УДК 611.018.53+616.155.34+611.4+616.9

Н.К. Скачкова

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ФАГОЦИТОЗЕ (Обзор литературы)

ГУ "Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины", Лаборатория микробиологии и проблем антиинфекционного иммунитета, г. Киев, Украина

В 1883 г. И.И. Мечников в докладе " О целебных силах организма" на съезде русских естествоиспытателей и врачей в Одессе, впервые сформулировал положение о значении фагоцитоза в защите организма от инфекции, чем заложил основы клеточной теории иммунитета. В 1908 г. И.И. Мечникову была присуждена Нобелевская премия за открытие центральной роли фагоцитирующих клеток — нейтрофильных гранулоцитов (НГ) и макрофагов (МФ) — в неспецифической защите организма от большинства патогенов. Гениальность этого открытия состоит в том, что были не только обнаружены батерицидные свойства этих клеток, но и предполагались другие возможные их функции, как, например, "передача иммунитета ... посредством белых корпускул через продукцию ими " секретинов" (цитокинов — ЦК) [12, 17, 20].

В последние годы фагоцитоз рассматривается не только как центральное звено неспецифической защиты от проникновения чужеродных экзогенных агентов (микроорганизмов), но и как иммунорегуляторная система, направленная на стабилизацию внутренней среды макроорганизма, — защиту от чужеродных эндогенных агентов (видоизмененных аутологичных клеток) [2,8].

Морфологическим субстратом защитной функции в организме являются разнообразные клеточные формы. Эти клетки разнородны по структуре, рассредоточены в органах и тканях, поэтому морфологически не представляют собой единого целого, тем не менее фагоциты в функциональном отношении образуют целое и в соответствующих условиях действуют как единая система.

Известно, что фагоцитоз осуществляется двумя видами клеток: полиморфноядерными и моноцитарными лейкоцитами, которые вносят существенный вклад в создание базального уровня резистентности ко многим факторам, дестабилизирующим антигенный гомеостаз [2, 8, 13, 17, 20]. При этом НГ являются высокоспециализированными клетками и характеризуются более высокой биологической активностью, чем моноядерные. Чрезвычайно высокая функциональная лабильность, микробицидный и цитолитический потенциал НГ позволяет эффективно нейтрализовать и элиминировать патоген [7, 8, 13, 16, 24].

К настоящему времени сформулировано положение о том, что система, обеспечивающая устойчивость организма к воздействию инфекционных патогенов, является единой и носит название иммунофагоцитарной системы [10]. Само название системы подразумевает, что наряду с лимфоцитарными клетками в формировании клеточного и гуморального иммунного ответа принимают участие моно — и полинуклеарные фагоциты, которые, в свою очередь, относятся к центральному звену неспецифической защиты.

Защита организма от инфекции складывается из последовательного включения в борьбу с возбудителем 3 различных эшелонов защиты, составляющих в конечном счете единый функциональный комплекс: 1) факторов естественной резистентности; 2) раннего индуцибельного ответа; 3) приобретенного иммунного ответа [21].

Факторы естественной резистентности включаются в защиту мгновенно после преодоления возбудителем кожных или слизистых оболочек и его внедрения во внутреннюю среду организма.

На пути проникшего в организм микроорганизма стоят две мощные преграды: клеточные и гуморальные факторы естественной резистентности. К первым относятся тканевые МФ, НГ и естественные киллеры (ЕК — NK-клетки); ко вторым — естественные антитела и комплемент [21].

Практически любой микроорганизм, проникший в макроорганизм, обладает способностью индуцировать альтернативный путь активации комплемента, в результате чего образуются его фрагменты, которые являются провоспалительными медиаторами с хемотаксической активностью. Они индуцируют приток НГ в воспалительный очаг, т.е. подготавливают микроорганизм к поглощению фагоцитами. Первыми клетками, с которыми взаимодействуют проникшие во внутреннюю среду организма микроорганизмы, являются тканевые МФ. Они поглощают опсонизированные микроорганизмы, разрушают их, активизируются и синтезируют ЦК. Тканевые

МФ, активизированные бактериальными антигенами, продуцируют ряд ЦК, которые оказывают активизирующее воздействие на новые популяции клеток, мигрирующих в очаг воспаления, — моноциты (МН), НГ, ЕК. Эти клеточные популяции также продуцируют ЦК, вовлекая в процесс защиты все новые и новые клетки.

