макрофагами как под действием эндотоксина [32], так и в результате механических манипуляций с упомянутым органом [33]. В этом случае межклеточные взаимодействия протекают по схеме КК–гепатоцит–гепатоцит и осуществляются в результате инициации у гепатоцитов гиперметаболического состояния паракринно действующими на них медиаторами КК. Установлено, что метаболическое состояние возникает в гепатоцитах под действием таких медиаторов, как цитокины [34]

и эйкозаноиды [32]. Как известно, одним из основных признаков гиперметаболизма в печени является усиленное потребление гепатоцитами кислорода [33, 35]. Между тем на модели перфузируемой печени было показано, что гиперметаболическое состояние формируется лишь у некоторой части гепатоцитов, в то время как остальные клетки паренхимы испытывают гипоксию [35]. Отсюда следует, что в рассматриваемых условиях активированные КК инициируют гепатоцит-гепатоцитарные взаимодействия на принципе конкурирования этих клеток за кислород в межклеточном пространстве. Очевидно, что в конкурирование за кислород могут быть вовлечены не только гепатоциты, но и клетки стромы печени. Таким образом, инициированные активированными КК межклеточные взаимодействия путем формирования гиперметаболического очага в паренхиме носят неспецифический характер. Как видно из вышеизложенного, регуляторное влияние активированных КК может распространяться в паренхиме печени вне зоны паракринного действия их медиаторов и без участия вазоконстрикторов.

Четвертый тип инициируемых активированными КК межклеточных взаимодействий, так же как и третий, осуществляется по схеме КК–гепатоцит–гепатоцит. Однако он принципиально отличается от третьего типа тем, что «инструментом» гепатоцит-гепатоцитарных взаимодействий здесь является тканеспецифический эффектор комутон, избирательно действующий на митохондрии гепатоцитов. Было обнаружено, что этот эффектор накапливается в печени под влиянием введенного эндотоксина (продигозана). Показано, что комутон является регулятором метаболизма ионов  $Ca^{2+}$  в митохондриях печени [36, 37]. На участие активированных КК в этом процессе указывает тот факт, что предварительное ингибирование фагоцитарной функции КК предотвращало накопление продигозан-зависимого комутона (ПЗК) в цитозоле клеток печени [38]. ПЗК был выделен из печени и охарактеризован как низкомолекулярное соединение, в состав которого входят производное аденина, галактоза, серосодержащая аминокислота и один неидентифицированный компонент [39].

В результате исследований метаболизма ПЗК было выделено 2 ферментативных процесса: окисление этого регулятора с выделением гидроперекиси [37] и образование ПЗК из предшественника (прокомутона) при участии комутон-продуцирующего фермента (КПФ) [40]. Эти ферменты были охарактеризованы как белки с молекулярной массой 72 и 42 кДа, соответственно [41, 42]. Показано, что введение животному эндотоксина вызывает активацию КПФ, но не влияет при этом на накопление прокомутона в клеточном ядре [40]. Высокоочищенный ПЗК в среде инкубации с ионами  $Ca^{2+}$  стимулирует высокоамплитудное набухание митохондрий печени и их АТФазную активность, а также вызывает уменьшение их  $Ca^{2+}$ -емкости и времени удержания ионов  $Ca^{2+}$  в матриксе [36]. Приведенные результаты свидетельствуют о деэнергизирующем действии ПЗК на митохондрии. Было показано, что ПЗК стимулирует выход ионов  $Ca^{2+}$  из матрикса митохондрий печени, предварительно нагруженных этими ионами, в наружное пространство как по механизму мегпоры [43], так и посредством  $Ca^{2+}/H^{+}$ -обмена («медленный» выход  $Ca^{2+}$ ) [44].

