

## Макрофаги печени как ключевые регуляторы тканевого гомеостаза в органе

Ксения Викторовна Соколова✉, Ирина Георгиевна Данилова

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия  
✉ [xenia.socolova@gmail.com](mailto:xenia.socolova@gmail.com)

### Аннотация

**Введение.** В работе обосновывается представление о макрофагах как о ключевых регуляторах тканевого гомеостаза в печени, действующих посредством врождённых и адаптивных иммунных реакций, инициируемых экзогенными и/или эндогенными сигналами о повреждении или клеточном стрессе. С одной стороны, сигналы из окружающей среды определяют поляризацию и продукцию макрофагов, а с другой, сами макрофаги воздействуют на тканевое микроокружение и функции отдельных клеток и ткани в целом. **Цель работы.** На основании анализа современных данных показать, что пластичность и гетерогенность макрофагов определяет их функциональную активность как регуляторов гомеостаза в печени в норме и при повреждении. **Материалы и методы.** Поиск литературы, посвящённой изучению и анализу роли макрофагов в поддержании тканевого гомеостаза в печени, проводился в базе данных биомедицинских исследований Pubmed по ключевым словам «макрофаги печени», «клетки Купфера», «поляризация макрофагов», «тканевой гомеостаз», «регенерация печени» и их сочетаниям, с глубиной поиска 10 лет. Для написания обзора было отобрано 67 статей, соответствующих вышеуказанным критериям. В случае, если материалы аналогичного содержания присутствовали в нескольких публикациях, то предпочтение отдавалось наиболее свежему источнику. Большая часть отобранных для написания обзора статей (40 из 67) опубликована в 2017-2023 годах. **Результаты и обсуждение.** В статье отражены структурно-функциональные характеристики различных популяций макрофагов печени, отличающиеся по фенотипу и происхождению и функциям, что определяет их роль в гомеостазе. **Заключение.** Макрофаги являются ключевыми регуляторами гомеостаза в печени за счёт их способности воспринимать множество эндогенных и экзогенных сигналов в тканях и быстро реагировать на них в направлении стабилизации тканевого микроокружения.

**Ключевые слова:** макрофаги печени, клетки Купфера, поляризация макрофагов, тканевой гомеостаз, регенерация печени

**Для цитирования:** Соколова К. В., Данилова И. Г. Макрофаги печени как ключевые регуляторы тканевого гомеостаза в органе. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):85–93. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-85-93>

## Liver macrophages as the key regulators of tissue homeostasis in organ

Ksenia V. Sokolova✉, Irina G. Danilova

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch Russian Academy of Science, Ekaterinburg, Russia  
✉ xenia.sokolova@gmail.com

### Abstract

**Introduction.** View about hepatic macrophages as key regulators of tissue homeostasis, acting via innate and adaptive immune reactions, stimulated by exogenous and/or endogenous alarm signals of tissue injury or cell stress is substantiated in the review. From one hand, environmental signals determine macrophage polarization and production, but, on the other hand, macrophages affect tissue microenvironment and cells and tissue function at whole. The review **was aimed** to provide recent evidence of macrophage role in maintenance of tissue homeostasis in liver. **Materials and Methods.** Review is based on the 67 scientific articles, devoted to the study and analysis of macrophage role in the maintenance of tissue homeostasis in liver, found in PubMed database. Most of the analyzed articles (40 from 67) were published in 2017-2023. **Results and Discussion.** Information of origin and morpho-functional heterogeneity of hepatic macrophages was summarized in the review. **Conclusion.** The information presented in the review allow to conclude that macrophages are key regulators of homeostasis in the liver due to their ability to perceive many endogenous and exogenous signals in tissues and quickly respond to them in the direction of stabilizing the tissue microenvironment.

**Keywords:** hepatic macrophages, Kupffer cells, macrophage polarization, tissue homeostasis, liver regeneration

**For citation:** Sokolova KV, Danilova IG. Liver macrophages as the key regulators of tissue homeostasis in organ. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):85–93. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-85-93>

### ВВЕДЕНИЕ

Макрофаги печени являются гетерогенной популяцией иммунных клеток, способных быстро реагировать на повреждение тканей и необходимых для поддержания гомеостаза, регуляции процессов воспаления и регенерации печени. Клетки Купфера составляют наиболее многочисленную группу макрофагов печени. Эти клетки являются стационарными макрофагами, и отличаются от макрофагов других тканей по происхождению, поскольку образуются в ранний эмбриональный период из эритромиелоидных клеток желточного мешка. Фенотипический и геномный анализы показывают, что КС не являются гомогенной популяцией, а их фенотип и функция формируются под влиянием микроокружения [1]. Вклад КС в поддержание тканевого гомеостаза печени определяется их вовлечённостью в процессы метаболизма, удаления бактерий и клеточного мусора и поддержания иммунологической толерантности [2]. При повреждении печени КС выделяют хемокины, рекрутирующие циркулирующие моноциты. Происходящие из моноцитов макрофаги (monocytes-derived macrophages. MoMFs) составляют от 5 % до 30 % от числа всех печёночных макрофагов [3, 4]. И КС, и MoMFs могут способствовать как развитию воспаления, так и его разрешению [5, 2]. Классически активированные тканевые макрофаги секретируют флоготенные факторы: оксид азота (NO),

провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, хемокины, эйкозаноиды и факторы коагуляции [6], а также могут способствовать разрушению тканей за счёт протеолитической активности металлопротеиназ [7]. С другой стороны, макрофаги координируют процессы репарации и регенерации [8], в том числе и через влияние на стволовые клетки [9]. Изучение субпопуляций печёночных макрофагов и их пластичности позволяет понять их функции при разных заболеваниях печени [2].