Действие ЦК, продуцируемых МФ в течение раннего индуцибельного ответа, определяет основные механизмы антиинфекционной защиты на первых этапах развития инфекционного процесса [2, 21]. Важнейшим ЦК является интерлейкин (ИЛ)-12, от которого зависит характер иммунного ответа: преимущественное развитие клеточного или гуморального иммунитета. Активизированные таким путем фагоциты (МН/МФ, НГ, ЕК) более интенсивно поглощают микроорганизмы, обезвреживают их и переваривают. Действие ряда других провоспалительных ЦК (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и т.д.) полностью определяет развитие воспалительного процесса, развивающегося при внедрении микроорганизма в макроорганизм.

Главными защитниками организма от внеклеточных бактерий на стадии раннего индуцибельного ответа являются НГ [21]. Им отводится фундаментальная роль в разрушении внеклеточных патогенов и их токсинов.

НГ характеризуются наличием двух важных функций. Во-первых, они поглощают и убивают микроорганизмы. Этот процесс резко усиливается при опсонизации возбудителей фрагментами комплемента или белками острой фазы и при активации НГ ЦК, продуцируемыми МФ и ЕК. Во-вторых, они сами являются мощными продуцентами ЦК (ИЛ-8, ИЛ-12 и т.д.) и других биологически активных веществ, с помощью которых активируются и вовлекаются в борьбу с возбудителем новые эшелоны клеток, прибывших в очаг воспаления [37].

Общепризнано, что МФ и НГ участвуют в защите организма с помощью идентичного многоступенчатого процесса [12, 17, 33]. Первичный ответ на внедрение микробного патогена в организме осуществляется резидентными МФ, которые продуцируют факторы воспаления (белки активированного комплемента и т. д.). Наряду с веществами, выделяемыми патогенами, они изменяют хемотаксический градиент. В свою очередь НГ отвечают на межклеточные сигналы и проходят через эпителий. Эти фагоциты уже активизированы для адгезии к эндотелию посредством собственных мембранных интегринов и способны распознавать специальными рецепторами специфические хемоантрактанты. Одновременно с этим происходит изменение формы клеток посредством перегруппировки активного цитоскелета. В течение миграционной фазы НГ продолжают получать информацию, которая в дальнейшем изменяет их ответную реакцию, и этот процесс преобразования клеток может наблюдаться в пределах одной минуты после возникновения сигнала воспаления. В процессе предварительного воздействия стимулов, в частности, бактерий, отмечается увеличение функционального потенциала НГ и МФ — усиление миграции, адгезии, дегрануляции и метаболизма. Это явление, применительно к фагоцитам, получило название прайминга (priming), т.е. подготовки, перевода клеток в рабочее состояние [17, 19, 35]. Таким образом, НГ, достигнув места воспаления, способны распознать патоген через мембранные рецепторы для опсонинов (факторы комплемента C3b и iC3b, Fc-компонент иммуноглобулинов) или через лектины микроорганизмов. В дальнейшем начинается процесс фагоцитоза, осуществляемый с помощью механизма, действующего как замок-молния (от англ. zipper, т.е. последовательного распознавания патогенов псевдоподиями фагоцитов), происходит поглощение микроорганизмов посредством инвагинации плазматической мембраны клеток и образования фагоцитарной вакуоли [25]. При этом активируются две функции фагоцитов: выброс содержимого гранул в фагосому и кислородный взрыв — каскад последовательных реакций образования реактивных метаболитов кислорода, способных разрушить микроорганизм.

В настоящее время схема взаимодействия фагоцитов с патогенами представляется следующей [34]. Во-первых, отмечается более длительный период жизни НГ, особенно при воспалениях и инфекциях; во-вторых, выявлены новые рецепторы, способные к распознаванию иммуномодуляторов; в-третьих, четко установлена способность этих клеток к синтезу различных биологически активных веществ (ЦК, дефенсинов и др.). НГ способны кооперироваться с антигенпредставляющими клетками через предобработку и протеолиз антигенов (например, представлять антиген для вирусспецифических Т-лимфоцитов памяти), а также продуцировать различные факторы, которые модулируют функции лимфоцитов, МН и эозинофилов [3–6, 29, 33]. НГ способны также секретировать в очаг воспаления разнообразные полипептиды — биологически активные белковые компоненты [9].