Присутствие ПЗК в цитозоле гомогената печени не позволяет однозначно судить о его тканевой принадлежности. Однако в настоящее время имеются многочисленные данные, свидетельствующие о гепатоцитарном происхождении ПЗК. Исследование внутриклеточного компартмента отдельных компонентов системы продиго-

озан-зависимой регуляции митохондриальных процессов в печени показало, что все они принадлежат гепатоцитам. Было установлено, что прокомутон избирательно локализован во фракции высокоочищенных ядер печени [38], которая содержит всего 4% примесей ядер КК и других непаренхиматозных клеток (по объему ядер) [45]. Известно, что 98,8% митохондрий, выделенных из гомогената печени, представлены митохондриями гепатоцитов [46]. Таким образом, ПЗК оказывает деэнергизирующее действие именно на митохондрии печени, а не на митохондрии клеток стромы печени [36, 43, 44]. На том же основании можно полагать, что гепатоцитарное происхождение имеет и комутон-продуцирующий фермент [40], т.к. его основная активность локализована в митохондриальной фракции [38]. Было также установлено, что окисляющий ПЗК фермент — комутондиоксигеназа — прочно связан с мембраной пероксисом [38]. Между тем известно, что 100% пероксисом в печени имеют отношение к гепатоцитам [46]. Следует отметить, что представления о гепатоцитарной локализации продигозан-зависимой регуляции митохондриальных процессов согласуются с результатами измерения динамики активности комутона в печени крысы после частичной гепатэктомии. Оказалось, что упомянутая активность коррелирует с прохождением гепатоцитами отдельных фаз митотического цикла [43, 47]. Кроме того, было обнаружено, что ПЗК накапливается в цитозоле из печени крысы не только под действием эндотоксина, но и в результате повышения нагрузки на детоксикационную функцию гепатоцитов, а также в ответ на такие метаболические нагрузки, как интрагастральная инфузия глюкозы или растительного масла [48]. С учетом совокупности приведенных выше данных, продуцирование ПЗК в КК или каких-либо иных клетках стромы печени представляется маловероятным, т.к. все они указывают на гепатоциты как источник комутона в печени.

Рассмотренные выше деэнергизирующие эффекты ПЗК наблюдали в митохондриях печени, но они не были зафиксированы в митохондриях почек крыс, что указывало на тканевую специфичность его действия [36, 43, 44]. *Установлено, что тканеспецифический эффект стимуляции медленного выхода ионов  $Ca^{2+}$  из матрикса митохондрий печени, вызываемый ПЗК из печени крысы, не обладает видовой специфичностью* [44]. Между тем общезвестно, что тканевая специфичность при отсутствии видовой специфичности действия является маркерным свойством эффекторов внутритканевых регуляций [49]. На основании приведенных данных можно сделать заключение о том, что КК обладают функцией активации внутритканевого регулирования митохондриальных процессов в гепатоцитах [44].

Весьма важным представляется тот факт, что деэнергизирующее действие ПЗК реализуется только в предварительно нагруженных ионами  $Ca^{2+}$  митохондриях печени [43, 44]. Интактные гепатоциты отличаются низким содержанием этих ионов в матриксе митохондрий [50]. Ионы  $Ca^{2+}$  накапливаются в митохондриях в результате повреждения клеток [51, 52], а также после активации интактных гепатоцитов физиологическими стимулами, т.е. в условиях их высокой функциональной активности [53]. В связи с этим можно заключить, что ПЗК обладает не только тканевой, но и популяционной специфичностью действия в отношении поврежденных или интенсивно функционирующих гепатоцитов. Установлено, что ПЗК является гепатопротектором [54]. Это его свойство, наряду с тканевой специфичностью действия и неспецифичностью активации механизма накопления в печени

[48], позволяет рассматривать ПЗК в качестве эффектора неспецифической адаптационной реакции тканевого уровня — тканевого стресса [55].

### Механизмы распространения регуляторных влияний активированных клеток Купфера в паренхиме печени

При участии КК паракринно действующие медиаторы оказывают регуляторное воздействие лишь на непосредственно прилегающие к ним клетки [1, 3, 5, 6]. С учетом того обстоятельства, что средний размер гепатоцита составляет 10–30 мкм [56], можно полагать, что в рассматриваемом случае паракринное влияние активированных КК на гепатоциты ограничивается таким расстоянием от их поверхности.

