

УДК 617.018.52+616.155

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФАГОЦИТОЗ

Р. П. Маслянюк¹, С. С. Грабовський¹, Грабовська О. С.²

¹Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, вул. Пекарська, 50, Львів, 79010, grbss@ukr.net

²Інститут біології тварин НААН, вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна, alice_grb@inenbiol.com.ua

Стаття присвячена сучасним уявленням про фагоцитоз — одну із найважливіших захисних реакцій організму в розпізнанні, ізоляції та знешкодженні носіїв чужорідної генетичної інформації. Розглянуто основні стадії фагоцитарного процесу, представлено характеристику функціональної активності клітин, що здійснюють фагоцитоз — нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів; представлені схеми взаємодії фагоцитів один з одним, іншими клітинами та мікроорганізмами за інфекційних процесів.

Морфологічним субстратом захисної функції в організмі є різновидні клітинні форми, які різняться за структурою, місцем зосередження в органах і тканинах, але в цілому діють як єдина система, яка функціонує завдяки двом видам клітин — поліморфноядерним та моноцитарним лейкоцитам, створюючи захист від багатьох чинників, які дестабілізують антигенний гомеостаз. При цьому нейтрофільні гранулоцити є високоспеціалізованими клітинами з більш вираженою біологічною

активністю, ніж моноядерні, що дозволяє їм ефективніше нейтралізувати та елімінувати патогени.

Захист організму від інфекцій полягає у послідовному включенні в боротьбу зі збудниками інфекції трьох різних складових: 1) чинників природної резистентності, 2) ранньої імунної відповіді, 3) набутої імунної відповіді. Фактори природної резистентності включаються до захисту миттєво після переборення збудником шкірних та слизових оболонок і його проникнення до внутрішнього середовища організму.

Згадується про те, що окремі поліаміни відіграють важливу роль у контролюванні вродженої імунної відповіді в організмі тварин, що пов'язано з експресією генів.

Ключові слова: ФАГОЦИТОЗ, НЕЙТРОФІЛЬНІ ГРАНУЛОЦИТИ, МАКРОФАГИ, МІКРООРГАНІЗМИ, ІНФЕКЦІЙНІ ПРОЦЕСИ, ПОЛІАМІНИ

MODERN NOTION OF PHAGOCYTOSIS

R. P. Maslyanko¹, S. S. Grabovskiy¹, O. S. Grabovska²

¹Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S. Z. Gzhytskyj, Pekarska st., 50, Lviv, 79010, grbss@ukr.net

²Institute of Animal Biology NAAS, st. Stus 38, Lviv, 79034, Ukraine, alice_grb@inenbiol.com.ua

The literature review deals with the modern notions about phagocytosis — one of the major protective reactions of organism concerning recognition, isolation and neutralization of alien genetic agents. In the article description was given to functional activity of cells coring out phagocytosis — neutrophil granulocytes and macrophages; the stages of phagocytes cooperation with each other, cells and microorganisms at infections processes were presented.

The different cellular forms are morphological substrate of protective function in the organism. They differ in structure, location of

concentration in organs and tissues, but generally act as a single system, which functions via two types of cells — polymorphonuclear and monocyte leukocytes creating protection against different factors that destabilize antigenic homeostasis. Herewith neutrophile granulocytes are the highly-specialized cells with more pronounced biological activity in comparison to mononuclear, enabling them to effectively neutralize and eliminate pathogens.

The protection of organism against infections lays in consistent involving of three different components into the anti infectious agents: 1) the natural resistance factors, 2) early

immune response, 3) the acquired immune response. Natural resistance factors are involved into protection immediately after the agent has overcome skin and mucous membranes, and its introduction to the internal environment of the organism.

It is mentioned that separate polyamines play an important role in controlling the innate

immune response in animals' organism, which is associated with genes expression.

Keywords: PHAGOCYTOSIS, NEUTROPHILE GRANULOCYTES, MACROPHAGES, MICROORGANISMS, INFECTIONS PROCESSES, POLYAMINES

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ФАГОЦИТОЗЕ

Р. П. Маслянюк¹, С. С. Грабовский¹, А. С. Грабовская²

¹Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий имени С. З. Гжицкого, ул. Пекарская, 50, г. Львов, 79010, grbss@ukr.net

²Институт биологии животных НААН, ул. В. Стуса, 38, г. Львов, 79034, Украина, alice_grb@inenbiol.com.ua

Статья посвящена современным представлениям о фагоцитозе — одной из самых важных защитных реакций организма в распознавании, изоляции и обезвреживании носителей инородной генетической информации. Рассмотрены основные стадии фагоцитарного процесса, представлена характеристика функциональной активности клеток, которые осуществляют фагоцитоз, — нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов; представлены схемы взаимодействия фагоцитов друг с другом, другими клетками и микроорганизмами при инфекционных процессах.