Особый интерес при исследовании белков цитоплазматических гранул НГ вызывают неферментные бактерицидные белки с низкой молекулярной массой, которые обладают суммарным положительным зарядом и бактерицидным действием. Эти протеины являются специфическим маркером НГ и способны играть роль медиаторов воспаления, факторов проницаемости, стимуляторов метаболических про-

цессов и служить источником неспецифических опсонинов при фагоцитозе, стимулируя адгезию, хемотаксис и зависимый от комплемента лизис [30, 34]. К группе этих белков относятся также протеины, повышающие бактерицидные возможности клеток (например, протеазы, способные утилизировать большую часть компонентов межклеточного матрикса).

Очень важная группа антимикробных пептидов — дефенсины [27]. Это низкомолекулярные пептиды, содержащие цистеиновые и дисульфидные связи. Их деятельность направлена против грамотрицательных и грамположительных бактерий и осуществляется посредством нарушения целостности микробных мембран. Помимо бактерицидности, дефенсины проявляют свойства регуляторов воспалительного процесса, связываясь с ингибиторами протеазы.

Определенное место занимают молекулярные межклеточные медиаторы, выделяемые НГ, — активные метаболиты оксида азота и кислорода [17]. Эти межклеточные посредники фагоцитов способны контролировать развитие воспаления как на ранней, так и на поздней стадии иммунного ответа организма.

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно судить, что НГ обладают богатым потенциалом низкомолекулярных биологически активных веществ, которые они способны выделять во внеклеточное пространство.

Целью изучения фагоцитарного процесса является анализ функциональных свойств фагоцитов, их способности выполнять все стадии фагоцитоза.

Фагоцитарный процесс состоит из ряда последовательных, взаимосвязанных и взаимообусловленных стадий: движение, адгезия, поглощение, дегрануляция, образование активных форм кислорода и азота, киллинг и ращепление объекта фагоцитоза [11, 20, 38].

Движение. Стимулом для движения фагоцита являются компоненты комплемента — С3а, С5а, ИЛ-8 и т.д. (хемоаттрактанты). Эти вещества накапливаются в очаге воспаления и оказывают влияние на движение фагоцитов, а также одновременно усиливают экспрессию на мембране фагоцитов молекул адгезии. Их действие на клетку может осуществляться:

1) изменением скорости движения независимо от его направленя(хемокинез);

2) изменением скорости движения по направлению градиента концентрации фактора (хемотаксис).

Нарушения хемотаксиса происходят при ряде врожденных заболеваний фагоцитарной системы (дефицит специфичных гранул НГ, синдром Дауна и др.), а также наблюдаются при вторичных иммунодефицитных состояниях, развивающихся при ожоговой болезни, диабете, злокачественных заболеваниях, плохом питании, хронических вирусных (грипп, герпес и др.) и грибковых инфекциях.

Адгезия. Адгезивные свойства НГ и МН обусловлены поверхностными рецепторами — селектинами и интегринами. С помощью селектинов осуществляется качание (rolling) фагоцитов по поверхности эндотелиальных клеток перед их твердым прикреплением с помощью интегринов к этой поверхности.

Нарушение адгезивных свойств фагоцитирующих клеток ведет к неспособности этих клеток мигрировать в зону проникновения патогенного агента. Следствием этого является развитие тяжелых гнойных рецидивирующих инфекций, что характерно для врожденных заболеваний фагоцитарной системы, которые связаны с нарушением экспрессии молекул адгезии (LAD-синдром I и II, дефицит специфических гранул НГ и др.), а также при многих хронических инфекциях вирусной, грибковой и бактериальной природы.

Поглощение. Поглотительная способность фагоцитов бывает часто нарушена при ряде острых и хронических инфекционных заболеваниях, а также при аутоимунных процессах. Изменение поглотительной способности фагоцитов может быть связано с нарушением опсонизирующих свойств сыворотки. У больных сепсисом наблюдается понижение как поглощения, так и киллинга НГ грамотрицательных бактерий. Этот дефект связан только с опсонинами.

Дегрануляция. Этот процесс заключается в слиянии фагосомы-вакуоли, содержащей объект фагоцитоза, с лизосомами и образовании фаголизосомы, в которой происходит киллинг и разрушение захваченного патогена. Первыми вливают свое содержимое в фагосому специфические гранулы НГ, содержащие лизоцим, лактоферрин и т.д., вторыми — азурофильные гранулы, содержащие набор самых разнообразных гидролаз.

