

Г.М. Элбакидзе

Медико-биологический центр Ассоциации содействия международному центру научной культуры —  
Всемирная лаборатория, Москва

## Механизмы протекторного действия активированных эндотоксином клеток Купфера на гепатоциты

*В статье обсуждаются различные аспекты протекторного и повреждающего действия активированных эндотоксином клеток Купфера на гепатоциты. Сформулированы требования, которым должен удовлетворять активируемый медиаторами клеток Купфера внутриклеточный протекторный механизм у гепатоцитов. Рассмотрены два возможных механизма протекторного действия активированных клеток Купфера на гепатоциты, удовлетворяющие этим требованиям. Один из них реализуется на основе активируемой медиаторами клеток Купфера неспецифической реакции гепатоцитов на повреждение, другой — путем активации в гепатоцитах механизма тканевого стресса. Представлены данные, свидетельствующие о формировании в гепатоцитах под действием активированных эндотоксином клеток Купфера неспецифической реакции на повреждение, а также механизма тканевого стресса, реализуемого при участии тканеспецифического эффектора.*

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

48

### Введение

По итогам исследований последних десятилетий было показано, что наряду с защитой печени от бактериальной инвазии активированные клетки Купфера (КК) играют важную роль во внутриорганном регулировании физиологических функций гепатоцитов. Повышенный интерес к исследованию КК-гепатоцитарных регуляторных воздействий обусловлен двумя обстоятельствами. Как известно, КК являются резидентами иммунной системы в этом органе [1]. Гепатоциты реализуют интенсивные метаболические превращения углеводов, липидов и белков, от которых в той или иной степени зависят все без исключения физиологические функции живого организма. Таким образом, регуляторное воздействие активированных КК на процессы, протекающие в гепатоцитах, можно рассматривать как вклад иммунной системы в управление метаболизмом целого организма.

Наряду с этим было установлено, что активированные КК обладают способностью повреждать гепатоциты,

а также оказывать на них противоположное, протекторное действие. Протекторное влияние активированных КК на гепатоциты остается малоизученным. В настоящей статье рассмотрены его возможные механизмы.

### Действие активированных клеток Купфера на неспецифическую резистентность гепатоцитов

*Повреждающее действие КК на гепатоциты.* Известно, что КК быстро активируются в ответ на бактериальный эндотоксин [2, 3]. В процессе активации КК под действием бактерий или эндотоксина эти клетки проявляют высокую фагоцитарную активность и низкую способность секретировать медиаторы, воздействующие на клетки другой тканевой принадлежности в составе печени. Это состояние КК позволяет противостоять возбудителю инфекции без повреждающих воздействий на другие ткани печени. Однако при более интенсивном активирующем воздействии эндо-

G.M. Elbakidze

Association for World Laboratory, Biomedical Center

## Mechanisms of protective influence of endotoxin-activated Kupffer cells on hepatocytes

*Various aspects of protective and damaging influences of endotoxin-activated Kupffer cells on hepatocytes are discussed. Requests for protective subcellular mechanism activated by Kupffer cells mediators were formulated. Two possible mechanisms of activated Kupffer cells protective influence on hepatocytes which satisfy these requests are considered. One of them may operate via hepatocyte non-specific reaction to damage initiated by Kupffer cells mediators. Another one may work through activation of endotoxin-dependent tissue stress mechanism in hepatocytes. The data confirm the development of non-specific reaction to damage and the mechanism of tissue stress realized by means of tissue-specific effector in hepatocytes under endotoxin-activated Kupffer cells influence.*

**Key words:** Kupffer cells, hepatocytes, endotoxin, tissue stress, adaptation.

токсином КК переходят в «праймированное» состояние. В этом физиологическом состоянии их фагоцитарная активность снижается, а секреторная, напротив, стимулируется [4, 5]. КК выделяют в синусоидальное пространство разнообразные по своей химической природе медиаторы, которые могут не только повреждать, но даже вызывать гибель гепатоцитов, действуя непосредственно на эти клетки. К таким медиаторам относятся ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6 [1, 6, 7], простагландины, протеазы, а также активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА) [7]. Показано, что повреждение гепатоцитов вызывается не только эндотоксин-активированными КК, но и в тех случаях, когда последние активируются различными ксенобиотиками [8–10].

*Протекторное действие КК на гепатоциты.* Было обнаружено, что высвобождающиеся из активированных КК провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6) могут защищать гепатоциты от повреждения этанолом [6]. Протекторная функция КК была обнаружена также в экспериментах по изучению действия ишемического preconditionирования на устойчивость гепатоцитов в печени крысы при их повреждении путем холодной ишемии-реперфузии. Было показано, что ишемическое preconditionирование печени вызывает протекторный эффект у гепатоцитов при участии АФК, выделяемых КК [11]. Сходный протекторный эффект КК был продемонстрирован на модели preconditionирования тиреоидным гормоном T<sub>3</sub> с последующим повреждением гепатоцитов методом тепловой ишемии-реперфузии. Таким образом, оказалось, что защитный эффект данного гормона в отношении гепатоцитов реализуется при непосредственном участии КК [12].