Признание макрофагов клетками, адаптированными к конкретной тканевой среде и активно участвующими в гомеостатических процессах открывает возможность для разработки макрофаг-ориентированных подходов к терапии патологических процессов, направленных на поддержание функции органов.

Цель работы. На основании анализа современных данных показать, что пластичность и гетерогенность макрофагов определяет их функциональную активность как регуляторов гомеостаза в печени в норме и при повреждении.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск материалов для написания обзора осуществлялся в базе данных биомедицинских исследований Pubmed по ключевым словам “макрофаги печени”, “клетки Купфера”, “поляризация макрофагов”, “тканевой гомеостаз”, “регенерация печени” и их сочетаниям, с глубиной поиска 10 лет. Кри-

терием включения статей в исследование было наличие в них новых экспериментальных данных, которые можно применить для проверки сформулированной гипотезы о значимости регулирующих роли макрофагов печени в поддержании тканевого гомеостаза, либо систематизации и критического анализа, подразумевающих комплексное исследование макрофагов печени. В случае, если материалы аналогичного содержания присутствовали в нескольких публикациях, то предпочтение отдавалось наиболее свежему источнику. Для написания обзора было отобрано 67 статей, соответствующих вышеуказанным критериям, большая часть которых (40 из 67) опубликована в 2017-2023 годах. Статьи, опубликованные ранее 2017 года, включались в обзор в том случае, если содержали сведения, отсутствующие в более современных источниках.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Макрофаги печени: происхождение и фенотипические особенности**

В настоящее время общепризнано, что макрофаги печени гетерогенны и имеют разное происхождение [10], следствием чего является клеточная неоднородность, выражающаяся в большом разнообразии транскрипционных профилей, маркеров клеточной поверхности и высвобождаемых цитокинов [11]. У млекопитающих КС образуются из клеток-предшественниц в желточном мешке в эмбриональный период. Эритро-миелоидные предшественники генерируют так называемые премакрофаги, колонизирующие весь эмбрион на ранней стадии развития. Премакрофаги мигрируют в печень плода через пупочную и левую желточную вены. На 17-ый день эмбрионального развития F4/80+ клетки в печёночных синусоидах проявляют пероксидазную активность в ядерной оболочке и шероховатой ЭПР, также как и КС взрослых мышей [12]. У премакрофагов экспрессия регуляторов транскрипции, контролирующей дифференциацию макрофагов в тканерезидентные, является тканеспецифичной. В частности, развитие КС определяется фактором Id3 (транскрипционный фактор ингибирования связывания ДНК 3), инактивация которого приводит к недостаточности КС во взрослом организме [13].

При остром повреждении печени или в ситуации хронического воспаления количество КС уменьшается, в основном за счёт апоптотической гибели, при этом популяция КС восстанавливается за счёт макрофагов моноцитарного происхождения (MoMFs) [14,15].

Рекрутируемые в печень моноциты, которые впоследствии дифференцируются в макрофаги, могут происходить как из костного мозга и селезенки, так и из пула перитонеальных макрофагов [10,16,17,18]. Собственно селезеночные макрофаги способны секретировать ряд хемокинов, основным из которых является CCL2 (C-C motif

ligand 2), способствующих хемотаксису макрофагов и их поляризации в сторону M1, что, как полагают, способствует развитию фиброза [19]. Однако до сих пор не установлено, отличаются ли фенотипически и функционально мигрирующие в печень моноциты селезенки от моноцитов, происходящих из костного мозга.

Перитонеальные макрофаги проникают в паренхиму печени за счёт разрушения или повреждения мезотелиального слоя капсулы [17], основной их функцией является уничтожение бактерий, поступающих из перитонеальной полости. Так называемые капсульные макрофаги фенотипически отличаются от прочих макрофагов печени, экспрессируют F4/80, CD11c, CX3CR1 и CD207 у мышей [3]. Капсулярные макрофаги способны выделять группу хемокинов, привлекающие нейтрофилов в очаг повреждения фиброзной оболочки печени [18], однако их функции нуждаются в дополнительном прояснении [3].

Резидентные и рекрутированные макрофаги можно дифференцировать на основе экспрессируемых маркеров клеточной поверхности. У мышей КС являются CD11b<sup>low</sup>, F4/80<sup>high</sup> and Clec4F<sup>+</sup>, а MoMFs – CD11b<sup>+</sup>, F4/80<sup>intermediate (int)</sup>, Ly6C<sup>+</sup> and CSF1R<sup>+</sup> [5]. Маркер CD68<sup>+</sup> используют для идентификации клеток Купфера [2].

### Клетки Купфера

Печень является самым большим внутренним органом, её клетки структурно и функционально гетерогенны. Около 60 % клеток печени приходится на долю паренхиматозных клеток (гепатоцитов), ещё 30-35 % приходится на непаренхиматозные клетки, к которым относятся клетки Купфера, звёздчатые клетки и синусоидальные эндотелиальные клетки [20]. На долю КС приходится до 15 % от всех непаренхиматозных клеток печени млекопитающих, что делает КС самой многочисленной группой в системе фагоцитирующих мононуклеаров организма [21]. Продолжительность жизни КС оценивается в 12,4 суток, однако у людей, перенесших трансплантацию, донорские макрофаги обнаруживаются в течение 1 года после операции [22,23]. КС располагаются в синусоидах печени неравномерно, по локализации можно выделить 2 субпопуляции. Наиболее крупные КС локализованы перипортально и обладают повышенной способностью к фагоцитозу и лизису, а также отличаются высокой продукцией медиаторов, секретирова провоспалительные цитокины TNF-α и IL-1 и простагландин E2 (PGE2) [21]. Перипортальная локализация позволяет КС эффективно захватывать патогены из воротной вены печени и артериальной крови. Кроме того, КС фагоцитируют антигены, поступающие с кровотоком от желудочно-кишечного тракта и предотвращают нежелательные иммунные реакции на них, тем самым реализуя толерогенную функцию печени, [24]. Таким образом, в нормальных условиях КС фагоци-

тируют и нейтрализуют чужеродные антигены из пищи и продукты апоптической гибели собственных клеток организма, поддерживая таким образом гомеостаз ткани печени и организма в целом [25]. При патологии КСs изменяют фенотип с толерогенного на классически активированный.