Между тем при опосредованном действии звездчатых клеток активированные КК могут распространять свое регуляторное влияние и на более удаленные участки паренхимы печени. Расширение зоны регуляторного действия КК на гепатоциты происходит при участии медиаторов, обладающих вазоконстрикторным действием. К ним относятся тромбоксан, лейкотриены, простаноиды и АФА, стимулирующие сократительную функцию звездчатых клеток [31]. На высокую эффективность вазоконстрикторных регуляций указывает 7-кратное повышение давления в системе воротной вены, определяемое в перфузируемой печени, под действием бактериального β-глюкана, что сопровождается 40-кратным повышением выработки тромбоксана А<sub>2</sub> [57]. Как уже отмечалось выше, выбрасываемые активированными КК вазоконстрикторы вызывают локальное уменьшение просвета синусоидов [22]. Очевидно, что это приведет к нарушению микроциркуляции в объеме паренхимы печени, питаемом дистальным участком капилляра. Средняя длина синусоида составляет 250 мкм [58]. Таким образом, в зависимости от места формирования в нем локального спазма регуляторное влияние КК может распространяться на расстояние от 125 до 250 мкм, т.е. охватывать объем паренхимы, в несколько раз превышающий таковой при прямом паракринном воздействии медиаторов на гепатоциты. Наиболее значительным последствием влияния вазоконстрикторов на просвет синусоидов является формирование гипоксического очага в паренхиме печени. В некоторых случаях, как, к примеру, при эндотоксинемии, возникающей диффузный спазм синусоидов рассматривают в качестве основной причины повреждения и даже гибели гепатоцитов [2, 22].

Не приходится сомневаться в том, что внутриорганные межклеточные взаимодействия, формируемые в печени по схеме КК–гепатоцит–гепатоцит и построенные на принципе конкуренции гепатоцитов за кислород, также выходят за пределы зоны непосредственного действия паракринных механизмов активированных КК. Однако в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие количественно оценить объем паренхимы, вовлекаемый под действием КК в гиперметаболический процесс, равно как и число клеток, испытывающих при этом гипоксию. Не исключено, что в рассматриваемом случае объем паренхимы, затронутый регуляторным воздействием КК, может превышать таковой в ситуации, когда КК влияют на гепатоциты при участии звездчатых клеток.

Еще сложнее провести количественную оценку объема паренхимы, на который могут оказывать влияние активированные эндотоксином КК при участии внутритканевого механизма гепатоцит–гепатоцитарных взаимодействий. Показано, что при интраперитонеальном

введении уже через 20 мин ПЗК проявляет гепатопротекторное действие [54, 55]. Это означает, что он способен быстро распространяться с кровотоком и проникать внутрь гепатоцитов. С учетом этого обстоятельства можно предположить, что, накапливаясь в гепатоцитах в результате непосредственного паракринного воздействия КК на эти клетки, ПЗК может проникать из продуцирующих его гепатоцитов во внеклеточное пространство, а из него — в другие гепатоциты. При этом данный эффектор избирательно распространяет регуляторное влияние КК в паренхиме лишь в отношении поврежденных гепатоцитов или же гепатоцитов с высокой функциональной активностью. Таким образом, можно полагать, что активированные КК обладают также способностью влиять на удаленные от них участки паренхимы печени за счет активируемого ими в паренхиме печени механизма тканевого стресса [55], регулирующего метаболизм ионов Ca<sup>2+</sup> в митохондриях [44].

### Заключение

Приведенные в статье данные свидетельствуют о том, что механизмы регуляторных воздействий КК на гепатоциты отличаются исключительным разнообразием. Это обеспечивает эффективность и многовариантность регуляторного вклада КК в воспалительный процесс, разворачивающийся в печени. Активированные КК стимулируют продукцию глюкозы гепатоцитами [13–15] и тем самым мобилизуют энергетические резервы гепатоцитов, необходимые для борьбы с бактериальной инвазией. В то же время они могут повреждать гепатоциты и даже вызывать их гибель, или же, напротив, защищают эти клетки от повреждения при участии выделяемых ими медиаторов [25–27, 54] и даже стимулируют их пролиферацию [17, 18]. Как следствие, возникают условия для селекции гепатоцитов по критерию неспецифической резистентности, т.к. можно допустить, что активированные КК способствуют гибели наиболее поврежденных клеток и стимулируют пролиферацию неповрежденных. Между тем участие нескольких медиаторов КК в регулировании одной и той же функции гепатоцитов способствует повышению надежности регуляторного воздействия.