Морфологическим субстратом защитной функции в организме являются разнообразные клеточные формы, отличающиеся структурой, местом сосредоточения в органах и тканях, но в целом действуют как единая система, функционирующая благодаря двум видам клеток — полиморфноядерным и моноцитарным лейкоцитам, создавая защиту от многих факторов, которые дестабилизируют антигенный гомеостаз. При этом нейтрофильные гранулоциты — высокоспециализированные клетки с более выраженной биологической активностью, чем моноядерные, что разрешает им эффективнее нейтрализовать и элиминировать патогены.

Защита организма от инфекций заключается в последовательном включении в борьбу с возбудителями инфекции трёх различных составляющих: 1) факторов естественной резистентности, 2) раннего иммунного ответа, 3) приобретенного иммунного ответа. Факторы естественной резистентности включаются в защиту моментально после преодоления

возбудителем кожных и слизистых оболочек и внедрения во внутреннюю среду организма.

Вспоминается, что отдельные полиамины играют важную роль в контроле врожденного иммунного ответа в организме животных, что связано с экспрессией генов.

Ключевые слова: ФАГОЦИТОЗ, НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ, МАКРОФАГИ, МИКРООРГАНИЗМЫ, ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ, ПОЛИАМИНЫ

Основоположником учения про фагоцитоз був наш співвітчизник І. Мечников, який у 1885 р. у доповіді «О целебных силах организма» на з'їзді лікарів і природознавців в Одесі вперше подав інформацію та сформулював положення про значення фагоцитозу в захисті організму людини і тварин від інфекції, і тим самим заклав основи клітинної теорії імунітету. У 1908 р. І. Мечникову було присуджено Нобелівську премію за відкриття центральної ролі фагоцитарних клітин — нейтрофільних гранулоцитів (НГ) і макрофагів (МФ) — у неспецифічному захисті організму від більшості патогенів. Геніальність цього відкриття полягає у тому, що були не тільки виявлені бактерицидні властивості цих клітин, але й припускалися інші можливі їх функції, як, наприклад, передача імунітету за допомогою білих корpusкул через продукцію ними «секретинів» (цитокінів) [1–3].

За останні роки фагоцитоз розглядається не лише як центральна ланка неспецифічної резистентності проти чужорідних екзогенних агентів (мікроорганізмів), але й як імунорегуляторна система, спрямована на стабілізацію внутрішнього середовища макроорганізму, — захист чужорідних екзогенних агентів (видозмінених аутолітичних клітин) [4, 5].

Морфологічним субстратом захисної функції в організмі є різновидні клітинні форми, які різняться за структурою, місцем зосередження в органах і тканинах, але в цілому діють як єдина система, яка функціонує завдяки двом видам клітин — поліморфноядерним та моноцитарним лейкоцитам, створюючи захист від багатьох чинників, які дестабілізують антигенний гомеостаз [2, 3, 5, 6]. При цьому нейтрофільні гранулоцити є високоспеціалізованими клітинами з більш вираженою біологічною активністю, ніж моноядерні, що дозволяє їм ефективніше нейтралізувати та елімінувати патогени [5–9].

Захист організму від інфекцій полягає у послідовному включенні в боротьбу зі збудниками інфекції трьох різних складових: 1) факторів природної резистентності, 2) ранньої імунної відповіді, 3) набутої імунної відповіді [10, 11]. Фактори природної резистентності включаються до захисту моментально після переборення збудником шкірних та слизових оболонок і його упродовження до внутрішнього середовища організму.