Показано, что элиминация КК усиливает повреждение печени после частичной гепатэктомии. Этот факт свидетельствует о протекторной функции КК в упомянутых условиях [7, 13, 14]. Имеются данные о том, что низкие концентрации цитокинов, высвобождаемые из КК, защищают гепатоциты от клеточной гибели и в некоторых случаях стимулируют их пролиферацию, в то время как высокие концентрации оказывают на гепатоциты повреждающее действие [7]. В итоге защитное действие КК может переходить в повреждающее [6].

*Физиологическое значение модуляции резистентности гепатоцитов под влиянием КК.* Способность активированных КК оказывать на гепатоциты как защитное, так и повреждающее действие свидетельствует о том, что эти клетки модулируют резистентность гепатоцитов. Что касается физиологической целесообразности реализации протекторного действия активированных КК на гепатоциты в условиях бактериальной инвазии или повреждения печени ксенобиотиками, то она представляется очевидной. Физиологическое значение вызванной медиаторами КК гибели гепатоцитов по механизму некроза может заключаться в том, что их гибель способствует усилению воспалительного процесса в печени посредством стимулирования процесса инфильтрации нейтрофилов в этот орган [15].

### Механизмы протекторного действия клеток Купфера на гепатоциты

Высказывалось предположение о том, что вызываемый активированными КК протекторный эффект у гепа-

тоцитов реализуется индуцированными под действием цитокинов стресс-сигналами внутри этих клеток. Последние стимулируют генерирование в них АФК и АФА, которые и рассматривают в качестве веществ, непосредственно повышающих устойчивость гепатоцитов по неизвестному механизму [6, 16]. Однако имеются и противоположные данные, согласно которым АФК, выделяемые активированными КК, участвуют в повреждении гепатоцитов [17].

Механизм перехода протекторного действия КК на гепатоциты в повреждающее под влиянием цитокинов неизвестен [6]. Не найдено удовлетворительного объяснения механизму сдвига в балансе между защитными и повреждающими реакциями гепатоцитов и в экспериментах по изучению влияния цитокинов, а также АФК и АФА на этанольное повреждение этих клеток [16]. Предполагается, что низкое содержание цитокинов, высвобождаемых из КК, обуславливает возникновение «сигнала выживания», защищающего гепатоциты от клеточной гибели и в некоторых случаях стимулирующего их пролиферацию [7].

На основании имеющихся данных можно сформулировать три требования к протекторному механизму, активируемому в гепатоцитах под действием медиаторов КК. Во-первых, этот механизм должен обеспечивать защитный эффект посредством повреждения гепатоцитов медиаторами КК [7]. Во-вторых, как уже отмечалось выше, способностью вызывать повреждение и даже гибель гепатоцитов наделены многочисленные медиаторы КК. Отсюда следует, что рассматриваемый механизм должен активироваться неспецифическим образом [1, 6, 7]. В-третьих, его протекторное действие также должно носить неспецифический характер: он защищает гепатоциты от повреждения ацетаминифеном, этанолом [16], а также в ходе регенерации печени после частичной гепатэктомии [7, 13, 14] т.е. в условиях возросшей нагрузки на специализированные функции этих клеток. Ниже будет показано, что всем требованиям удовлетворяет субклеточный механизм на основе неспецифической реакции клетки на повреждение.

*Неспецифическая реакция клетки на повреждение и ее физиологическая функция.* Как известно, в ответ на разнообразные по своей природе, силе и продолжительности повреждающие воздействия в клетках любой тканевой принадлежности возникает универсальный стереотипный комплекс изменений в структуре и функциях — неспецифическая реакция клетки на повреждение. К основным свойствам этой физиологической реакции относятся неспецифический характер ее активации и повышение неспецифической резистентности клетки [18]. Неспецифическая реакция на повреждение состоит из двух фаз: фазы стимуляции и торможения метаболизма, причем первая предшествует второй. Эта реакция обратима, ее признаки ослабевают и полностью исчезают при прекращении повреждающего воздействия на клетку [18]. Она может развиваться в широком диапазоне повреждающих воздействий: от сублетальных [18] до весьма слабых [19]. Было установлено, что неспецифическая реакция клетки на повреждение (паранекроз) имеет адаптационную функцию [20].

Фаза стимуляции метаболизма неспецифической реакции клетки на повреждение может выполнять адаптационную функцию посредством ускорения вней репарационных процессов [21, 22]. Известно, что фаза торможения метаболизма данной физиологической реакции выполняет такую функцию [20, 23].