Как было показано в настоящей работе, несмотря на паракринный механизм действия на клетки-мишени медиаторов, выделяемых активированными КК, имеются регуляторные возможности для распространения их влияния и на более удаленные участки паренхимы печени. Локальные (паракринные) медиаторные эффекты активированных КК — уменьшение просвета синусоидов вазоконстрикторами или стимуляция поглощения кислорода у близлежащих гепатоцитов путем формирования у них гиперметаболического состояния — могут способствовать возникновению гипоксических или даже ишемических очагов в паренхиме печени. Как уже отмечалось, в первом случае это является результатом нарушения микроциркуляции крови в синусоидах [22], во втором — следствием конкурентного потребления кислорода за кислород в межклеточном пространстве. При этом активация под действием КК внутритканевых гепатоцит–гепатоцитарных взаимодействий выполняет адаптационную функцию, защищая клетки от неблагоприятных внешних воздействий.

На основании приведенных данных, представление о паракринном действии активированных КК на гепатоциты может быть дополнено таковым о «дистантном» регуляторном влиянии этих макрофагов на паренхиму печени. Необходимо отметить, что это влияние ини-

пируется все теми же паракринными механизмами. К «дистантным» могут быть отнесены все рассмотренные нами механизмы, позволяющие распространять регуляторное влияние активированных КК вне зоны действия паракринных механизмов с участием различных типов межклеточных взаимодействий.

С учетом этих представлений можно предпринять попытку рассмотрения принципов пространственной организации регуляторных влияний активированных КК в печени. Следует упомянуть, что эти макрофаги распределены в печени неравномерно, в основном они локализируются в синусоидах перипортальной области [3]. Поэтому все нижесказанное будет относиться в первую очередь к этой области паренхимы печени. Активированные КК могут формировать в ней, по крайней мере, 2 зоны своего регуляторного влияния. Одна из них состоит из гепатоцитов, находящихся в непосредственной близости от КК под влиянием паракринных медиаторных механизмов. В паракринной зоне регуляторные воздействия КК на гепатоциты могут быть как непосредственными, так и опосредованными звездчатыми клетками, т.е. сформированными при участии внутриорганных межклеточных взаимодействий. Результатом таких регуляторных воздействий являются локальные эффекты активированных КК: усиленная продукция гепатоцитами глюкозы [13–15], стимулирование их пролиферации [17, 18], угнетение апоптоза [17, 19, 20]. В этой же зоне медиаторы КК могут также оказывать на гепатоциты паракринное протекторное или повреждающее действие.

Зона «дистантного» действия окружает зону паракринного действия медиаторов КК и превышает по объему зону паракринного действия. Как уже отмечалось, основным «инструментом» воздействия КК на гепатоциты здесь является гипоксия, вызванная локальным сужением просвета синусоидов под влиянием вазоконстрикторов или же возникшая в результате гиперметаболизма гепатоцитов в паракринной зоне. К подобным «инструментам» относится и ПЗК — специализированный эффектор внутритканевых гепатоцит-гепатоцитарных взаимодействий, регулирующий метаболизм ионов  $Ca^{2+}$  в митохондриях этих клеток.

Представляется наиболее вероятным, что в зоне «дистантного» действия регуляторное влияние активированных КК ограничивается защитными или повреждающими эффектами. «Дистантные» регуляторные механизмы, реализуемые активированными КК на основе паракринных регуляций, могут выполнять функцию модулирования неспецифической устойчивости гепатоцитов. Было показано непосредственное адаптационное действие ПЗК на гепатоциты [54]. Что касается вазоконстрикторного эффекта медиаторов КК, нарушающего газообмен паренхимы, равно как и гепатоцит-гепатоцитарных взаимодействий, основанных на принципе конкурирования за кислород, то резистентность клеток печени может модулироваться путем формирования клеточной гипоксии. Известно, что гипоксия не только вызывает повреждение гепатоцитов [59, 60], но и способна оказывать на них протективное действие [61].