Макрофаги в промежуточной и центрлобулярной областях значительно мельче, они генерируют супероксид-анион и ряд других активных форм кислорода [12]. Все КСs, независимо от их локализации, экспрессируют панмакрофагальный маркер f4/80 и CD68 [2]. Крупные перипортальные КСs можно идентифицировать по экспрессии CD163 и наличию рецепторов-мусорщиков [21].

На мембране КСs экспрессируется большое количество рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors, PRR), такие как toll-like рецепторы (TLR), рецепторы-мусорщики (scavenger receptors, SR), NOD-like рецепторы (NLR) [26,27,28], что обеспечивает макрофагам возможность элиминировать апоптотические и некротические клетки, иммунные комплексы и многочисленные патогены. КСs экспрессируют гены, ассоциированные с метаболизмом железа и липидов [29], они регулируют липидный метаболизм в печени при высокожировой диете и воспалении [30].

Секвенирование РНК позволило выявить две популяции резидентных CD68+ макрофагов, которые предположительно подразделяются на провоспалительные (CD68+MARCO- (Macrophage Receptor with Collagenous structure) и иммунорегуляторные противовоспалительные (CD68+MARCO+) фенотипы [31].

Миграционная способность клеток Купфера известна уже несколько десятков лет [32]. Считается, что локализация более крупных клеток Купфера способствует ограничению кровотока в синусои-

дах, а их миграция усиливает взаимодействие клеток крови и эндотелиальных клеток синусоидов и непаренхиматозных печеночных клеток [33].

**Макрофаги печени моноцитарного происхождения**

Циркулирующие моноциты проникают в печень в основном в условиях метаболического или токсического повреждения органа. Рекрутирование моноцитов происходит вследствие активации молекул адгезии на синусоидальном эндотелии печени и секреции хемокинов и других биоактивных молекул [34].

В крови мышей принято выделять две основные группы моноцитов – CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>hi</sup> и CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>low</sup>. При повреждении печени, сопровождающемся выраженной воспалительной реакцией, моноциты фенотипа CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>hi</sup> могут поступать в печень [35]. При поступлении в печень MoMFs дифференцируются в клетки с разными фенотипами с дискретными функциями в зависимости от сигналов микросреды. Большой разброс в количественной оценке субпопуляций макрофагов костного мозга в печени связан с выбором маркеров, используемых для их идентификации [17]. Профили маркеров поверхностной экспрессии макрофагов печени моноцитарного происхождения у мышей включают CD11b<sup>+</sup>, F4/80<sup>+</sup>, Ly6C<sup>+</sup>, CSF1R<sup>+</sup> (рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора 1), у крыс ED-1, ED-9, OX-42 (CD11b) [36,37]. У человека макрофаги моноцитарного происхождения обычно идентифицируются как CD14<sup>+</sup>CCR2<sup>+</sup> (СС-хемокиновый рецептор 2) клетки [2]. Экспрессия поверхностных гликопротеинов Ly6C у мышей и CD14/CD16 у человека определяет провоспалительные фенотипы Ly6C<sup>hi</sup> и CD14<sup>hi</sup>CD16<sup>low</sup> и противовоспалительные Ly6C<sup>low</sup> и CD14<sup>low</sup>CD16<sup>hi</sup> [38]. Данные по экспрессии поверхностных маркеров печёночных макрофагов обобщены в табл. 1.

Таблица 1

Экспрессия поверхностных маркеров макрофагов печени [38]

Вид млекопитающего	Клетки Купфера (стационарные макрофаги)	Макрофаги моноцитарного происхождения
Мышь	CD11b <sup>low</sup> , F4/80 <sup>hi</sup> , Clec4F <sup>+</sup> , CD68 <sup>+</sup> , CX3CR1 <sup>-</sup>	CD11b <sup>+</sup> , F4/80 <sup>+</sup> , Ly6C <sup>+</sup> , CSF1R <sup>+</sup>
Крыса	CD68/ED1, CD163/ED2	ED-1, ED-9, OX-42 (CD11b)
Человек	CD68 <sup>+</sup>	CD14 <sup>+</sup> , CCR2 <sup>+</sup>

Исследования на мышцах показали, что моноциты мигрируют и накапливаются в зоне повреждения в зависимости от степени взаимодействия с CCL2/CCR2 или CCL1/CCR8 [33, 39, 40]. При остром поражении печени N-ацетил-п-аминофенолом у мышей моноциты Ly6C<sup>hi</sup> увеличивают экспрессию Navc2, рецептора Tlr2, лектинов С-типа (Clec4d, Clec4e и Clec5a), CD209a и CD93 [41]. В мышечных моделях термического повреждения моноциты CCR2<sup>+</sup>Ly6C<sup>hi</sup> образуют кольца, определяющие степень повреждения, и впоследствии созревают в моноциты Ly6C<sup>low</sup>, которые способствуют разрешению повреждения и фиброза [42]. Эти «восстано-

вительные» макрофаги проявляют повышенную экспрессию генов, способствующих восстановлению тканей, включая матриксные металлопротеиназы и факторы роста.