Формирование этой фазы рассматривается в качестве одного из основных механизмов клеточного стресса [23]. Таким образом, на основе неспецифической реакции клетки на повреждение могут функционировать два принципиально различающихся адаптационных механизма. В первой фазе имеет место «активная» адаптация путем стимуляции процессов репарации, а во второй — «пассивная», когда адаптационный эффект обеспечивается путем торможения метаболизма клетки. Необходимо отметить, что при воздействии на клетки с участием рецепторных механизмов («адекватные» раздражители) наиболее выражена первая фаза неспецифической реакции клетки на повреждение. Напротив, под действием нерепторных («неадекватных») раздражителей клетка быстро «проскакивает» первую фазу этой реакции, после чего ее метаболизм переходит в заторможенное состояние [18, 23].

Показано, что протекторный механизм, активируемый в клетках животных различными, относительно слабыми, повреждающими воздействиями неспецифичен, т.к. он вызывает повышенную резистентность этих клеток к повреждающим факторам другой природы по сравнению с инициирующими упомянутый механизм воздействиями [24–26].

50

*Признаки формирования неспецифической реакции клетки на повреждение у гепатоцитов под действием КК.* Имеются прямые свидетельства формирования первой фазы неспецифической реакции гепатоцитов на повреждение под действием медиаторов КК. Как известно, усиленное поглощение клетками кислорода является одним из неотъемлемых признаков этой фазы [18]. Доказано, что этот эффект можно вызвать у гепатоцитов введением ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-6 [27], а также эйкозаноидами, выделяемыми КК [28]. Было обнаружено, что в результате механических манипуляций с печенью у гепатоцитов формируется гиперметаболическое состояние [29], основным признаком которого также является усиленное поглощение клетками кислорода [28, 29]. Установлено, что гиперметаболическое состояние у гепатоцитов возникает в этих условиях под влиянием простагландина  $E_2$  и ФНО- $\alpha$ , которые выбрасываются из активированных КК [29]. Еще одним свидетельством в пользу формирования первой фазы неспецифической реакции гепатоцитов на повреждение под действием медиаторов КК служат данные о том, что ФНО- $\alpha$  и интерлейкин-6 стимулируют детоксикационную функцию этих клеток [27]. Как уже отмечалось выше, стимуляции специализированных функций у слабо поврежденных клеток следует ожидать исходя из представлений об усилении энергопродукции на фоне снижения ее эффективности в фазе стимуляции метаболизма неспецифической реакции клеток на повреждение [21, 22].

Возможность формирования неспецифической реакции на повреждение у гепатоцитов под влиянием активированных КК согласуется с данными о способности выделяемых ими медиаторов вызывать гибель упомянутых клеток. Между тем, паранекроз по определению является обратимой стадией, предшествующей гибели поврежденных клеток [18, 22]. Отсюда вытекает, что все медиаторы КК, вызывающие гибель гепатоцитов, могут также инициировать неспецифическую реакцию гепатоцитов на повреждение, причем последняя не обязательно должна предшествовать гибели гепатоцитов.

*Механизмы формирования неспецифической реакции гепатоцитов на повреждение под действием клеток*

*Купфера.* Как уже отмечалось ранее, АФК и АФА, которые генерируются внутри клетки под влиянием индуцированных цитокинами стресс-сигналов, рассматриваются в качестве веществ, участвующих в повреждении гепатоцитов [16] или же повышающих устойчивость гепатоцитов за счет неизвестного механизма [6]. Можно предположить, что благодаря своей высокой реакционной способности эти метаболиты инициируют неспецифическую реакцию клеток на повреждение посредством нарушения функций клеточных органелл и, следовательно, в небольших концентрациях способны оказывать на гепатоциты протекторное действие.

В аспекте механизма активации неспецифической реакции гепатоцитов на повреждение под действием медиаторов КК большой интерес представляют данные о том, что ФНО- $\alpha$  обладает способностью формировать в плазматической мембране упомянутых клеток канал натриевой проницаемости. Это происходит в результате изменения трехмерной структуры ФНО- $\alpha$  при физиологических значениях кислотного диапазона рН [30]. Иницированное ФНО- $\alpha$  поступление ионов натрия внутрь гепатоцита, безусловно, является дополнительной нагрузкой на механизмы, поддерживающие его ионный и энергетический гомеостаз. В связи с этим можно предположить, что рассматриваемый механизм действия ФНО- $\alpha$  способствует активации неспецифической реакции клеток на повреждение путем снижения неспецифической устойчивости гепатоцита. Активация неспецифической реакции гепатоцитов на повреждение в рассматриваемом случае может происходить в кооперации с рецепторным механизмом того же медиатора и/или с другими медиаторами КК. Возможность активации неспецифической реакции клеток на повреждение по нерепторным механизмам позволяет полагать, что такие медиаторы КК, как протеолитические ферменты, АФК и АФА, тоже могут участвовать в реализации протекторной функции КК в результате повреждения плазматической мембраны гепатоцитов. Таким образом, можно полагать, что медиаторы КК нерепторного механизма действия выполняют функции по формированию неспецифической реакции гепатоцитов на повреждение, а также вызывают гибель этих клеток. Медиаторы, действующие при участии рецепторов, как известно, обладают также способностью регулировать различные физиологические функции гепатоцитов с привлечением механизмов клеточной сигнализации («сигналинга»).