REFERENCES

- Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur. J. Biochem.* 1990; 192: 245–261.
- Mayanskii D.N. *Khronicheskoe vospalenie* [Chronic inflammation]. Moscow; Meditsina. 1991. 272 p.
- Kmicz Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2001; 161: III–XIII.
- He Q., Kim J., Sharma R.P. Fumonisin B1 hepatotoxicity in mice is attenuated by depletion of Kupffer cells by gadolinium chloride. *Toxicology.* 2005; 207 (1): 137–147.
- Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S., Vorob'ev A.A. *Endogennyye immunomodulyatory* [Endogenous immunomodulators]. St.Petersburg; Meditsina. 1992. 187 p.
- Freidlin I.S. Paracrine and autocrine mechanisms of cytokine immunoregulation. *Immunologiya — Immunology.* 2001; (5): 4–7.
- Meltzer M.S. Macrophage activation for tumor cytotoxicity: characterization of priming and trigger signals during lymphokine activation. *J. Immunol.* 1981; 127 (1): 179–183.
- Wardle E.N. Kupffer cells and their functions. *Liver.* 1987; 7 (2): 63–75.
- Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny* [Cytokines]. St.Petersburg; Foliant. 2008. 550 p.
- Tsakamoto H., Matsuoka M. Release of active TGFβ1 from Kupffer cells isolated from rats with alcoholic liver fibrosis: a possible paracrine mechanism of liver fibrogenesis. *Cytokine.* 1989; 1 (1): 134–134.
- Dieter P., Schulze-Specking A., Decker K. Release of lysosomal enzymes is not correlated with superoxide and prostaglandin production by stimulated rat Kupffer cells in primary culture. *J. Hepatology.* 1988; 6 (Isse 2): 167–174.
- Harbrecht B.G., Billiar T.R. The role of nitric oxide in Kupffer cell-hepatocyte interactions. *Shock.* 1995; 3: 79–87.
- McCallum R.E. Hepatocyte-Kupffer cell interactions in the inhibition of hepatic gluconeogenesis by bacterial endotoxin. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1981; 62: 99–113.
- Kuiper J., Zijlstra F.J., Kamps J.A.A.M., Van Berkel Th.J.C. *Biochem. Biophys. Acta.* 1988; 959: 143–152.
- Ouwendijk R.J.Th., Zijlstra F.J., Broek A.M.W.C. van den, Brower A., Wilson J.H.P., Vincent J.E. Comparison of the production of eicosanoids by human and rat peritoneal macrophages and rat Kupffer cells. *Prostaglandins.* 1988; 35 (3): 437–446.
- Iwai M., Jungermann K. Leukotrienes increase glucose and lactate output and decrease flow in perfused rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 151 (1): 283–290.
- Rolle M., James N.H., Roberts R.A. Tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) suppresses apoptosis and induces DNA synthesis in rodent hepatocytes: a mediator of the hepatocarcinogenicity of peroxisome proliferators. *Carcinogenesis.* 1997; 18 (11): 2277–2280.
- Nazia S., Selzner M., Odermatt B. Tian Y., v. Rooijen N., Clavien P.-A. ICAM-1 triggers liver regeneration through leukocyte recruitment and Kupffer cell-dependent release of TNF-α/IL-6 in mice. *Gastroenterology.* 2003; 124 (3): 692–700.
- Holden P.R., Hasmall S.C., James N.H., West D.R., Brindle R.D., Gonzalez F.J., Peters J.M., Roberts R.A. Tumour necrosis factor alpha (TNFα): role in suppression of apoptosis by the peroxisome proliferator nafenopin. *Cell. Mol. Biol.* 2000; 46 (1): 29–39.
- Makogon N.V., Korneitchuk A.N., Lushnikova I.V., Alexeyeva I.N. Effects of exogenous leukotrienes B4 and C4 on the viability of cultured rat hepatocytes. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 2000; 25 (3–4): 87–91.
- Maher J.J. Interactions between hepatic stellate cells and the immune system. *Semin. Liver Dis.* 2001; 21 (3): 417–426.
- Yokoyama Y., Nimura Y., Nagino M., Bland K.I., Chaudry I.H. Role of thromboxane in producing hepatic injury during hepatic stress. *Arch. Surg.* 2005; 140 (8): 801–807.
- Hoek J. B., Pastorino J. G. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol.* 2002; 27 (1): 63–68.
- Roberts R.A., Ganey P.E., Ju C., Kamendulis L.M., Rusyn I., Klaunig J. E. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. *Toxicol. Sci.* 2007; 96 (1): 2–15.
- Winwood P.J., Arthur M.J. Kupffer cells: their activation and role in animal models of liver injury and human liver disease. *Semin. Liver Dis.* 1993; 13 (1): 50–59.