На шляху до проникнення мікроорганізму стоять дві могутні перешкоди: клітинні та гуморальні фактори природного імунітету. До перших відносяться тканинні макрофаги, нейтрофільні гранулоцити та природні кілери (ПК або НК клітини); до других — природні антитіла та комплемент [12]. Практично будь-який антиген, який проник до макроорганізму, має здатність індукувати альтернативний шлях активації комплементу, в результаті чого утворюються його фрагменти, що є прозапальними медіаторами з хемотоксичною активністю. Вони індукують приплив НГ до запального

вогнища, тобто підготовляють мікроорганізм до поглинання фагоцитами. Першими клітинами, з якими взаємодіють прониклі в організм збудники інфекцій, є МФ, які поглинають опсонізовані мікроорганізми, руйнують їх, активуються та синтезують цитокініни (ЦК).

Дія ЦК, які продукуються МФ протягом ранньої імунної відповіді, визначає основні механізми протиінфекційного захисту на початкових етапах розвитку інфекційного процесу [12, 13]. Одним із найважливіших ЦК є інтерлейкін (ІЛ)-12, від якого залежить характер імунної відповіді: переважно клітинного чи гуморального спрямування. Активовані таким чином фагоцити (МФ, НГ, ПК) більш інтенсивно поглинають мікроорганізми, знешкоджують і перетравлюють їх. Дія інших прозапальних ЦК (ІЛ-1, ІЛ-2, Іл-8) повністю визначає розвиток запального процесу, який розвивається за умов проникнення патогенних збудників у макроорганізм.

Головними захисниками від позаклітинних бактерій на стадії ранньої імунної відповіді є нейтрофільні гранулоцити, яким відводиться фундаментальна роль у руйнації позаклітинних патогенів і їх токсинів [12].

Загальноприйнято, що макрофаги і нейтрофільні гранулоцити беруть участь у захисті організму за допомогою ідентичного багатоступеневого процесу [1, 2, 14].

Процес попереднього стимулювання бактерій, що супроводжується зростанням функціонального потенціалу НГ і МФ, отримав назву праймінга (priming), тобто підготовка, переведення клітин у робочий стан [2, 15, 16].

Процес фагоцитозу здійснюється за допомогою механізму, що діє як замок-змійка (від англ. zipper, тобто послідовного розпізнавання патогенів псевдоподіями фагоцитів). Поглинання мікроорганізмів відбувається шляхом інвагінації плазматичної мембрани клітин і утворення фагоцитарної вакуолі [17]. При цьому активуються дві функції фагоцитів: викид вмістимого гранул у фагосому та кисневий

вибух — каскад послідовних реакцій утворення реактивних метаболітів Оксигену, здатних руйнувати мікроорганізми.

На теперішній час схема взаємодії фагоцитів з патогенними мікробами представляється таким чином [18]. По-перше, відмічається довший період життя НГ, особливо при запальному процесі та інфекціях; по-друге, виявлено нові рецептори, здатні розпізнати імуномодулятори; по-третє, чітко встановлена здатність цих клітин до синтезу різних біологічно активних речовин (ЦК, дефенсів та ін.). НГ здатні кооперувати з клітинами, що представляють антиген, через обробку та протеоліз антигенів, а також здатні до секреції різних пептидів — біологічно активних білкових компонентів у вогнище запального процесу [4, 14, 19–23].

Фагоцитарний процес складається з низки послідовних взаємозв'язаних стадій: рух, адгезія, поглинання, дегрануляція, утворення активних форм Оксигену та Нітрогену, кілінг і розщеплення об'єктів фагоцитозу [3, 24, 25].

Рух. Стимулом для фагоцита є компоненти комплементу — С3а, С5а, ІЛ-8 (хемоатрактанти). Ці речовини накопичуються у вогнищі запального процесу та впливають на пересування фагоцитів, одночасно посилюючи експресію на мембрані фагоцитів молекул адгезії.

Адгезія. Адгезійні властивості НГ та МФ зумовлені поверхневими рецепторами — селектинами та інтегринами. За допомогою селектинів здійснюється «гойдання» (rolling) фагоцитів на поверхні ендотеліальних клітин перед їх твердим прикріпленням за допомогою інтегринів до своєї поверхні.

Поглинання. Поглинальна здатність фагоцитів часто порушується при гострих і хронічних інфекційних хворобах, а також при аутоімунних процесах. Зміни поглинальної здатності фагоцитів можуть бути пов'язані з порушеннями опсонізуючих властивостей сироватки [26].

Дегрануляція. Процес полягає у тому, що зливається фагосома з

лізосомами та утворюються фаголізосоми, в яких відбувається кілінг і руйнація захопленого патогену.