Киллинг и расщепление. Киллинг микроорганизмов, поглощенных как НГ, так и МН, осуществляется с помощью кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов. В первом случае происходит окисление кислорода НАДФ-оксидазной системы, в результате чего образуются активные формы кислорода, оказывающие сильное микробицидное действие. Во втором случае гибель и разрушение микроорганизма происходят под влияянием кислой реакции среды фаголизосомы, гидролитических ферментов и большого числа микробицидных белков и пептидов. Среди последних большое значение придается дефенсинам — аргининбогатым белкам, которые обладают способностью встраиваться в липидный слой клетки, нарушать ее прони-

цаемость и убивать широкий спектр бактерий, грибов и вирусов.

Определение киллинга и расщепления микроорганизма является интегральным показателем завершенности фагоцитоза. Нарушения в этой стадии могут быть как врожденными (дефицит специфических гранул, миелопероксидазы и др.), так и приобретенными (под влиянием облучения, при недостаточности белкового питания, приеме цитостатиков, диабете, лейкозе, сепсисе и т.д.), и, как правило, они ведут к развитию пиогенных инфекций различной степени тяжести.

При оценке киллинга микроорганизмов фагоцитами следует учитывать, что существуют некоторые различия в элиминации из организма внеклеточных (пиогенных) и внутреклеточных (оппортунистических) паразитов. В элиминации первых (золотистый стафилококк, гемолитические стрептококки, пневмококки, клебсиеллы и др.) главная роль принадлежит НГ, иммуноглобулинам и комплементу, в элиминации вторых (грибы, простейшие, вирусы, микобактерии, сальмонеллы и др.) — Т-лимфоцитам и МФ.

При выявлении сниженной способности фагоцитирующих клеток осуществлять киллинг микроорганизмов важным является установление причины этого снижения. Эти причины могуть быть внешними и внутренними. К внешним относятся факторы, вооружающие фагоциты — опсонины и ЦК, к внутренним –микробицидные системы самой клетки, которые делятся на кислородзависимые и кислороднезависимые.

Сниженная фагоцитарная активность может быть связана с недостаточностью опсонирующей активности сыворотки крови. Эти случаи сравнительно легки для диагностики. Сложнее дело обстоит с идентификацией тех причин снижения киллинга, которые связаны с недостаточностью синтеза ЦК.

Образование активных форм кислорода [20, 26, 28, 31, 32, 36]. Процесс фагоцитоза сопровождается респираторным взрывом, то есть образованием активных форм кислорода. С помощью НАДФ-оксидазной системы кислород окисляется до супероксидазного радикала, последний под влиянием супероксиддисмутазы образует перекись водорода. При ее восстановлении супероксидным радикалом происходит образование гидроксильного радикала. Параллельно с этим может образоваться синглетный кислород, несущий в отличие от кислорода на одной орбите два электрона. Перекись водорода и миелопероксидаза окисляют ионы хлора или другие галогены с образованием гипохлорной кислоты и других продуктов. Все эти соединения обладают микробицидными свойствами.

В НГ почти весь потребляемый кислород минует малочисленные митохондрии и используется на образование оксидантов для осуществления прямой бактерицидной активности этих клеток [17]. В МФ — имеется большее количество митохондрий, система которых гипертрофируется при активации клетки [17]. В зрелых МФ вместо фермента миелопероксидазы существует другая альтернативная система разрушения перекиси водорода и других активных форм кислорода, состоящая из каталазы и глутатионпероксидазы. Существует еще одна особенность этих клеток, которая определяет их функциональную предназначенность как ключевых клеток воспаления. В процессе созревания МН в МФ отмечается резкое снижение внутриклеточного количества азурофильных гранул, которые включают основной арсенал бактерицидных ферментов: миелопероксидазу, катионные белки, сериновые протеазы и лактоферрин, характерные для НГ [17]. Данные органеллы считаются истинными органеллами, мобилизующимися при фагоцитозе, что определяет роль НГ, как “камикадзе” возбудителей острых инфекционных заболеваний.