26. Kutina S.I., Zubakhin A.A. *Byull. eksperim. biol. med. — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2001; (6): 620–622.
27. Elbakidze G.M. Mechanisms of protective influence of endotoxin-activated Kupffer cells on hepatocyte. *Vestn. RAMN — Bulletin of RAMS*. 2012; (6): (in print).
28. Billiar T.R., Curran R.D., Williams D.L., Kispert P.H. Liver nonparenchymal cells are stimulated to provide interleukin-6 for production of acute phase response in endotoxemia but not in remote localized inflammation. *Arch. Surg.* 1992; 127: 31–37.
29. Kmiec Z., Hughes R. D., Moore K.P., Sheron N., Gove D., Nour-Aria T., Williams R. Effect of supernatants from Kupffer cells stimulated with galactosamine and endotoxin on the function of isolated rat hepatocytes. *Hepatogastroenterology*. 1993; 40: 259–261.
30. Callery M.P., Mangino, M.J., Flye M.W. Kupffer cell prostaglandin-E2 production is amplified during hepatic regeneration. *Hepatology*. 1991; 14 (2): 368–372.
31. Fennekohl A., Schieferdecker H.L., Jungermann K., Puschel G.P. Differential expression of prostanoid receptors in hepatocytes, Kupffer cells, sinusoidal endothelial cells and stellate cells of rat liver. *J. Hepatol.* 1999; 30 (1): 38–47.
32. Rivera C.A., Bradford B.U., Seabra V., Thurman R.G. Role of endotoxin in the hypermetabolic state after acute ethanol exposure. *Am. J. Physiol.* 1998; 275 (6): 1252–1258.
33. Schemmer P., Enomoto N., Bradford B.U., Bunzendahl H., Raleigh J.A., Lemasters J.J., Thurman R.G. Activated Kupffer cells cause a hypermetabolic state after gentle in situ manipulation of liver in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001; 280 (6): 1076–1082.
34. New K.J., Eaton S., Elliott K.R.F., Spitz L., Quant P.A. Effect of lipopolysaccharide and cytokines on oxidative metabolism in neonatal rat hepatocytes. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36: 338–340.
35. Dahn M.S., Lange M.P., Berberoglu E.D. Functional characteristics of the hypermetabolic isolated perfused liver. *Shock*. 1996; 6 (1): 52–56.
36. Elbakidze G.M., Chelidze M.A., Elbakidze I.M. *Dokl. AN SSSR - Proceedings of the Russian Academy of Sciences USSR*. 1990; 313 (2): 474–478.
37. Elbakidze G.M., Chelidze M.A., Elbakidze I.M. The tissue-specific control of calcium ion metabolism in rat liver mitochondria by liver comuton. *IEBEC Short Reports*. 1994; 8: 85–85.
38. Elbakidze G.M., Medentsev A.G., Elbakidze A.G., Sharyshev A.A. Study of intracellular organization of comuton regulation of mitochondrial processes in rat liver. *Dokl. AN — Proceedings of the Russian Academy of Sciences*. 2006; 408 (5): 704–707.
39. Kagramanov N.D., Katrukha G.S., Kutin A.A., Lokshin B.V., Lysyanskaya V.Ya., Marchenkov V.V., Muranova T.A., Elbakidze G.M., Fedotcheva N.I., Lazareva A.V., Medentsev A.G., Elbakidze A.G., Kolotygina I.M. Izuchenie khimicheskogo sostava komutona iz pecheni krysy. V kn.: Mitokhondrii v patologii [Study of chemical composition comuton from rat liver. In.: Mitochondria in pathology]. *Mat-ly Vseross. Rab.soveshchaniya* [Proceedings of the All-Russian Working meeting]. Pushchino. 2001. pp. 252–254.
40. Elbakidze G.M., Medentsev A.G. *Dokl. AN — Proceedings of the Russian Academy of Sciences*. 2002; 387 (4): 553–556.
41. Brovko F.A., Elbakidze G.M., Bokhua B.T. *Dokl. AN — Proceedings of the Russian Academy of Sciences*. 1994; 338 (3): 401–403.
42. Morgunov I.G., Elbakidze G.M., Medentsev A.G. *Dokl. AN — Proceedings of the Russian Academy of Sciences*. 2003; 289 (2): 67–70.
43. Elbakidze G.M., Foigel' A.G., Maevskii E.I., Bokhua B.T., Chelidze M.A., Elbakidze I.M., Gordeziani M.Sh. *Dokl. AN — Proceedings of the Russian Academy of Sciences*. 1992; 324(1): 214–219.