Имеющиеся данные об особенностях активации неспецифической реакции клеток на повреждение после повреждающего воздействия на клетку по рецепторным и нерепторным механизмам [18, 21] позволяют полагать, что под влиянием медиаторов КК нерепторного действия — АФК, АФА и протеолитических ферментов [7] — в инициируемой ими неспецифической реакции на повреждение ингибирование метаболизма гепатоцитов будет более выражено, чем фаза его стимуляции. Сходным образом, по-видимому, влияет на формирование неспецифической реакции гепатоцитов на повреждение и тромбосан, несмотря на наличие у него рецепторного механизма действия на звездчатые клетки [31]. Известно, что при высвобождении из КК тромбосана, обладающего вазоконстрикторной функцией, происходит уменьшение просвета синусоидов [31]. Последнее также может приводить к снижению интенсивности метаболических процессов в гепатоцитах

и, следовательно, способствовать формированию в этих клетках фазы торможения метаболизма неспецифической реакции на повреждение. Что же касается медиаторов с рецепторными механизмами действия, то они, в соответствии с вышеупомянутыми представлениями [18, 21], будут вызывать развитие фазы стимуляции метаболизма этой физиологической реакции. Исключение, возможно, составляет ФНО- $\alpha$  — по причине формирования канала натриевой проницаемости при его участии в наружной мембране клетки.

Необходимо отметить, что описанные свойства неспецифической реакции клеток на повреждение удовлетворяют перечисленным выше требованиям к протекторному механизму, активируемому в гепатоцитах под действием медиаторов КК. Очевидно, что при относительно слабом повреждении гепатоцитов этими медиаторами следует ожидать активации упомянутой реакции. В результате будет наблюдаться протекторный эффект КК. Сильное повреждающее воздействие медиаторов КК после полного исчерпания адаптационного ресурса обеих фаз неспецифической реакции гепатоцитов на повреждение будет приводить к их гибели по механизму некроза, что и наблюдается в эксперименте [7]. Таким образом, предлагаемый подход позволяет объяснить не только протекторный эффект медиаторов КК, но и вызываемую ими гибель гепатоцитов, опираясь на обстоятельно документированную способность этих медиаторов вызывать повреждение гепатоцитов [1, 5, 7].

Неспецифический характер активации реакции клеток на повреждение позволяет объяснить активацию протекторного механизма у гепатоцитов на ее основе различными медиаторами КК, как в отдельности, так и их совокупностью, при участии рецепторных и нерцепторных механизмов. Защитный эффект неспецифической реакции клетки на повреждение также неспецифичен. Хорошо известно явление кросс-адаптации, когда разнообразные относительно слабые повреждающие воздействия позволяют адаптировать клетки к повреждающим воздействиям другой природы [24–26]. На базе этого может быть объяснено протекторное действие КК при повреждении гепатоцитов ацетоминофеном и этанолом [16].

#### Активация клетками Купфера тканеспецифического протекторного механизма в гепатоцитах

Как было показано выше, протекторное действие активированных КК может быть объяснено при условии, что повреждающее действие выделяемых ими медиаторов приводит к формированию у гепатоцитов неспецифической реакции на повреждение. Установлено, что под действием активированных эндотоксином КК в гепатоцитах формируется также и другой протекторный механизм. Так, было показано, что КК, активированные продигиозаном, вызывают накопление в печени продигиозан-зависимого комутона (ПЗК) — регулятора с молекулярной массой (Мг) 617 кДа, обладающего способностью тканеспецифически дезэнергизировать митохондрии гепатоцитов [32, 33]. Повреждающее действие на митохондрии из этого органа обусловлено его способностью стимулировать высвобождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из матрикса митохондрий по двум механизмам: посредством стимуляции медленного выхода ионов  $\text{Ca}^{2+}$

из матрикса этих органелл с последующим рециклингом ионов в митохондриях [34], а также путем «залпового» выброса этого иона при открытии МРТР (mitochondrial permeability transition pore), сопровождающегося падением мембранного потенциала [35].

Показано, что ПЗК обладает гепатопротекторной функцией, т.к. он вызывает уменьшение продолжительности гексеналового сна у мышей [36]. Кроме того, было установлено, что ПЗК у гепатоцитов в суспензии оказывает нормализующее действие на уровень восстановленных пиридиннуклеотидов (ПНН), измененный под действием вводимых в среду инкубации разнообразных по механизмам действия веществ. Нормализующее действие ПЗК на уровень ПНН наблюдалось в экспериментах с ингибитором дыхательной цепи митохондрий ротеиноном, ингибитором митохондриальной АТФазы олигомицином, детергентом дигитонином, разбавителем окислительного фосфорилирования FCCP, активатором протеинкиназы С ТРА, ингибитором АТФазы эндоплазматического ретикула ВНО, калиевым ионофором валиномицином, активатором аденилатциклазы фрискалином [37].