**Перитонеальные и селезеночные макрофаги**

Перитонеальные макрофаги (ПМ) являются отдельной популяцией макрофагов, которая рекрутируется через висцеральный эндотелий при повреждении печени при травме, инфекции и карциноме и способствуют её регенерации. ПМ, находящиеся в брюшной полости, обладают способностью к самообновлению [10]. Существует два подмножества ПМ – большие перитонеальные

макрофаги (large peritoneal macrophages, LPM) и малые перитонеальные макрофаги (SPM). LPM составляют до 90 % от общего количества ПМ, они экспрессируют маркеры F4/80<sup>hi</sup> и CD11b<sup>hi</sup>. Уникальность этих макрофагов заключается в экспрессии ими GATA-связывающего белка 6 (GATA6), который обеспечивает адгезию LPM и позволяет макрофагам быстро мигрировать в поврежденный участок печени. Предполагают, что рекрутирование макрофагов из брюшной полости не зависит от b1- и b2-интегринов и Gai-белок-связанных хемокиновых рецепторов, которые опосредуют экстравазацию лейкоцитов из кровотока. Известно, что гиалуроновая кислота и АТФ определяют скорость миграции [43]. SPM являются второстепенными подмножеством F4/80<sup>low</sup>CD11<sup>low</sup>, происходят из миелоидных предшественников костного мозга и появляются преимущественно во время инфекции. Было показано, что при неинфекционном повреждении печени большая часть ПМ мигрирует вглубь печени от мезоэпителиального слоя в основном в первые 24 часа, при этом через 48 часов после введения CCL4 большинство клеток проникает вглубь органа не менее чем на 500 мкм [44]. Истощение ПМ или дефицит GATA6 у мышей препятствует раннему притоку макрофагов F4/80<sup>+</sup> и регенерации печени.

Селезеночные моноциты могут также мигрировать в печень во время травмы печени или печеночной недостаточности различного генеза. Считается, что селезенка представляет собой депо моноцитов, которые могут использоваться для регуляции иммунного ответа при повреждении печени. Было обнаружено, что селезеночные макрофаги способствуют активации клеток Купфера в моделях фиброза, что, в свою очередь, способствует привлечению моноцитов и установлению воспалительного фенотипа печеночных макрофагов. На основании этого можно предположить, что селезеночные макрофаги могут косвенно влиять на воспаление печени путем высвобождения сигнальных медиаторов в воротную вену. Макрофаги селезенки способны также поддерживать доминантный фенотип печеночных макрофагов посредством секреции CCL2 и липокалина 2.

#### **Функциональные типы макрофагов печени и особенности их цитокиновой продукции**

Отличительной особенностью макрофагов печени, определяющей их функциональную специфику, является то, что они могут происходить из разных источников. В нормальных физиологических условиях резидентные макрофаги печени, вне зависимости от источника происхождения, обладают противовоспалительным M2 фенотипом и основная их функция заключается в поддержании гомеостаза и предотвращении нежелательных иммунных реакций в ответ на поступление аутоантигенов, к числу которых относятся нуклеиновые кислоты, фрагменты ядер, клеточный де-

брис, апоптотические клетки [45]. Липосахариды (LPS), которые могут образовываться, в частности, вследствие нарушения микробиома кишечника, всасываясь в кровоток, вызывают толерантность в клетках Купфера [46]. Нет единого мнения, носит ли возникающая толерантность к LPS локальный или системный характер, поскольку не выявлено изменения экспрессии основных генов толерантности к LPS – *Socs1*, *Socs3*, *Irak1*, *NF-kBp5*. Однако, в клетках Купфера выявлено снижение уровня экспрессии сигнально-родственных генов MAPK *Erk2* и *p38* по отношению к таковому в макрофагах моноцитарного происхождения. Снижение толерантности к LPS может быть связано со снижением выработки белков ERK2 и P38, которые регулируют продукцию и секрецию макрофагами ряда провоспалительных цитокинов [47]. Недавно обнаружена гетерогенность самих клеток Купфера, которые, подобно прочим макрофагам, можно условно разделить на две популяции – провоспалительные и иммунорегуляторные. Поляризацию резидентных макрофагов можно установить по степени экспрессии маркера MARCO [31].

Вызванное повреждением изменение микроокружения ткани печени, сопровождающееся изменением состава растворимых медиаторов, высвобождаемых активированными/стрессовыми и поврежденными клетками, оказывает влияние на фенотип как резидентных макрофагов, так и макрофагов моноцитарного происхождения, что в дальнейшем определяет их участие в развитии патологического процесса или восстановлении функций печени [41,48]. Классически активированные макрофаги M1 (индуцируемые IFN- $\gamma$ , LPS или белком группы высокой подвижности-1 (HMGB1)) обладают провоспалительным, микробицидным, антипролиферативным и цитотоксическим действием. Макрофаги M1 типа секретируют провоспалительные цитокины, к числу которых относится TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23. Связывание цитокина TNF- $\alpha$  со своим рецептором на мембране гепатоцита инициирует окислительный стресс, апоптоз и синтез белков внеклеточного матрикса [49]. Рекрутирование моноцитов в печень и их дальнейшее преобразование в макрофаги обусловлено повреждением печени, поэтому инфильтрирующие печень макрофаги имеют провоспалительный фенотип. По мере разрешения воспаления под воздействием микроокружения макрофаги приобретают противовоспалительные гепатопротекторные свойства, что свидетельствует о высокой пластичности макрофагов [19].