Кілінг і розщеплення. Кілінг мікроорганізмів, які поглинаються як НГ, так і МФ, здійснюється за допомогою кисеньзалежних і кисеньнезалежних механізмів. У першому випадку відбувається окиснення Оксигену НАДФ-оксидазної системи, у результаті утворюються активні форми Оксигену, які виявляють сильну бактерицидну дію. У другому випадку загибель і руйнування мікроорганізмів відбувається за впливу кислої реакції середовища фаголізосоми, гідролітичних ензимів і значного числа бактерицидну білків і пептидів.

Утворення активних форм Оксигену. За даними [3, 27–31] процес фагоцитозу супроводжується респіраторним вибухом, тобто утворенням активних форм Оксигену. За допомогою НАДФ-оксидазної системи Оксиген окиснюється до супероксидазного радикалу, останній за дії супероксиддисмутази утворює перекис Гідрогену. При її відновленні супероксидним радикалом відбувається утворення гідроксильного радикалу. Одночасно з цим може утворюватися синглетний Оксиген, що несе на відміну від Оксигену на одній орбіті два електрони. Перекис Гідрогену та мієлопероксидаза окиснюють іони Хлору чи інші галогени з утворенням гіпохлорної кислоти та інших продуктів. Усі ці сполуки володіють мікробіцидними властивостями.

У НГ майже весь спожитий Оксиген, минаючи численні мітохондрії, використовується на утворення оксидантів для здійснення прямої бактерицидної активності цих клітин. У МФ є у наявності велика кількість мітохондрій, система яких гіпертрофується при активації клітин. У зрілих МФ на місці ензиму мієлопероксидази існує друга альтернативна система руйнування перекису Гідрогену та інших активних форм Оксигену, що складається з каталази та глутатіонпероксидази. Існує ще одна особливість цих клітин, яка визначає їх функціональне призначення як ключових

клітин запального процесу. У процесі дозрівання МФ відмічається чітке зниження внутрішньоклітинної кількості азурофільних гранул, які включають основний арсенал бактерицидних ензимів: мієлопероксидазу, катіонні білки, серинові протеази та лактоферин, характерні для НГ [2, 32, 33].

При нормальному функціонуванні фагоцитарної системи імунітету теоретично інфекційні процеси повинні бути маловірогідною подією. Проте вони існують. Це пов'язано не лише з появою мікроорганізмів з підвищеною вірулентністю. Однією з причин розповсюдження інфекційних захворювань є порушення функціональних властивостей фагоцитів та інших захисних сил організму, які працюють у комплексі з ними [3, 34, 35].

Зміни у функціонуванні НГ можуть призвести до персистенції інфекційних агентів, порушення елімінації антигенів та імунних комплексів організму і як наслідок — до обтяження основного патологічного процесу [3, 6, 34, 36]. Кількісна та функціональна недостатність НГ розглядається як фактор ризику генези інфекційних процесів [3, 4, 6, 34, 37, 38]. Сьогодні проводяться систематичні наукові дослідження, спрямовані на розширення уявлень про функціональну активність фагоцитів при інфекційних хворобах людини і тварин, оскільки ця проблема в багатфункціональному процесі формування антиінфекційної резистентності ще недостатньо вивчена [10].

Добре відомо, що поліаміни: спермідин, спермін та путресцин відіграють важливу роль у контролі вродженої імунної відповіді у вищих хребетних. Цей ефект поліамінів на клітинній імунній реакції пов'язаний з експресією генів. Були проведені дослідження *in vitro* з використанням лейкоцитів морського ляща. Лейкоцити інкубували з поліамінами — путресцином, сперміном та спермідіном у концентрації: 0,005 і 0,0025 % тривалістю 0,50, 1, 2 та на 4 години. Спостерігалось збільшення респіраторного вибуху та фагоцитарної активності, коли лейкоцити інкубували з

путресцином (0,005 і 0,0025%) через 2 і 4 год після початку експерименту. Експресії імунних генів, асоційованих (IgM, MHCII α , MHCII β , C3, IL-1 β , CD8, Her, NCCRP-1, CSF-1 та TLR) були кількісно визначені за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі і деякі з них (C3, MHCII, CD8, IgM та Her) були регульовані концентрацією поліамінами. Ці результати показують, що поліаміни можуть сприяти розвитку відповідної адаптивної імунної реакції. Необхідно ще з'ясувати, як поліаміни контролюватимуть імунну систему морських лящів, а також які механізми беруть в цьому участь [16, 18].