Было обнаружено, что ПЗК образуется в гепатоцитах путем ферментативного гидролиза из термостабильного(ых) предшественника(ов) в составе водорастворимой фракции клеточного ядра под действием комутон-продуцирующего фермента (КПФ), локализованного в цитозоле [38, 39]. Данный фермент был выделен и охарактеризован как белок с Мг 42 кДа [40]. Активность КПФ в печени полностью ингибировалась ЭДТА, а также ингибитором протеиназы эписбестатином. Напротив, двухвалентные катионы  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$  оказывали на нее стимулирующее действие [38]. Было показано, что введение животному продигиозана не влияет на содержание предшественника ПЗК в клеточном ядре. Активность КПФ в цитозоле появляется только после введения данного эндотоксина. Таким образом, установлено, что активация комутонной регуляции в гепатоцитах под влиянием КК обеспечивается посредством активации КПФ в цитозоле [38].

Было также показано, что ПЗК окисляется по ферментативному механизму [41] с выделением гидроперекиси [42]. Фермент, окисляющий ПЗК, комутондиоксигеназа был выделен и охарактеризован как белок с Мг 72 кДа, прочно связанный с мембранной структурой в митохондриальной фракции из печени крысы [43]. Активность комутондиоксигеназы блокировалась в присутствии ЭДТА, что указывало на наличие металла в ее активном центре [44]. Также доказано, что комутондиоксигеназа локализована в пероксисомах [39].

Можно полагать, что реализуемая с участием ПЗК регуляция митохондриальных процессов в печени активируется и реализуется в гепатоцитах, а не в КК. Об этом свидетельствует тот факт, что предшественники ПЗК, прокомутоны, выделяются из высокоочищенной ядерной фракции гомогената печени, состоящей из ядер гепатоцитов [45]. Было установлено также, что цитозоль содержит лишь небольшую фракцию активного КПФ. Оказалось, что основная активность этого фермента присутствует в связанной форме в митохондриальной фракции гомогената печени, т.е. имеет гепатоцитарное происхождение [39]. В митохондриальной фракции печени содержание митохондрий из гепатоцитов превышает 98% [46]. Что касается пероксисом, то эти органеллы также полностью локализованы в гепатоцитах [46].

С учетом перечисленных выше особенностей организации комутонной регуляции в печени можно заключить, что как метаболизм ПЗК, так и деэнергизирующее действие этого эффектора на митохондрии реализуются в гепатоцитах. Таким образом, введенный эндотоксин активирует КК, после чего выделяемые ими медиаторы инициируют в гепатоцитах продигозан-зависимую внутритканевую регуляцию митохондриальных процессов.

### Продигозан-зависимый комутон как эффектор тканевого стресса

Необходимо отметить, что комутонная регуляция митохондриальных процессов в печени может активироваться не только под влиянием эндотоксина, но также в результате перегрузок специализированных функций гепатоцитов в результате таких воздействий, как интрагастральные инфузии глюкозы, растительного масла или фенобарбитала [47], а также при повреждении клеток печени гепатотропным ядом — четыреххлористым углеродом [48]. Таким образом, этот регуляторный механизм активируется неспецифическим образом. На этом основании, а также с учетом наличия у ПЗК протекторных свойств, он был отнесен к стресс-реакциям. В то же время тканевая избирательность действия ПЗК на митохондрии гепатоцитов свидетельствовала о его принадлежности к внутритканевым регуляциям [36]. Ввиду того, что действие его эффектора на митохондрии гепатоцитов тканеспецифично, было сделано заключение о том, что упомянутая стресс-реакция является адаптационным механизмом тканевого уровня или тканевым стрессом [21, 37]. Отсюда можно заключить, что КК, представляющие в печени иммунную систему, в условиях бактериальной инвазии могут активировать механизм тканевого стресса гепатоцитов, участвующий в формировании протекторной реакции.

Следует отметить важную особенность механизма тканевого стресса, реализуемого ПЗК, которая заключается в его способности стимулировать как медленный выход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из матрикса, так и его выброс в наружное пространство через МРТР. Невысокая скорость выведения ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из матрикса митохондрий по механизму  $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ -обмена позволяет поддерживать низкую концентрацию ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле за счет перераспределения в межклеточное пространство или в эндоплазматический ретикулум с участием соответствующих  $\text{Ca}^{2+}$  АТФаз гепатоцитов [49]. При этом мембранный потенциал у митохондрий не снижается, что позволяет сохранять их способность к окислительному фосфорилированию [50].