Макрофаги костномозгового происхождения экспрессируют маркер CD86 и относятся к M1, а эмбриональные макрофаги экспрессируют маркеры CD163 и CD206B и являются преимущественно M2 [50]. Ряд авторов отмечает, что дихотомическая классификация M1/M2 не отражает сложную биологию подмножеств макрофагов, поскольку

каждая из этих групп гетерогенна, а некоторые макрофаги демонстрируют промежуточное состояние [51]. Показано, что для популяции зрелых макрофагов характерен континуум фенотипов даже в отсутствие индукторов [52]. Полярные состояния активации макрофагов M1 и M2 различаются не только специфическими маркерами, но и, что наиболее важно, их ролью в иммунном ответе и репарации тканей [48]. Принято считать, что присутствие M2 макрофагов в зоне повреждения снижает воспаление, активирует процессы репарации, ремоделирования и регенерации ткани. Считается, что данный характер воздействия обеспечивается выработкой биологически активных веществ, цитокинов IL-10, IL-4, IL-13, факторов роста TGF- $\beta$ , VEGF- $\alpha$ , активацией матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9). Синтез макрофагами противовоспалительных медиаторов IL-10 и VEGF- $\alpha$  стимулирует ангиогенез и улучшает репаративные свойства тканей. Противовоспалительные макрофаги проявляют высокую фагоцитарную способность и продуцируют высокий уровень аргиназы 1 и IL-10, стимулирующего ремоделирование поврежденных тканей [53].

Сдвиг баланса функциональных классов макрофагов по шкале M1/M2 зависит от многих факторов, в том числе от тканевого микроокружения. В ткани всегда присутствуют макрофаги «нулевого» фенотипа, т.е. находящиеся в неактивированном состоянии [37,54]. Сдвиг M1/M2 *in vivo* может быть индуцирован паракринно, например, блокировкой IL-6, способствующего поляризации M1 [55], или введением IL-4 [56] или IL-10, способствующих поляризации M2a и M2c соответственно [57].

В настоящее время принято считать, что изменяющееся тканевое микроокружение способствует образованию непрерывного ряда переходных форм макрофагов, между которыми нет чётких границ. Фенотипы M1 и M2 в настоящее время рассматриваются как две полярные точки, находящиеся на противоположных концах спектра функциональных типов макрофагов [37].

#### **Взаимодействие резидентных макрофагов с клетками печени**

Паренхима печени образована двумя типами эпителиальных клеток – гепатоцитами и холангиоцитами. Гепатоциты составляют более 80 % объема печени [57] и приблизительно две трети от общего числа её клеток (60-70 %), на долю непаренхиматозных клеток приходится 30-40 % [58]. Гистологическое расположение клеток Купфера позволяет им регулировать функциональное состояние гепатоцитов и непаренхиматозных клеток печени как в условиях физиологической нормы, так и при повреждении различного генеза.

Клетки Купфера находятся в тесном взаимодействии со звёздчатыми клетками, гепатоцитами и эндотелиальными клетками [59]. При взаимодействии по типу «клетка Купфера – гепатоцит

– гепатоцит» происходит инициация гиперметаболического состояния гепатоцитов и выделение паракринно действующих на клетки Купфера вазоконстрикторов, при этом развивается гипоксия гепатоцитов [54].

Особый интерес представляет межклеточная коммуникация гепатоцитов и макрофагов печени с помощью внеклеточных везикул. Например, при алкогольной болезни печени высвобождаемые гепатоцитами внеклеточные везикулы, содержащие белки теплового шока, фрагменты ДНК и микро-РНК, приводят к активации макрофагов печени (как клеток Купфера, так и макрофагов моноцитарного происхождения) в направлении патологического провоспалительного фенотипа, характеризующегося экспрессией TNF $\alpha$  и IL-12/23 [60].

**Резидентные макрофаги печени могут проникать в пространство Диссе**, непосредственно контактировать с гепатоцитами и фагоцитировать апоптотические гепатоциты. После эффероцитоза (т.е. фагоцитоза апоптозных телец) макрофаги могут продуцировать противовоспалительные медиаторы, способствующие их поляризации в сторону противовоспалительного фенотипа [61]. Из АТФ апоптотических клеток высвобождается эндогенный нуклеозид аденозин, при этом последующая передача сигналов через аденозиновые рецепторы подавляет выработку провоспалительных медиаторов и хемокинов. Показано, что при алкогольной болезни печени IL-6, секретируемый клетками Купфера, стимулирует старение гепатоцитов и повышает их устойчивость к апоптозу [62]. Макрофаги печени являются источником Wnt3a и способствуют дифференцировке клеток-предшественников в гепатоциты [18].

Клетки Купфера, звёздчатые клетки печени и синусоидальные эндотелиальные клетки взаимодействуют друг с другом, создавая высокоэффективную сигнальную сеть, которая поддерживает синусоидальный гомеостаз [63].

Презентация антигенных молекул клетками Купфера способствует увеличению популяции Т-регуляторных клеток (Treg), обеспечивающих антиген-специфическую толерантность за счет продукции IL-10 [48].

Таким образом, клетки Купфера взаимодействуют с различными типами клеток. В нормальных физиологических условиях такого рода клеточные взаимодействия обеспечивают поддержание тканевого гомеостаза, а при патологиях могут приводить к воспалению или фиброзу либо способствовать репаративным процессам.