Вивчаючи механізми патогенезу пневмонії в організмі людини було виявлено, що кількість альвеолярних макрофагів зменшується і вони мають дефекти фагоцитозу. Це серйозно впливає на вроджений імунітет до інфекційної пневмонії. Встановили, що висока концентрація внутрішньоклітинних поліамінів може бути причиною апоптозу. Показали, що експресія білка antizyme inhibitor (AZI) значно зростає. З цим білком посилюється поглинання екзогенних поліамінів і стабілізується орнітиндекарбоксилаза, яка є ключовим ензимом синтезу поліамінів. Встановлено причини зниження фагоцитарної активності та регуляцію експресії ряду рецепторів макрофаг і диференціювання моноцитів у макрофаги [31, 39].

Сьогодні проводяться дослідження з проектування безпечних і ефективних невірусних носіїв для доставки генів з участю поліамінів. Для підвищення їх ефективності, дуже важливим є розуміння механізмів, які проходять в клітинах-мішенях. Поліаміни присутні у фагоцитах і беруть участь в антимікробній активності цих клітин. Було встановлено, що вони мають протигрибкову активність [40].

Таким чином, фагоцитоз є однією з найважливіших захисних реакцій організму у розпізнанні, ізоляції та знешкодженні носіїв чужорідної генетичної інформації, що відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу. Вивчення фагоцитозу має велике значення для оцінки імунного статусу організму,

резервів захисних можливостей у випадку захворювань, визначення глибини, динаміки та перспектив розвитку патологічних процесів, у тому числі інфекційної природи.

1. Vasilyeva G. I., Ivanova I. A. Kooperativnoe vzaimodejstvie mono- i polinuklearnih fagocitov, oposredovannoe mono- i nejtrofilokinami [Cooperative interaction of mono- and polynuclear phagocytes mediated by mono- and neutrophilokininine]. *Immunologija — Immunology*, 2000, № 5, pp. 11–17 (in Russian).

2. Vitko-Sarsat V., Rieu P. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Labor. Investig.*, 2000, v. 80, P. 617–653.

3. Vasilieva G. I., Ivanova N. A., Tjukavkina S. Ju. Vlijanie nejtrofilotoksinov na funkcional'nuju aktivnost makrofagov v processe formirovanija protivoholernogo immuniteta [Neutrophil toxins influence on the functional activity of macrophages in the anti-cholera immunity formation process]. *Zurnal Jepidemiologii, Mikrobiologii i Immunobiologii — Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunobiology*, 2010, № 6, pp. 58–61 (in Russian).

4. Plehova N. G. Baktericidnaja aktivnost fagocitov [Bactericidal activity of phagocytes]. *Zurnal Jepidemiologii, Mikrobiologii i Immunobiologii — Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunobiology*, 2006, № 6, pp. 89–96 (In Russian).

5. Gerasimov I. G. Funkcionalnaja neodnorodnost nejtrofilov [Functional heterogeneity of neutrophils]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika — Clinical laboratory diagnostic*, 2006, № 2, P. 34–36 (In Russian).

6. Labro M. T. Interference of antibacterial agents with phagocyte functions. Immunomodulation or «Immunofairy» tales. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000, v. 13, P. 615–650.

7. Majanskij A. N. Klinicheskie aspekty fagocitoza [Clinical aspects of phagocytosis]. Kazan : Magarif, 1993, 122 p. (In Russian).

8. Swanson J. A. A contractile activity that closes phagosomes in macrophages. *J. Cell Sci.*, 1999, v. 112, P. 307–316.

9. Werner E. GT Pases and reactive oxygen species: switches for killing and signaling. *J. Cell Sci.*, 2004, v. 117, P. 143–153.

10. Maslyanko R. P., Kravtsiv Yu. R. Funktsionalna aktyvnist nejtrofilnykh hranulotsytiv u protyinfektsiynomu zakhysti tvaryn [Functional activity of neutrophil granulocytes in the anti infection defense of animals]. *Naukovyy visnyk LNUVM ta BT — Scientific Bulletin LNUVM and BT and BT*, 2007, V. 9(33), P. 185–193 (in Ukrainian).

11. Khaitov R. M., Pinegin B. V. Sovremennye predstavleniia o zashchite organizma protiv infektsii [Modern understanding of the organisms' defense against infection]. *Immunologija — Immunology*, 2005, № 1, pp. 61–64 (In Russian).