Между тем, в случае активации МРТР под действием ПЗК способствует активации потенциально опасных для клетки  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых ферментов, таких как фосфолипазы, протеазы, эндонуклеазы и кальпины, ввиду резкого повышения концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле [51]. Кроме того, обнуление мембранного потенциала митохондрий не только вызывает прекращение энергопродукции в этих органеллах, но и приводит к стимуляции их АТФазной активности. Из вышеизложенного следует, что ПЗК может способствовать как защите клетки от повреждения, так и его усугублению. В последнем случае повреждение митохондрий может привести к активации в гепатоцитах неспецифической реакции на повреждение [20], что также будет способствовать повышению резистентности этих клеток.

Необходимо отметить, что активируемый эндотоксином механизм тканевого стресса в гепатоцитах так же, как и механизм на основе неспецифической реакции клеток на повреждение, удовлетворяет всем трем сформулированным выше требованиям к субклеточному протекторному механизму. Тот факт, что ПЗК обладает способностью усиливать выход  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий, свидетельствует о его повреждающем действии на гепатоциты [20]. Как уже было отмечено, формируемый при участии ПЗК механизм активируется неспецифически, под влиянием разнообразных воздействий. Между тем, в экспериментах с суспензией гепатоцитов было показано, что вызываемый ПЗК протекторный эффект также носит кросс-адаптационный неспецифический характер [36, 37].

Имеющиеся данные позволяют рассмотреть вопрос о функциональном совмещении двух рассмотренных механизмов протекторного действия КК на гепатоциты. Как известно, повреждающее действие активированных КК на гепатоциты носит паракринный характер [1]. Из этой особенности медиаторов КК можно заключить, что их действие ограничено гепатоцитами, локализованными в непосредственной близости от КК. Отсюда следует, что инициация неспецифической реакции на повреждение, а следовательно, и их протекторный эффект, возможны только в небольшой популяции упомянутых гепатоцитов и не распространяются на основную клеточную массу паренхимы печени. Можно также сделать вывод о том, что ПЗК накапливается в упомянутой выше поврежденной популяции гепатоцитов. Ввиду того, что ПЗК обладает способностью проникать сквозь плазматическую мембрану гепатоцитов [36, 37], он будет диффундировать по градиенту концентрации из поврежденных медиаторами КК гепатоцитов в неповрежденные и формировать в последних адаптационный ответ. Таким образом, функция ПЗК, по-видимому, заключается в генерализации протекторного действия из популяции гепатоцитов, находящихся в непосредственной близости от активированных эндотоксином КК, по всему объему паренхимы печени.

### Заключение

В условиях бактериальной инвазии вызываемый под действием КК протекторный эффект в отношении гепатоцитов может быть объяснен функционированием в них по крайней мере двух адаптационных механизмов. Оба этих механизма формируются в результате повреждающего действия на гепатоциты медиаторов, выделяемых активированными КК в синусоидальное пространство. Один из них может образовываться в гепатоцитах путем инициации неспецифической реакции на повреждение, являющейся одним из основных механизмов клеточного стресса [21], второй — посредством накопления ПЗК, эффектора тканевого стресса.

Следует отметить, что изложенные в настоящей статье представления о механизмах протекторного действия КК на гепатоциты не противоречат высказанным ранее гипотезам [6, 7, 16]. Как уже упоминалось, АФА и АФК, образующиеся в результате стресс-сигналинга внутри гепатоцитов, могут участвовать в инициации у них неспецифической реакции на повреждение. Между тем, ПЗК мог бы выполнять функцию активируемого медиаторами КК гипотетического «сигнала выживания».