#### **Макрофаги и регенерация печени**

Печень является центральным органом детоксикации, создающим физический и биохимический барьер для поступающих через портальную вену токсинов. Вследствие этого печень подвергается токсическому повреждению с большей степенью вероятности, чем другие органы и системы орга-

низма [64], а потому неудивительно, что она обладает огромным регенеративным потенциалом. Эта способность отличает печень от других жизненно важных органов, которые в гораздо меньшей степени способны к замещению функциональной ткани при повреждении. Пролиферация гепатоцитов после токсического повреждения необходима для того, чтобы восстановить утраченную печеночную массу в достаточном для реализации печеночной функции объёме. Гепатоциты вносят решающий вклад в обеспечение функций печени, включая метаболизм и детоксикацию. Важно понимать, что для пролиферации гепатоцитам требуются паракринные сигналы от других клеток, в том числе от макрофагов. На разных стадиях регенерации печени макрофаги выполняют разные функции. Блокирование рекрутирования инфильтрирующих макрофагов, происходящих из моноцитов, приводит к увеличению пролиферации KCS, но нарушает восстановление пула печеночных макрофагов, следствием чего была задержка митоза гепатоцитов и регенерации печени [65].

При разрешении воспаления происходит сдвиг баланса макрофагов от M1 к M2. Фенотипом M2 обладают как инфильтрирующие печень макрофаги, так и клетки Купфера. Изменение фенотипов макрофагов обеспечивает регенерацию ткани печени, функциональную активность гепатоцитов и гомеостаз. Более того, считается, что M2-подобные макрофаги печени проявляют гепатопротекторный эффект, выражающейся в защите гепатоцитов от апоптоза [66]. Поляризация макрофагов происходит с участием не-

скольких сигнальных путей TLR4/NF-κB, JAK/STAT, TGF-β/Smads, PPARγ, Notch и miRNA [67].

Резидентные макрофаги печени, выделяя многообразный спектр цитокинов, ростовых факторов, медиаторов и других биологически активных веществ, регулируют регенераторные процессы в печени при физиологических условиях и при повреждениях различного генеза.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих экспериментальных работах показана способность макрофагов печени воспринимать разнообразные эндогенные и экзогенные сигналы и быстро реагировать на них в направлении стабилизации тканевого микроокружения. Уникальная совокупность морфологических и физиологических характеристик, включающая в себя обилие мембранных рецепторов, большой секреторный потенциал, способность к фагоцитозу и передвижению делает макрофаги вовлечёнными в большое количество сигнальных регуляторных путей и даёт основание рассматривать их как координаторов и ключевых участников процессов регуляции тканевого микроокружения в норме и при развитии патологии. Необходимо дальнейшее изучение субпопуляций макрофагов печени и реализуемых ими регуляторных каскадов как в силу фундаментального теоретического интереса, так и терапевтического потенциала. Представленный обзор может быть использован как теоретическая база для планирования экспериментов, имеющих целью разработать макрофаг-ориентированную терапию для лечения ряда заболеваний.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер темы 122020900136-4).

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

The work was carried out within the state assignment of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch Russian Academy of Science (theme No. 122020900136-4).

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Abdullah Z, Knolle PA. Liver Macrophages in Healthy and Diseased Liver. *Pflugers Arch.* 2017;469(3-4):553-560. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1954-6>.
2. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:306-321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>.
3. Elchaninov AV, Fatkhudinov TKh, Vishnyakova PA et al. Phenotypical and Functional Polymorphism of Liver Resident Macrophages. *Cells.* 2019;8:1032. <https://doi.org/10.3390/cells8091032>.
4. Xiaotian D, Jingqi L, Yanping X, Hongcui C. Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice (Review). *Experimental and therapeutic medicine.* 2019;17:3835-3847. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7450>.
5. Wen Y, Lambrecht J, Ju C et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:45-56. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00558-8>.
6. Kabat AM, Pearce EJ. Inflammation by way of macrophage metabolism. *Science.* 2017;356(6337):488-489. <https://doi.org/10.1126/science.aan2691>.
7. Krotova K, Khodayari N, Oshins R et al. Neutrophil elastase promotes macrophage cell adhesion and cytokine production through the integrin-Src kinases pathway. *Sci Rep.* 2020;10(15874). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72667-3>.
8. Yu Y, Yue Z, Xu M et al. Macrophages play a key role in tissue repair and regeneration. *Peer J.* 2022;10:e14053. <https://doi.org/10.7717/peerj.14053>.
9. Alshoubaki YK, Nayer B, Das S. Modulation of the activity of stem and progenitor cells by immune cells. *Stem Cells Translational Medicine.* 2022;11(3): 248-258. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab022>.
10. Guillot A, Tacke F. Liver macrophages: Old dogmas and new insights. *Hepatol Commun.* 2019;3(6):730-743. <https://doi.org/10.1002/hc.201900001>.

org/10.1002/hep4.1356.

11. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol.* 2017;66:1300–1312. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.026>.
12. Nguyen-Lefebvre AT, Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function. *J Enzymol Metab.* 2015;1(1):101. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26937490.
13. Mass E, Ballesteros I, Farlik M et al. Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis. *Science.* 2016;353:aaf4238. <https://doi.org/10.1126/science.aaf4238>.
14. Tran S, Baba I, Poupel L et al. Impaired kupffer cell self-renewal alters the liver response to lipid overload during non-alcoholic steatohepatitis. *Immunity.* 2020;53:627–40 e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.003>.
15. Li Z, Zhao J, Zhang S, Weinman SA. FOXO3-dependent apoptosis limits alcohol-induced liver inflammation by promoting infiltrating macrophage differentiation. *Cell Death Discovery.* 2018;4:16. <https://doi.org/10.1038/s41420-017-0020-7>.
16. Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cell Mol Immunol.* 2016;13:316–327. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.104>.
17. Wang J, Kubes P. A reservoir of mature cavity macrophages that can rapidly invade visceral organs to affect tissue repair. *Cell.* 2016;165:668–678. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.009>.
18. Sierro F, Evrard M, Rizzetto S et al. A liver capsular network of monocyte-derived macrophages restricts hepatic dissemination of intraperitoneal bacteria by neutrophil recruitment. *Immunity.* 2017;47(2):374–388. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.018>.
19. Li L, Wei W, Li Z et al. The spleen promotes the secretion of CCL2 and supports an M1 dominant phenotype in hepatic macrophages during liver fibrosis. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51:557–574. <https://doi.org/10.1159/000495276>.
20. Williams GM, Iatropoulos MJ. Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol.* 2002;30(1):41–53. <https://doi.org/10.1080/01926230252824699>.
21. Duarte N, Coelho IC, Patarrao RS et al. How inflammation impinges on NAFLD: a role for Kupffer cells. *BioMed Res Int.* 2015;984578. <https://doi.org/10.1155/2015/984578>.
22. Yamamoto T, Naito M, Moriyama H et al. Repopulation of murine kupffer cells after intravenous administration of liposome-encapsulated dichloromethylene diphosphonate. *Am J Pathol.* 1996;149(4):1271–1286. PMID: 8863675.
23. Steinhoff GBM, Sorg C, Wonigeit K, Pichlmayr R. Sequential analysis of macrophage tissue differentiation and kupffer cell exchange after human liver transplantation. *Kupffer Cell Found.* 1989.
24. Hongting H, Yefeng L, Tao Z et al. Innate immune cells in immune tolerance after liver transplantation. *Frontiers in Immunology.* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02401>.
25. Weiyang L, Na C, Liying L. Heterogeneity and function of kupffer cells in liver injury. *Frontiers in Immunology.* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.940867>.
26. Żeromski J, Kierepa A, Brzezicha B et al. Pattern recognition receptors: Significance of expression in the liver. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2020;68;29. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00595-1>.
27. Patten DA, Wilkinson AL, O’Keeffe A, Shetty S. Scavenger receptors: Novel roles in the pathogenesis of liver inflammation and cancer. *Semin Liver Dis.* 2022;42(1):61–76. Epub 2021 Sep 22. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733876>. Erratum in: *Semin Liver Dis.* 2021 Nov 18. PMID: 34553345.
28. Xu T, Du Y, Fang XB et al. New insights into Nod-like receptors (NLRs) in liver diseases. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2018;10(1):1–16. PMID: 29593846.
29. Scott CL, Williams M. The role of Kupffer cells in hepatic iron and lipid metabolism. *J Hepatol.* 2018;69(5):1197–1199. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.013>.
30. Diehl KL, Vorac J, Hofmann K et al. Kupffer cells sense free fatty acids and regulate hepatic lipid metabolism in high-fat diet and inflammation. *Cells.* 2020;9(10):2258. <https://doi.org/10.3390/cells9102258>.
31. MacParland SA, Liu JC, Ma XZ et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations. *Nat Commun.* 2018;9:4383. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06318-7>.
32. MacPhee PJ, Schmidt EE, Groom AC. Evidence for Kupffer cell migration along liver sinusoids, from high-resolution in vivo microscopy. *Am J Physiol.* 1992;263(1 Pt 1):G17–23. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.263.1.G17>.
33. Gandhi CR. Cellular Anatomy of the Liver (Hepatocyte, Biliary Epithelial Cells, Endothelial Cells, Kupffer Cells and Hepatic Stellate Cells). In: McManus LM, Mitchell RN (eds.). *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms.* Amsterdam: Elsevier Press; 2014. P. 1759–1769. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.04201-5>.
34. Shetty S, Lalor PF, Adams DH. Liver sinusoidal endothelial cells — gatekeepers of hepatic immunity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(9):555–567. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0020-y>.
35. Brempelis KJ, Crispe IN. Infiltrating monocytes in liver injury and repair. *Clin Transl Immunol.* 2016;5:e113. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.62>.
36. Kulle A, Thanabalasuriar A, Cohen TS, Szydłowska M. Resident macrophages of the lung and liver: The guardians of our tissues. *Front Immunol.* 2022;13:1029085. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1029085>.
37. Dal-Secco D, Wang J, Zeng Z et al. A dynamic spectrum of monocytes arising from the in situ reprogramming of CCR2+ monocytes at a site of sterile injury. *J Exp Med.* 2015;212(4):447–456. <https://doi.org/10.1084/jem.20141539>.
38. Yang J, Zhang L, Yu C. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res.* 2014;2(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1>.
39. Scott CL, Zheng F, De Baetselier P et al. Bone marrow-derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. *Nat Commun.* 2016;7:10321. <https://doi.org/10.1038/ncomms10321>.
40. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell.* 2014;159(6):1312–1326. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.018>.
41. Zigmund E, Samia-Grinberg S, Pasmanik-Chor M et al. Infiltrating monocyte-derived macrophages and resident Kupffer cells display different ontogeny and functions in acute liver injury. *J. Immunol.* 2014;193:344–353. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400574>.
42. Dal-Secco D, Wang J, Zeng Z et al. A dynamic spectrum of monocytes arising from the in situ reprogramming of CCR2+ monocytes at a site of sterile injury. *J Exp Med.* 2015;212:447–456. <https://doi.org/10.1084/jem.20141539>.
43. Cassado AA, D’Império LMR, Bortoluci KR. Revisiting mouse peritoneal macrophages: heterogeneity, development, and function. *Front Immunol.* 2015;6:225. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00225>.