12. Dolgushin I. I., Zurochka A. V., Chukicheva A. V. Reguljatornye peptidy nejtrofilov (nejtrofilotoksiny) [Regulatory peptides of neutrophils (neutrophil toxins)]. *Immunologija — Immunology*, 1995, № 4, pp. 40–45 (In Russian).

13. Mayanskiy A. N., Moyanskiy D. I. Ocherki o nejtrofile i makrofage [Essays on neutrophil and macrophage]. Novosibirsk, Nauka, Science, 1989, 254 p. (In Russian).

14. Blindar V. M., Zubrahina G. N., Mikhailova I. N. Funkcionalnaja harakteristika zrelyh nejtrofilov krovi bolnyh hronicheskim mieolejkozom [Functional characteristics of mature blood neutrophils of patients with chronic myeloleukosis]. *Gematologija i transfuziologija — Hematology and Blood*, 2002, № 2, P. 13–16.

15. Vasilieva G. I., Kiselova A. K., Verkina L. M. Vlijanie nejtrofilotoksinov na fagocitarnuju aktivnost nejtrofilov pri pervichnom i vtorichnom immunnom otvete [Neutrophil toxins influence on the phagocytic activity of neutrophils in the primary and secondary immune response]. *Biotechnologija — Biotechnology*, 1998, № 3, pp. 3–9 (In Russian).

16. Naduge Minois, Didac Carmona-Gutierrez, Frank Madeo. Polyamines in aging and disease. *AGING*, 2011, Vol. 3, No. 8, P. 1–16.

17. Zhao A., Hu B. Cathcari protein-kinase C regulates p 67-phox phosphorylation in human monocytes. *Leukocyte Biology*, 2005, v. 77, P. 414–420.

18. Reyes-Becerril M., Ascencio-Valle F., Tovar-Ramirez D., Meseguer J., Esteban. M. A. Effects of polyamines on cellular innate immune response and the expression of immune-relevant genes in gilthead seabream leucocytes. *Fish Shellfish Immunol.*, 2010; 30: 248–254.

19. Haitov R. M., Pinegin B. V. Ocenka osnovnyh jetapov fagocitarnogo processa. Sovremennye podhody i perspektivy razvitija issledovanij [Evaluation of the main stages of phagocytic process. Modern approaches and prospects of studies development]. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimentalnaja terapija. — Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 1995, № 9, pp. 5–10 (In Russian).

20. Doroshenko B. P., Vasileva G. I. Vlijanie nejtrofilokininov na populacionnyj I subpopulacionnyj sostav limfocitov i ih funkcionalnuju aktivnost v processe formirovanija immuniteta protiv chumy [Influence of neutrophilokininine on population and subpopulation content of lymphocytes and their

functional activity in the process of immunity formation against plague] *Zurnal Jepidemiologii, Mikrobiologii i Immunobiologii — Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunobiology*, 2009, № 1, pp. 52–55 (In Russian).

21. Dolgushin I. I. Nejtrofily i gomeostaz. [Neutrophils and homeostasis]. Ekaterinburg, Ural Department of the Russian Academy of Sciences, 2001, 290 p. (In Russian).

22. Oliferun S. N., Ilinskaja A. N. Ocherki fagocitarnoj i baktericidnoj aktivnosti nejtrofilov i nezrelyh dentritnyh kletok [Essays on phagocytic and bactericidal activity of neutrophils and immature dendritic cells]. *Immunologija — Immunology*, 2005, № 1, P. 10–12 (In Russian).

23. Bey E. A., Xu B. Protein kinase C is required for p 47 phosphorylation and translocation in activated human monocytes. *J. Immunol.*, 2004, v. 173, P. 5730–5738.

24. Maslyanko R. P. Suchasnyy stan vchennya pro fahotsytoz [Current state of the phagocytosis theory]. *Naukovyy visnyk LNAV — Scientific Bulletin LNUVM and BT*, 2005, V. 7 (2), P. 71–77 (in Ukrainian).

25. Vercauteren D, Piest M, van der Aa LJ, Al Soraj M, Jones AT, Engbersen JF, De Smedt SC, Braeckmans K. Flotillin-dependent endocytosis and a phagocytosis-like mechanism for cellular internalization of disulfide-based poly(amido amine)/DNA polyplexes. *Biomaterials*, 2011. Apr;32(11):3072-84. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.12.045. Epub 2011 Jan 22.