## REFERENCES

1. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2001; 161: III–XIII.
2. Bellezzo J.M., Britton R.S., Bacon B.R., Fox E.S. LPS-mediated NF-kappa beta activation in rat Kupffer cells can be induced independently of CD14. *Am. J. Physiol.* 1996; 270 (6 Pt. 1): 956–961.
3. Yao H.-W., Li J., Chen J.-Q., Xu S.-Y. Leflunomide attenuates hepatocyte injury by inhibiting Kupffer cells. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10 (11): 1608–1611.
4. Meltzer M.S. Macrophage activation for tumor cytotoxicity: characterization of priming and trigger signals during lymphokine activation. *J. Immunol.* 1981; 127 (1): 179–183.
5. Johnson W.J., Marino P.A., Schreiber R.D., Adams D.O. Sequential activation of murine mononuclear phagocytes for tumor cytotoxicity: differential expression of markers by macrophages in the several stages of development. *J. Immunol.* 1983; 131 (2): 1038–1043.
6. Hoek J. B., Pastorino J.G. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol.* 2002; 27 (1): 63–68.
7. Roberts R.A., Ganey P. E., Ju C., Kamendulis, L. M. et al. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. *Toxicol. Sci.* 2007; 96 (1): 2–15.
8. Kresse M., Latta M., Kunstle G. et al. Kupffer cell-expressed membrane-bound TNF mediates melphalan hepatotoxicity via activation of both TNF receptors. *J. Immunol.* 2005; 175 (6): 4076–4083.
9. 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.
10. Andres D., Sanchez-Reus L., Bautista M. et al. Depletion of Kupffer cell function by gadolinium chloride attenuates thioacetamide-induced hepatotoxicity. Expression of metallothionein and HSP70. *Biochem. Pharmacol.* 2003; 66 (6): 917–926.
11. Tejima K., Arai M., Ikeda H. et al. Ischemic preconditioning protects hepatocytes via reactive oxygen species derived from Kupffer cells in rats. *Gastroenterology.* 2004; 127 (5):1488–1496.
12. Tapia G., Santibanez C., Farias J. Kupffer-cell activity is essential for thyroid hormone rat liver preconditioning. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 323 (2): 292–297.
13. Prins H.A., Holtz R., Boelens P.G., Diks J. et al. The role of Kupffer cells after major liver surgery. *Clin. Nutr.* 2003; 22 (1): 53.
14. Prins H. A., Meijer C., Boelens P. G., Diks, J. et al. Kupffer cell-depleted rats have a diminished acute-phase response following major liver resection. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2004; 21 (6): 561–565.
15. Han D., Ybanez M.D., Ahmadi S., Yeh K. Redox regulation of tumor necrosis factor signaling. *Antioxid. Redox. Signal.* 2009; 11 (9): 2245–2263.
16. Ju C., Reilly T. P., Bourdi M. et al. Protective role of Kupffer cells in acetaminophen-induced hepatic injury in mice. *Chem. Res. Toxicol.* 2002; 15 (12): 1504–1513.
17. Winwood P.J., Arthur M.J. Kupffer cells: their activation and role in animal models of liver injury and human liver disease. *Seminars in Liver Disease.* 1993; 13 (1): 50–59.
18. Alexanderov V.Ia. Reaktivnost' cletok i belqi. *L.: Nauca.* 1985. 318.
19. E'ldus L.KH. Nespetcifichesqia reaqcia cletok i radiochuvstvitel'nost'. *M.: Atomizdat.* 1977. 156.
20. Kalendo G.S. O vozmozhnosti adaptatsionnogo sindroma — stressa na cletochnom urovne i ego roli v reaqcii cletqi na obluchenie. *Usp. sovr. biol.* 1972; 73 (1): 59–80.
21. Elbakidze G.M., Elbakidze A.G. Principles of Tissue Growth Intratissue Regulation. *Collierville: Inst. Publ.* 2009. 163.
22. E'lbaqidze G.M., E'lbaqidze A.G. Mehanizmy' gipermetabolicheskikh sostoianii'. *Vestnic RAMN.* 2011; 7: 50–54.
23. Brown A.D., Mozhenog T.P. Nespetcifichesqii' adaptatsionny'i sindrom cletochnoi' sistemy'. *L.: Nauca.* 1987. 230.
24. Kaina B. Cross-resistance studies with V79 Chinese hamster cells adapted to the mutagenic or clastogenic effect of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Mutat. Res.* 1983; 111: 341–352.
25. Vijayalaxmi L., Burkart W. Resistance and cross-resistance to chromosome damage in human blood lymphocytes adapted to bleomycin. *Mutat. Res.* 1989; 211: 1–5.
26. Vijayalaxmi L, Leal B.Z., Deahl T.S. and Meltz M.L. Variability in adaptive response to low dose radiation in human blood lymphocytes: consistent results from chromosome aberrations and micronuclei. *Mutat. Res.* 1995; 348: 45–50.
27. New K.J., Eaton S., Elliott K.R.F., Spitz L. et al. Effect of lipopolysaccharide and cytokines on oxidative metabolism in neonatal rat hepatocytes. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36: 338–340.
28. 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 Pt. 1): 1252–1258.
29. Schemmer P., Enomoto N., Bradford B.U., Bunzendahl H. et al. Activated Kupffer cells cause a hypermetabolic state after gentle in situ manipulation of liver in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointestinal.* 2001; 280. (6): 1076–1082.
30. Smith R.A., Baglioni C., The active form of TNF is a trimer. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 6951–6954.
31. 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.
32. E'lbaqidze G.M., Chelidze M.A., E'lbaqidze I.M. Tqan-espeticificheskia regulatcia transporta ionov qal'tcia termostabil'ny'm qomutonom iz pecheni qry'sy'. *Doclady' AN.* 1990; 313 (2): 474–478.
33. E'lbaqidze G.M., E'lbaqidze A.G. Kuliqova L.A. Issledovanie uchastiia cletok Coopfera v iniciatcii protcessa prodigiozan-zavisimogo naqopleniia qomutona v pecheni qry'sy'. *Docl. AN.* 2006; 407 (1): 119–123.
34. E'lbaqidze G.M., E'lbaqidze A.G., Medentcev G.A. Issledovanie vliianiia prodigiozan-zavisimogo qomutona na medlenny'i vy'hod ionov qal'tcia iz matriqsa mitohondrii' razlichnoi' tqanevoi' i vidovoi' prinadlezhnosti. *Docl. AN.* 2011; 437 (6): v pechati.
35. E'lbaqidze G.M., Foi'gel' A.G., Maevsqii' E.I., Bohua B.T. i dr. Issledovanie tqanespetcifichesqoi' Sa2+-zavisimoi' regulatcii mitohondrial'ny'kh protcessov termostabil'ny'm qomutonom iz pecheni qry'sy'. *Docl. AN.* 1992; 324 (1): 214–219.
36. 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. 135–136.
37. Elbakidze G.M. Comuton — the effector of liver tissue stress. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 1994; 72 (1): 610–612.
38. E'lbaqidze G.M., Medentcev A.G. Issledovanie uslovii' aqumulatcii in vitro termostabil'nogo qomutona iz pecheni qry'sy'. *Docl. AN.* 2002; 387 (4): 553–556.
39. E'lbaqidze G.M., Medentcev A.G., E'lbaqidze A.G., Shary'shev A.A. Issledovanie vnutricletochnoi' organizatcii qomutonnoi' regulatcii mitohondrial'ny'kh protcessov v pecheni qry'sy'. *Docl. AN.* 2006; 408 (5): 704–707.
40. Morgunov I.G., E'lbaqidze G.M., Medentcev A.G. Vy'delenie i ochistqa qomuton-productiruiushchego fermenta iz pecheni qry'sy'. *Docl. AN.* 2003; 389 (2): 67–70.
41. E'lbaqidze G.M., Chelidze M.A., E'lbaqidze I.M., Foi'gel' A.G. i dr. Ingibitorny'i analiz tqanespetcifichesqogo dei'stviia vy'soqoochishchennogo termostabil'nogo qomutona iz pecheni qry'sy' na dy'hanie mitohondrii'. *Docl. AN SSSR.* 1991; 320 (1): 227–231.
42. E'lbaqidze G.M., Chelidze M.A., Medentcev A.G., Bohua B.T. i dr. Generirovanie gidropereqisi v protcesse fermentativnogo oqisleniia termostabil'nogo qomutona iz pecheni qry'sy'. *Docl. AN.* 1994; 336 (1): 120–123.