Азурофильные гранулы и лизосомы — это разные органеллы, хотя их часто отождесвляют. Так, для лизосом МФ характерно наличие таких компонентов, как кислые гидролазы, нейтральные протеазы, небольшое количество пероксидаз, лизоцима, а азурофильные гранулы НГ дополнительно содержат миелопероксидазу и катионные бактерицидные белки [17]. Таким образом, если для азурофильных гранул характерно наличие биологически активных веществ, обладающих четко выраженным бактерицидным эффектом, то для лизосом — преимущественно содержание ферментов, участвующих в процессе переваривания поглощенных объектов (кислые гидролазы, кислые фосфатазы — специфические маркеры лизосом).

При нормальном функционировании фагоцитарной системы иммунитета теоретически инфекционные процессы должны быть маловероятным событием. Тем не менее, они существуют. И это связано не только с появлением микроорганизмов с повышенной вирулентностью. Одной из причин существования инфекционных процессов являются нарушения функциональных свойств фагоцитов и работающих с ними в комплексе других защитных систем организма [14, 18, 20].

Изменения в функционировании НГ могут привести к персистенции инфекционного агента, нарушению элиминации антигенов и иммунных комплексов из организма и в итоге — к отягощению основного патологического процесса [13, 14, 20, 22]. Количественная и функциональная недостаточность нейтрофильного звена иммунной системы рассматривается как фактор риска генеза инфекционных процессов [1, 13, 14, 20, 23].

В настоящее время проводятся систематические научные исследования, направленные на расширение представлений о функциональной активности и взаимоотношениях фагоцитирующих клеток при бактериальных инфекциях различной этиологии, поскольку эта проблема в многофункциональном процессе формирования антиинфекционной резистентности еще недостаточно изучена [10].

Возвращаясь к вышеизложенному, следует еще раз упомянуть о том, что в развитии антиинфекционной резистентности организма важное значение имеет состояние интралейкоцитарных бактерицидных систем [10, 15]. Наличие в секреторных гранулах высокоспецифических соединений, таких как катионные белки, миелопероксидаза, лактоферрин и лизоцим, обусловливает бактерицидный или киллерный потенциал НГ. Это определяет его как "профессиональный фагоцит", способный дезактивировать бактерии, что выгодно отличает его от остальных клеток иммунофагоцитарной системы. Цитохимическое изучение активности бактерицидных систем НГ способствует раскрытию молекулярных основ фагоцитоза.

В развитии антиинфекционной резистентности организма при конкретных инфекционных процессах определяющее значение имеет дифференцированная реакция клеток фагоцитарного звена в зависимости от вида и биологических свойств возбудителей [10].

При воздействии возбудителей псевдотуберкулеза, сальмонеллеза и при стафилококковой инфекции реактивность НГ в очаге воспаления характеризуется стимуляцией как кислородзависимого (миелопероксидаза), так и кислороднезависимого (антимикробные катионные белки) метаболизма. При этом степень изменения активности микробицидных компонентов НГ зависит от видовой принадлежности патогенных бактерий. Затяжной и волнообразный характер процесса секреторной дегрануляции НГ наблюдается после заражения возбудителями генерализованных инфекций — псевдотуберкулеза и сальмонеллеза. Недостаточная фагоцитарная способность НГ в отношении возбудителей псевдотуберкулеза и сальмонеллеза на фоне выраженного снижения содержания внутрилейкоцитарных микробицидных компонентов свидетельствует о секреторной дегрануляции и внутриклеточном бактерицидном действии выделившихся ферментов и катионных белков на микроорганизмы, не поддающиеся фагоцитозу.

Секретируемые НГ биологически активные вещества оказывают макрофагстимулирующее действие, повышая эфективность фагоцитарной функции МФ и их пролиферативную активность [2, 10]. Это является одним из механизмов развития резорбтивной клеточной резистентности, суть которой заключается в том, что недостаточно выраженный у зрелых МФ бактериицидный потенциал повышается за счет поглощения ими секреторных продуктов НГ.

В настоящее время существует следующая трактовка взаимодействия НФ и МФ при бактериальных инфекциях, отличающихся генерализацией и незавершенностью фагоцитоза их возбудителей [10]. В ответ на внедрение бактерий первоначально в тканях возникают аккумуляция и секреторная дегрануляция НГ, внутри и внеклеточно проявляется их киллерный потенциал. Под влиянием микробицидных компонентов НГ стимулируется поглотительная и переваривающая функция МФ в отношении инактивированных бактерий и продуктов распада НГ. Последующая пролиферация МФ способствует очищению организма от возбудителей. При этом развивается гранулематозное воспаление как проявление клеточного тканевого иммунитета. При данном типе инфекционного процесса (генерализованных инфекциях — псевдотуберкулезе и сальмонеллезе) реализуется феномен внеклеточной бактерицидности НГ, лежащий в основе формирования нефагоцитарной тканевой резистентности.