26. Shvydchenko I. N., Nesterova I. V., Sinelnikova E. Ju. Citokinsekretirujushhaja funkciya nejtrofilnyh granulocitov [Cytokine secretion function of neutrophilic granulocytes]. *Immunologija — Immunology*, 2005, № 1, pp. 31–39 (In Russian).

27. Batandier C., Fontaine E. Determination of mitochondrial reactive oxygen species: methodological aspects. *J. Cell Mol. Med.*, 2002, v. 6, P. 175–187.

28. Klebanoff S. J. Myeloperoxidase friend and foe. *Leukoc. Biol.*, 2005, V. 77, P. 598–625.

29. Tretyakova I. E., Dolgushin I. I. Sostojanie sekretornoj aktivnosti nejtrofilov v norme i uslovijah gnojnogo ranevogo processa [Neutrophils secretion activity condition in norm and at purulent wound process]. *Immunologija — Immunology*, 2004, № 5, pp. 260–263.

30. Kharaeva Z. F., Kovalchuk L. V. Izuchenie mehanizma aktivirujushhego dejstva preparata «superlimf» na nejtrofily bolnyh infekcionnymi zabolevanijami [Study of the activating influence mechanism of the drug «Superlymph» on neutrophils of patients with

infectious diseases]. *Immunologija — Immunology*, 2003, № 2, pp. 86–89.

31. Shah P, Nanduri B, Swiatlo E, Ma Y, Pendarvis K. Polyamine biosynthesis and transport mechanisms are crucial for fitness and pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol.*, 2011; 157: 504–515.

32. Pabst M. J. Priming of neutrophils. London, Academic Press, 1994, P. 195–221.

33. Babior B., Takenchi C., Ruedi J. Investigating antibody — catalyzed ozone generation by human neutrophils. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 2003, v. 100, P. 3031–3034.

34. Tutelian A. V. Prajming fagocitov i ego primenenie v sisteme ochenki specificheskoy aktivnosti immunoreguljatornyh soedinenij [Priming of phagocytes and its application in the evaluation of immune regulatory compounds specific activity] *Immunologija — Immunology*, 2004. — № 4, pp. 14–16 (In Russian).

35. Doroshenko B. P., Vasilieva G. I., Kiselova A. K. Vlijanie nejtrofilotoksinov na sintez limfokinov v processe formirovanija protivochumnogo immuniteta [Neutrophil toxins influence on the lymphokines synthesis in the process of anti-plague immunity formation]. *Zurnal Jepidemiologii, Mikrobiologii i Immunobiologii — Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunobiology*, 2005, № 1, pp. 61–65 (In Russian).

36. Scott Z. K., Voyick I. M. Global changes in gene expression by human polymorphonuclear leukocytes during receptor-mediated phagocytosis. Cell fate is regulated at the level of gene expression. *PNAS*, 2002, v. 99, P. 6901–6906.

37. Karsonova M. I., Mazur D. V. Opredelenie perevarivajushhej sposobnosti lejkocitov perifericheskoy krovi cheloveka s pomoshhju radiometricheskogo metoda [Definition of digestive ability of human peripheral blood leukocytes using radiometric method]. *Immunologija — Immunology*, 2001, № 1, pp. 59–60 (In Russian).

38. Tsoi O. G., Turebaev D. K., Taygulov E. A. Mehanizm narushenija fagocitarnoj aktivnosti lejkocitov pri ostryh gnojnyh hirurgicheskikh zabolevanijah [Mechanism of violation of the leukocytes' phagocytic activity at acute purulent surgical diseases]. *Allergologija i immunologija — Allergy and immunology*, 2003, № 2, p. 150.

39. Tabolacci C, Oliverio S, Lentini A, Rossi S, Galbiati A, Montesano C, Mattioli P, Provenzano B, Facchiano F, Beninati S. Aloe-emodin as antiproliferative and differentiating agent on human U937 monoclastic leukemia cells. *Life Sci.*, 2011, Nov 21;89(21-22):812-20. doi: 10.1016/j.lfs.2011.09.008. Epub 2011 Sep 24.

40. Levitz SM, DiBenedetto DJ, Diamond RD. Inhibition and killing of fungi by the polyamine oxidase-polyamine system. Antifungal activity of the PAO-polyamine system. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1990 Aug;58(2):107-14.