43. Brovqo F.A., E'lbaqidze G.M., Bohua B.T. Frakcionirovanie qomutondioqsigenazy' iz pecheni qry'sy'. *Docl. AN.* 1994; 338 (3): 401–403.44. Elbakidze G.M., Chelidze M.A., Bokhua B.T. Enzymatic oxidation of the thermostable comuton from rat liver in liver mitochondria. *22-nd FEBS Meeting, Abstract book, Stockholm.* 1993. 185.
44. Tcitologiya fermentov / Pod red. D.B. Rudina. M.: Mir. 1971. 397.
45. Wisse E., Knook D. The investigation of sinusoidal cells: a new approach to the study of liver function. *Progress in liver diseases / H. Popper (ed.). N.-Y.: Raven Press.* 1979: 151–176.
46. E'lbaqidze G.M., E'lbaqidze I.M. Aqtivatciia vnutritqanevogo qontrolia e'nergeticheskogo metabolizma v pecheni pri pov'shenii nagruzki na spetsial'ny'e funqticii i ee povrezhdenie gepatotoqsinom.. *Docl. AN SSSR.* 1986; 291 (3): 719–723.
47. E'lbaqidze G.M., Chelidze M.A., E'lbaqidze I.M. Vliianie odnoqratnogo vvedeniia fenobarbitala i chety'rekhhloristogo ugleroda na aqtivnost' qomutona v pecheni qry'sy'. *Izv. AN SSSR. Ser. biol.* 1989; 5: 666–673.
48. Saris N.-E.L., Carafoli E. A historical review of cellular calcium handling, with emphasis on mitochondria. *Biochem. (Moscow).* 2005; 70 (2): 187–194.
49. Bernardi P., Azzone G.F. A membrane potential-modulated pathway for Ca<sup>2+</sup> efflux in rat liver mitochondria. *FEBS Lett.* 1982: 139: 13–16.
50. Bernardi P., Scorrano L., Colonna R., Petronilli V. et al. Mitochondria and cell death. Mechanistic aspects and methodological issues. *Eur. J. Biochem.* 1999; 264 (3): 687–701.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

*Элбакидзе Георгий Михайлович*, доктор биологических наук, академик РАЕН, директор Медико-биологического центра Ассоциации содействия международному центру научной культуры — Всемирная лаборатория

**Адрес:** 125057, Москва, Ленинградский пр-т, д. 71

**Тел.:** (967) 130-96-01

**E-mail:** gmelbakidze@hotmail.com