44. Elbakidze G.M., Elbakidze A.G., Medentsev A.G. *Dokl. AN — Proceedings of the Russian Academy of Sciences*. 2011; 437 (6): 842–845.
45. Elbakidze G.M., Elbakidze A.G., Medentsev A.G. Issledovanie vliyaniya prodigiozan-zavisimogo komutona na medlennyyi vykhod ionov kal'tsiya iz matriksa mitokhondrii razlichnoi tkanevoi i vidovoi pri nadlezhnosti. *Dokl. AN*. 2011; 437 (6): 842–845.
46. Maggio R., Siekevitz P., Palade G.E. Studies on isolated nuclei. I. isolation and chemical characterization of a nuclear fraction from guinea pig liver. *J. Cell Biol.* 1963; 18: 267–291.
47. Wisse E., Knook D. The investigation of sinusoidal cells: A new approach to the study of liver function. In: Progress in liver diseases. H. Popper (ed.). N.-Y.: Raven Press. 1979. P. 151–176.
48. Elbakidze G.M., Dukhin A.I., Chelidze M.A. *Izv. AN SSSR. Ser. biol - Bulletin of the Russian Academy of Sciences USSR*. 1984; (4): 529–534.
49. Elbakidze G.M., Elbakidze I.M. *Dokl. AN SSSR — Proceedings of the Russian Academy of Sciences USSR*. 1986; 291 (3): 719–723.
50. Balazh A., Blazhek I. *Endogennyye inhibitory kletochnoi proliferatsii* [Endogenous inhibitors of cell proliferation]. Moscow; Mir. 1982. 302 p.
51. Bond M., Vadasz G., Somlyo A.V., Somlyo A.P. Subcellular calcium and magnesium mobilization in rat liver stimulated in vivo with vasopressin and glucagon. *J. Biol. Chem.* 1987; 262 (32): 15630–15636.
52. Farber J.L. The role of calcium in lethal cell injury. *Chem. Res. Toxicol.* 1990; 3: 503–508.
53. Orrenius S., McCabe M.J., Nicotera P. Ca<sup>2+</sup>-dependent mechanisms of cytotoxicity and programmed cell death. *Toxicol. Lett.* 1992; 64: 357–364.
54. Poggioli J., Berthon B., Claret M. Calcium movements in in situ mitochondria following activation of alpha-adrenergic receptors in rat liver cells. *FEBS Lett.* 1980; 115 (2): 243–246.
55. Elbakidze G.M., Elbakidze A.G. Tissue stress - the tissuespecific intratissue adaptation mechanism. VIII World Congr. of Int. Soc. for Adapt. Med., Abstract book. Moscow. 2006. P. 135–136.
56. Elbakidze G.M., Elbakidze A.G. Principles of Tissue Growth Intratissue Regulation. *Collierville: InstantPublisher*. 2009. 163 p.
57. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and Practice: History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy. 2th ed. *Springer*. 2005. 906 p.
58. Steib J., Gerbes L., Bystron M. et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A<sub>2</sub>. *J. Hepatol.* 2007; 47 (2): 228–238.
59. Vollmar B., Menger M.D. The Hepatic Microcirculation: Mechanistic Contributions and Therapeutic Targets in. Liver Injury and Repair. *Physiol. Rev.* 2009; 89 (4): 1269–1339.
60. Lemasters J.J., Ji S., Thurman R.G. Centrilobular injury following hypoxia in isolated, perfused rat liver. *Science*. 1981; 213 (4508): 661–663.
61. Israel Y., Orrego H. Hypermetabolic state and hypoxic liver damage. *Recent Dev. Alcohol*. 1984; 2: 119–133.
62. Luk'yanova L.D., Kirova Yu.I. *Byull. eksperim. biol. med. — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; 151(3): 263–268.

## FOR CORRESPONDENCE

**Elbakidze Georgii Mikhailovich**, PhD, RANS academician, Director of Biomedical Center, Association for World Laboratory Address: 125057, Moscow, Leningradskii Prospect, 71-128; tel.: (499) 198-72-28; e-mail: gmelbakidze@hotmail.com  
**Medentsev Aleksandr Grigor'evich**, PhD., Head of the Laboratory of Microorganism Adaptation, Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms named after G.K. Skryabin RAS Address: 142290, Moscow region, Pushchino, Nauki Avenue, 5; tel.: (495) 956-33-70; e-mail: medentsev-ag@rambler.ru