Стафилококковая инфекция представляет собой другой тип инфекционного процесса, для которого характерен завершенный фагоцитоз бактерий НГ за счет активации кислородзависимой миелопероксидазной системы, эффективной в отношении золотистого стафилококка [10, 22]. В неосложненных случаях это проявляется локальным гнойным воспалением.

Таким образом, фагоцитоз является одной из важнейших защитных реакций организма в распознавании, изоляции и обезвреживании носителей чужеродной генетической информации, что играет важную роль в поддержании гомеостаза. Изучение фагоцитоза имеет большое значение для оценки резервов иммунной системы организма, определения глубины, динамики и перспективы развития патологического процесса, в том числе инфекционной природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Матлан В.Л. Профілактика та лікування інфекційних ускладнень онкогематологічних хворих // Укр. журн. гематол. та трансфузіології. — 2006. — № 6 (6). — С. 5–15.*
2. *Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 11-17.*
3. *Влияние нейтрофилокинов на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов и их функциональную активность в процессе формирования иммунитета против чумы / Е.П. Дорошенко, Г.И. Васильева,*

А.К. Киселева, В.Н. Козловский, И.А. Иванова, И.А. Беспалова // Журн. микробиологии. — 2009. — № 1. — С. 52–55.
4. *Влияние нейтрофилокинов на синтез лимфокинов в процессе формировании противочумного иммунитета / Е.П. Дорошенко, Г.И. Васильева, А.К. Киселева, В.Н. Козловский, И.А. Иванова, М.Б. Мишанькин, И.А. Беспалова // Журн. микробиологии. — 2005. — № 1. — С. 61–65.*
5. *Влияние нейтрофилокинов на фагоцитарную активность макрофагов при первичном и вторичном иммунном ответе / Г.И. Васильева, А.К. Киселева, Л.М. Веркина, С.Ю. Тюкавкина // Биотехнология. — 1998. — № 3. — С. 3–9.*
6. *Влияние нейтрофилокинов на функциональную активность макрофагов в процессе формирования противохолерного // Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина, И.А. Беспалова, Н.Д. Омельченко, Е.П. Дорошенко// Журн. микробиол. — 2010. — № 6. — С. 58–61.*
7. *Герасимов И.Г. Функциональная неоднородность нейтрофилов // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 2. — С. 34–36.*
8. *Долгушин И.И, Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. — Екатеринбург: УрОРАН, 2001. — 280 с.*
9. *Долгушин И.И., Зурочка А.В., Чукичева А.В. Регуляторные пептиды нейтрофилов (нейтрофилокины) // Иммунология. — 1995. — № 4. — С. 40–45.*
10. *Исачкова Л.Н., Плехова Н.Г. К развитию представлений об антиинфекционной резистентности // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2002. — № 1. — С. 11–15.*
11. *Карсонова М.И., Мазуров Д.В. Определение переваривающей способности лейкоцитов периферической крови человека с помощью радиометрического метода // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 59–60.*
12. *Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, 1989. — 254 с.*
13. *Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. — Казань: Магариф, 1993. — 122 с.*
14. *Механизм нарушения фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов при острых гнойных хирургических заболеваниях / О.Г. Цой, Д.К. Туребаев, Е.А. Тайгулов, А.С.Баянбаев // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 150.*
15. *Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Фумичова Е.В. Иммунорегуляторная роль нейтрофильных гранулоцитов // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 71–72.*
16. *Олиферун С.Н., Ильинская А.Н., Пинегин Б.В. Оценка фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, макрофагов и незрелых дентритных клеток // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 1. — С. 10–12.*
17. *Плехова Н.Г. Бактерицидная активность фагоцитов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиологии. — 2006. — № 6. — С. 89–96.*
18. *Третьякова И.Е., Долгушин И.И. Состояние секреторной функции нейтрофилов в норме и условиях гнойного раневого процесса // Иммунология. — 2004. — Т. 25, № 5. — С. 260–263.*
19. *Тутельян А.В., Клебова Г.И. Прайминг фагоцитов и его применение в системе оценки специфической активности иммунорегуляторных соединений //Иммунология. — 2004. — № 1. — С. 14–16.*
20. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка основных этапов фагоцитарного процесса: Современные подходы и перспективы развития исследований // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1995. — № 3. — С. 3–10.*
21. *Хаитов Р.Н., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 61–64.*
22. *Хараева З.Ф., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Изучение механизма активирующего действия препарата "суперлимф" на нейтрофилы больных инфекционными заболеваниями, вызванными Staphylococcus aureus // Иммунология. — 2003. — № 2. — С. 86–89.*
23. *Функциональная характеристика зрелых нейтрофилов периферической крови больных хроническим миелолейкозом / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, И.Н. Михайлова, Е.С. Захарова, Т.Н. Заботина, А.Г. Туркина, Н.Д. Хорошко, О.М. Вотякова, М.А.Волкова, А.Ю. Барышников // Гематол. и трансфузиология. — 2002. — Т. 47, № 2. — С. 13–16.*
24. *Швыдченко И.Н., Нестерова И.В., Синельникова Е.Ю. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 1. — С. 31–34.*
25. *A contractile activity that closes phagosomes in macrophages / J.A. Swanson., M.T. Johnson, K. Beningo et al. // J. Cell. Sci. — 1999. — Vol. 112. — P. 307–316.*
26. *Cathcart protein kinase C regulates p67-phox phosphorylation in human monocytes / X. Zhao, B. Xu, A. Bhattacharjee et al. // J. Leukocyte Biol. — 2005. — Vol. 77. — P. 414–420.*
27. *Defensin-rich dense granules of human neutrophils / W.G. Rice, T. Ganz, J. M. Kinkade et al. // Blood. — 1987. — Vol. 70. — P. 757–768.*
28. *Determination of mitochondrial reactive oxygen species: methodological aspects / C. Batandier, E. Fontaine, C. Kriel at al. // J. Cell. Mol. Med. — 2002. — Vol. 6 (2). — P. 175–187.*
29. *Global changes in gene expression by human polymorphonuclear leukocytes during receptor-mediated phagocytosis: Cell fate is regulated at the level of gene expression / D.K. Scott, J. M. Voyich, C. L. Buhl at al. // PNAS. — 2002. — Vol. 99 (10). — P. 6901–6906.*
30. *Host Defense Functions of Proteo-lytically Processed and Parent (Unprocessed) Cathelicidins of Rabbit Granulocytes / K.A. Zarember, S.S. Katz, B.F. Tack et.al// Infect. Immun. — 2002. — Vol. 70 (2). — P. 569–576.*
31. *Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neurophils. / B.M. Babior, C. Takeuchi, J. Ruedi et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100. — P. 3031–3034.*
32. *Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe // J. Leukocyte Biology. — 2005. — Vol. 77. — P. 598–625.*
33. *Labro M.-T. Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or "Immuno-Fairy Tales" // Clin. Microbiol. Rev. — 2000. — № 13 (4). — P. 615–650.*
34. *Neutrophils: molecules, functions and pathophusiological aspects / V. Witko-Sarsat, P. Rieu, B. Descamps-Latscha et al. // Labor. Investig. — 2000. — Vol. 80. — P. 617–653.*
35. *Pabst M. J. Priming of neutrophils / In: P.G. Hellewell, T.J. Williams (ed.). Immunopharmacology of neutrophils. — London: Academic. Press, 1994. — P. 195–221.*
36. *Protein kinase C is required for p47 phos-phorylation and translocation in activated human monocytes/ E.A. Bey, B. Xu, A. Bhattacharjee et al. // J. Immunol. — 2004. — Vol. 173. — P. 5730–5738.*
37. *Selective effects of interleukin (1L)-15 on antifungak activity and 1L-8 release by polymorphnonuclear leukocytes in respose to hyphae of Aspergillus species / R.M. Winn, C. Gil-Lawaignere, E. Rolides at al. // J.Infect. Dis. — 2003. — Vol. 188, № 4. — P. 585–590.*
38. *Werner E. GTPases and reactive oxygen species: switches for killing and signaling // J.Cell. Sci. —2004. –Vol. 117. — P. 143–153.*

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ФАГОЦИТОЗ

Н.К.Скачкова

Огляд літератури присвячений сучасному уявленню про фагоцитоз — однієї з найважливіших захисних реакцій організму в розпізнанні, ізоляції та знешкодженні носіїв чужорідної генетичної інформації. Розглянуто стадії фагоцитарного процесу; надано характеристику функціональної активності клітин, що здійснюють фагоцитоз — нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів; представлені схеми взаємодії фагоцитів один з одним, іншими клітинами і мікроорганізмами за інфекційних процесів.