44. Wang J, Kubes P. A reservoir of mature cavity macrophages that can rapidly invade visceral organs to affect tissue repair. *Cell*. 2016;165:668–778. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.009>.
45. Roszer T. Immune functions of the M2 macrophages: host defense, self-tolerance, and autoimmunity. In: *The M2 Macrophage*. Progress in Inflammation Research, Vol. 86. Cham: Springer; 2020. P. 115–132. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-50480-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-50480-9_6).
46. Markose D, Kirkland P, Ramachandran P, Henderson NC. Immune cell regulation of liver regeneration and repair. *Journal of Immunology and Regenerative Medicine*. 2018;2:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.regen.2018.03.003>.
47. Marrone G, Shah VH, Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. *J Hepatol*. 2016;65(3):608–617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.018>.
48. Heymann F, Peusquens J, Ludwig-Portugall I et al. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells. *Hepatology*. 2015;62:279–291. <https://doi.org/10.1002/hep.27793>.
49. Ju C, Mandrekar P. Macrophages and Alcohol-Related Liver Inflammation. *Alcohol Res*. 2015;37(2):251–262. PMID: 26717583.
50. Williams M, Scott CL. Does niche competition determine the origin of tissue-resident macrophages? *Nat. Rev. Immunol*. 2017;17:451–460. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.42>.
51. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, Ley K. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS-) vs. alternatively activated macrophages. *Front. Immunol*. 2019;10:1084. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01084>.
52. Specht H, Emmott E, Koller T, Slavov N. High-throughput single-cell proteomics quantifies the emergence of macrophage heterogeneity. *bioRxiv*. 2019:665307. <https://doi.org/10.1101/665307>.
53. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:306–321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>.
54. Malyshev I, Malyshev Y. Current concept and update of the macrophage plasticity concept: Intracellular mechanisms of reprogramming and M3 macrophage “Switch” phenotype. *Biomed Res. Int*. 2015;2015:1–22. <https://doi.org/10.1155/2015/341308>.
55. Poltavets AS, Vishnyakova PA, Elchaninov AV et al. Macrophage modification strategies for efficient cell therapy. *Cells*. 2020;9(6):1535. <https://doi.org/10.3390/cells9061535>.
56. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>.
57. Ebrahimkhani MR, Neiman JSA, Raredon M. Bioreactor technologies to support liver function in vitro. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;69–70:132–157. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.02.011>.
58. Seo W, Jeong WI. Hepatic non-parenchymal cells: Master regulators of alcoholic liver disease? *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1348–1356. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1348>.
59. Bonnardel J, T’Jonck W, Gaublomme D et al. Stellate Cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the Kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche. *Immunity*. 2019;51(4):638–654.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.08.017>.
60. Saha B, Momen-Heravi F, Furi I et al. Extracellular vesicles from mice with alcoholic liver disease carry a distinct protein cargo and induce macrophage activation through heat shock protein 90. *Hepatology*. 2018;67(5):1986–2000. <https://doi.org/10.1002/hep.29732>.
61. Lee C-H, Chun T. Anti-inflammatory role of TAM family of receptor tyrosine kinases via modulating macrophage function. *Mol Cells*. 2019;42:1–7. <https://doi.org/10.14348/molcells.2018.0419>.
62. Wan J, Benkdane M, Alons E. M2 kupffer cells promote hepatocyte senescence: an IL-6-dependent protective mechanism against alcoholic liver disease. *Am J Pathol*. 2014;184:1763–1772. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.02.014>.
63. Cai X, Li Z, Zhang Q. CXCL6-EGFR-induced Kupffer cells secrete TGF-beta1 promoting hepatic stellate cell activation via the SMAD2/BRD4/C-MYC/EZH2 pathway in liver fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2018;22:5050–5061. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13787>.
64. Preziosi ME, Monga SP. Update on the mechanisms of liver regeneration. *Semin Liver Dis*. 2017;37(2):141–151. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601351>.
65. Ma P, Zhao W, Gao C et al. The Contribution of hepatic macrophage heterogeneity during liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Immunol Res*. 2022;2022:3353250. <https://doi.org/10.1155/2022/3353250>.
66. Bai L, Fu L, Li L et al. Cellular mechanisms of hepatoprotection mediated by M2-like macrophages. *Med Sci Monit*. 2018;24:2675–2682. <https://doi.org/10.12659/MSM.907222>.
67. Wang C, Ma C, Gong L. Macrophage polarization and its role in liver disease. *Front. Immunol*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.803037>.

**Сведения об авторах****К. В. Соколова**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии, [xenia.socolova@gmail.com](mailto:xenia.socolova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-7024-4110>

**И. Г. Данилова**

доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией морфологии и биохимии, [ig-danilova@yandex.ru](mailto:ig-danilova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6841-1197>

**Information about the authors****K. V. Sokolova**

PhD (Biology), Senior Researcher, Morphology and Biochemistry Lab, [xenia.socolova@gmail.com](mailto:xenia.socolova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-7024-4110>

**I. G. Danilova**

Doctor of Science (Biology), Principal Researcher, Head of the Morphology and Biochemistry Lab, [ig-danilova@yandex.ru](mailto:ig-danilova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6841-1197>

Статья поступила в редакцию 20.09.2023; одобрена после рецензирования 01.12.2023; принята к публикации 04.12.2023

The article was submitted 20.09.2023; approved after reviewing 01.12.2023; accepted for publication 04.12.2023.