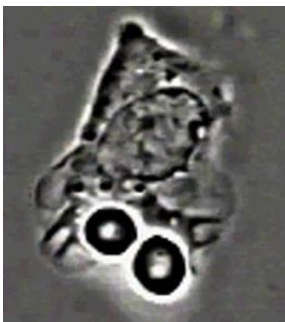


ФАГОЦИТОЗ

Феномен фагоцитоза был открыт Нобелевским лауреатом (1908), великим русским учёным И.И. Мечниковым. Нейтрофилы являются самыми быстрыми клетками, которые мигрируют к патогену под влиянием хемоаттрактантов: липополисахаридов, C3a, C5a, IL-1 β , IL-8, IFN- γ , TNF- α , TNF- β , PAF, LTB₄, калликреина и др. При неспецифическом фагоцитозе перед поглощением частица связывается с такими опсонинами (opsonins) как CRP, MBL, C3b, фибриноген и др., которые облегчают её захват. Макрофаги также способны к неспецифическому, но более медленному по сравнению с нейтрофилами поглощению объектов фагоцитоза. Иногда их называют "клетками-мусорщиками".

Основные стадии процесса фагоцитоза следующие:

1. **Хемотаксис** (chemotaxis).
2. **Опсонизация** (opsonization) и **адгезия** (adherence).
3. **Цитотоксичность** (cytotoxicity) и **эндоцитоз** (endocytosis).
4. **Деградация патогена** (pathogen degradation) и **экзоцитоз** (exocytosis).



Хемотаксис - это движение фагоцита по направлению к патогенной частице в градиенте концентрации хемоаттрактанта. В процессе движения фагоциты постоянно меняют свою форму. Как показано выше, **опсонизация** является процессом взаимодействия фагоцита с сывороточным фактором - опсоном. Фагоцитоз является неспецифическим, если в качестве опсонов служат любые другие вещества кроме антител. С помощью опсонов облегчается процесс **адгезии** объекта фагоцитоза и фагоцита, что приводит к активации мембраны последнего и "**реактивного кислородного ряда (reactive oxygen species, ROS)**", по старой номенклатуре - "**респираторного или метаболического взрыва**" ("**respiratory or metabolic burst**"). Уже на этой стадии начинается **микробицидность**. Затем фагоцит с помощью псевдоподий охватывает патогенную частицу и **эндоцитирует** его. Образуется **фагосома**, которая в последующем сливается с лизосомами с формированием **фаголизосом**. В конце концов объект фагоцитоза **разрушается** и **экзоцитируется** во внешнюю среду.

Микробицидный (цитотоксический) потенциал нейтрофилов может быть реализован с помощью **кислородозависимых (oxygen-dependent)** и **кислородонезависимых микробицидных (oxygen-independent)** систем. При участии кислородозависимых механизмов происходит активация мембраны в ходе "**реактивного кислородного ряда**". Реакционные кислородные радикалы: **супероксиданион (superoxide anion)**, **синглетный кислород (singlet oxygen)** и **гидроксильный радикал (hydroxyl radical)** являются короткоживущими токсическими частицами, образующимися при гексозомонофосфатном шунте за счёт повышенного потребления кислорода и глюкозы. Генерация **оксида азота (nitric oxide)** более характерна для макрофагов и служит их главным микробицидным фактором. Эти радикалы индуцируют апоптоз, провоцируют перекисное окисление липидов, инактивируют некоторые ферменты и нарушают синтез ДНК и РНК микробов.

Однако респираторный взрыв является потенциально опасным в плане деструкции собственных тканей, поэтому в норме он регулируется *супероксидной дисмутазой, каталазой, неферментными антиоксидантами* (витамины С, Е, А и др.). Ещё один важный микробицидный механизм связан с **системой миелопероксидаза-перекись водорода-галоген (myeloperoxydase-hydrogen peroxide-halide system)**, которая инактивирует микроорганизмы путём галогенизации.

1. Генерация супероксиданиона:	$O_2 + \text{электрон} \rightarrow O_2^-$
2. Генерация синглетного кислорода:	$H_2O_2 + OCl^- \rightarrow {}^1O_2 + H_2O + Cl^-$
3. Генерация гидроксильного радикала:	$O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH^- + \cdot OH$
4. Генерация перекиси водорода:	$H_2O + O_2^- + H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$
5. Система миелопероксидаза- H_2O_2 -галоген:	$H_2O_2 + 2Cl^- + H^+ \rightarrow H_2O + Cl_2 + OH^-$
6. Цикл оксида азота:	
$NO_3^- + 2 \text{электрона} \rightarrow NO_2^- + \text{электрон} \rightarrow NO^- + O_2 \rightarrow NO_2^- + H_2O \rightarrow NO_3^-$	

Кислородонезависимые системы связаны с факторами прямого воздействия на микробы. **Лизоцим (lysozyme или 1,4- β -acetylmuramidase)** деполимеризует мукопептиды, из которых состоят стенки некоторых бактерий, расщепляя 1,4- β -связи между фрагментами пептидогликанов (N- ацетилглюкозамина и N-ацетилмураминовой кислоты). **Лактоферрин (lactoferrin)** ингибирует активность железосодержащих бактерий за счёт связывания этого элемента и потенцирует эффекты системы миелопероксидаза- перекись водорода-галоген. **α -дефензин (α defensin)** является неферментным положительно-заряженным катионным белком, который взаимодействуя с отрицательнозаряженными стенками бактерий, нарушает их целостность. Их синтез снижен при муковисцидозе.

Однако, фагоцитоз может быть незавершённым, при этом патоген персистирует. Имеется много иммунологических дефектов, обусловленных фагоцитарными расстройствами (хроническая грануломатозная болезнь, дефекты лейкоцитарной адгезии, синдром "ленивых лейкоцитов" и др.).

Фагоцитарный процесс сопровождается активацией эпителия, что включает воспалительную реакцию. К сожалению, нейтрофилы сами становятся жертвами своей активности и, как "клетки-камикадзе", погибают в этом процессе, потенцируя воспаление, а за счёт высвобождения ферментов - деструкцию собственных тканей.

Фагоцитоз, который происходит с участием антител, является одним из специфических эффекторных механизмов В-клеток (специфический фагоцитоз). Опсонизация антителами IgM и IgG позволяет макрофагам и нейтрофилам фагоцитировать патогены и нейтрализовать их более эффективно. Посредством такой опсонизации любой патогенный объект превращается в гидрофобную положительно заряженную частицу. Субклассы IgG₁ и IgG₃ имеют самую высокую опсоническую активность, связываясь с патогеном через Fab-фрагмент, а с фагоцитом – через Fc-фрагмент. Фагоциты экспрессируют высокоаффинные рецепторы Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16), которые

обеспечивают адгезию и последующий эндоцитоз. Элиминация иммунных комплексов достигается по такому же механизму. Эозинофилы могут осуществлять свою антигельминтную активность путём опсонизации с помощью IgE, что показано для *Schistosoma larvae*.