MODERN PICTURE OF PHAGOCYTOSE

N.K.Skachkova

The literature review have been devoted to the modern picture of phagocytose — one of major protective reactions of organism in recognition, isolation and rendition harmless of foreign genetic data carriers. Stages of phagocytose process have been described. Description have been given to functional activity of cages carrying out phagocytose — neutrophile granulocytes and makrophages; the charts of phagocytes cooperation with each other, other cages and microorganisms at infectious processes have been represented.

УДК 616-008.9-099:616-012

В.В. Вельков

ПРЕСЕПСИН — НОВЫЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ БИОМАРКЕР СЕПСИСА

ЗАО “ДИАКОН”, г. Пущино, Московская область

Актуальность ранней и точной диагностики сепсиса. Каждый год в мире регистрируется 18 миллионов случаев сепсиса, 30% из них заканчиваются летальным исходом [33]. Надежды, что с развитием санитарно-гигиенических мер динамика сепсиса пойдет вниз, оказались тщетными. Только в США с 1979 по 2000 г. среди 750 млн. случаев госпитализации зарегистрировано 10319418 случаев сепсиса. Ежегодный прирост частоты сепсиса — 8,7%, от 164000 в 1979 г. (82,7 на 100000 человек) до 660000 в 2000 г. (240,4 на 100000 человек). 50% летальных исходов в американских отделениях интенсивной терапии происходят именно из-за сепсиса [29]. Одна из основных причин этой удручающей картины — трудности своевременной и точной постановки диагноза сепсиса.

Лабораторная диагностика сепсиса: успехи и проблемы. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) диагностируется при наличии 2 или более признаков из 4: 1) лейкоцитоз >12000 или <4000 в 1 мкл; либо относительное количество их незрелых форм >10%; 2) частота сердечных сокращений >90 в мин; 3) частота дыхания >20 в мин; 4) температура тела >38° или <36°С, 5) отсутствие системной инфекции.

Возможные причины ССВО: 1) тяжелые травмы; 2) хирургическое вмешательство и его осложнения; 3) ожоги; 4) острый панкреатит; 5) иммунодефицит; 6) недостаточность адреналина; 7) легочная эмболия; 8) осложненная аневризма аорты; 9) геморрагия; 10) тампонада сердца; 11) анафилаксия; 12) передозировка лекарственных препаратов.

Осложнениями ССВО могут быть: 1) синдром множественной дисфункции органов (СМДО), другое название — полиорганная недостаточность; 2) гипотензия, связанная с дилятацией сосудов; 3) гиповолемический шок.

Сепсис — инфекция (подтвержденная, например, результатами микробиологических посевов) в сочетании с ССВО.

Тяжелый сепсис — сепсис в сочетании с множественной органной дисфункцией, гипоперфузией либо гипотензией (гипоперфузия сопровождается, но не ограничивается, лактацидозом, олигурией или нарушениеми сознания).

Септический шок — вызванная сепсисом гипотензия (имеющая место, несмотря на адекватное восполнение жидкости) и признаки гипоперфузии органов и тканей.

Гемокультуру часто считают “золотым стандартом” в диагностике сепсиса. Однако ее результат получают, как правило, через 3–7 дней. Более того, из-за применения антибиотиков, предшествовавшего взятию крови, гемокультура часто дает ложноотрицательный результат [25].

Прокальцитонин (ПКТ) — маркер сепсиса с загадочным физиологическим механизмом. ПКТ был открыт в 1984 г как предшественник (прогормон) кальцитонина. Кальцитонин — пептидный гормон, синтезируемый, в основном, парафолликуллярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и в других органах, наиболее заметно — в легких. Основная функция кальцитонина — уменьшение концентрации кальция в плазме за счет ускорения минерализации костной ткани. Повышение внеклеточного кальция стимулирует секрецию кальцитонина.

В норме ПКТ — это промежуточный продукт образования кальцитонина (препрокаль-