

Роль хемокинов в развитии противобактериального иммунного ответа

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассмотрены основные иммунопатогенетические особенности развития противобактериального иммунного ответа с участием хемокинов. Отражены эволюционные изменения взаимного влияния клеток, осуществляющих фагоцитоз бактерий. Так, показано преимущественное влияние интерлейкина 8 на нейтрофилы, а для макрофагального хемотаксического протеина 1 характерным является преимущественное влияние на моноциты и макрофаги. ELR-отрицательные хемокины выступают в роли хемотаксических агентов лимфоцитов. Установлено, что одним из ключевых звеньев фагоцитоза является взаимообразное взаимодействие клеток моноцитарно-фагоцитарной системы (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) с эндотелиальными клетками, которое осуществляется через продукцию цитокинов-хемокинов и обеспечивает развитие фазы прочной адгезии нейтрофилов и преодоление ими трансэндотелиального барьера. Бета2-интегрины: Lymphocyte Function-Associated Antigen обеспечивают развитие следующей стадии иммуновоспалительного процесса с привлечением в очаг воспаления лимфоцитов. Недостаток 3-го и 4-го белков системы комплемента препятствуют развитию фазы прочной адгезии, а Very Late Antigen-4 опосредует избирательную адгезию базофилов и эозинофилов, играя тем самым важную роль в развитии аллергических реакций при бактериальных инфекциях. Многие бактерии препятствуют развитию фагоцитоза, особенно нарушая работу хемокиновой системы за счет продукции протеаз. Бактериальные протеазы воздействуют и на внутриклеточные сигнальные пути, что инактивирует активность клеток моноцитарно-фагоцитарной системы. Токсин-продуцирующие бактерии эффективно блокируют активацию комплекса генов, экспрессия которых зависит от NFkB-фактора. Перечисленные механизмы в итоге способствуют развитию незавершенного фагоцитоза и ускоренной апоптотической гибели фагоцитов.

Ключевые слова: нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, цитокины, хемокины, протеазы, белки комплемента, фагоцитоз.

Известно, что каждый из видов развития противoinфекционного иммунного ответа имеет свои особенности. Это, в первую очередь, связано с факторами вирулентности микроорганизмов и состоянием иммунного гомеостаза. Имеет свои особенности и развитие антибактериального иммунного ответа. Так, основным механизмом защиты при бактериальных инфекциях является многостадийный фагоцитоз, осуществляемый преимущественно нейтрофилами. Кроме нейтрофилов, в развитии противобактериального иммунного ответа важное значение имеют и другие клетки моноцитарно-фагоцитарной системы: моноциты, макрофаги, натуральные киллеры (NK). Однако, для эффективного (завершенного) фагоцитоза необходима предварительная опсонизация микроорганизмов, которую осуществляют иммуноглобулины (IgG, IgM), а также белки системы комплемента (C3b), белки острой фазы воспаления и полноценная активация самих нейтрофилов, которая является многофакторной: провоспалительные цитокины (интерлейкины (IL) IL-1 β , IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей α (TNF α)), белки системы комплемента (C3a, C5a) и ряд других факторов. Так, с IL-8 связаны следующие эффекты нейтрофилов: хемотаксис, дегрануляция, повышение способности к адгезии, индукция образования биологически активных липидов, инициация респираторного взрыва. С тромбоцитарным фактором (PF4) связаны хемотаксис, дегрануляция, угнетение мегакариопоэза. Особая роль в защите от бактерий, использующих эпителиаль-

ный тип паразитирования, принадлежит секреторному иммуноглобулину A (sIgA), препятствующему адгезии бактерий к эпителию. Бактерии, способные образовывать капсулу, эффективно могут уходить от фагоцитоза за счет маскировки антигенов клеточной стенки, которые являются высокоиммуногенными, а сами антигены капсулы, имеющие липополисахаридную природу, являются низкоиммуногенными. Кроме того, такие бактерии препятствуют образованию фаголизосом, то есть индукции кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов фагоцитоза.

Сам фагоцитоз является многостадийным процессом, в котором особая роль отводится хемокинам. Хемокины – группа структурно подобных хемотаксических цитокинов, которые привлекают и активируют лейкоциты [4, 10]. Хемокины секретируются активированными эндотелиальными и эпителиальными клетками, фибробластами, нейтрофилами, моноцитами и некоторыми другими клетками. Они индуцируют хемотаксис чувствительных к ним клеток (отсюда их название – хемотаксические цитокины, сокращённо хемокины). Одна группа хемокинов (интерлейкин 8 – IL-8) является провоспалительными цитокинами и стимулирует миграцию иммунных клеток к месту инфицирования. Другая группа функционирует в нормальном гомеостазе и контролирует миграцию клеток в процессе жизнедеятельности и развития нормальных тканей организма. Рецепторы хемокинов являются трансмембранными белками, относящимися к обшир-

ной группе так называемых рецепторов, сопряженных с G белком (серпентиновые рецепторы, GPCR) [11, 13].

Хемокины были впервые идентифицированы в 1977 г. Их разделяли по особенностям химической структуры, а именно по конфигурации остатков цистеина (в однобуквенном обозначении C). В настоящее время обнаружено около 50 хемокинов, относящихся к 4 подсемействам, идентифицированы 20 хемокиновых рецепторов. Хемокины разделены на 4 семейства: CXС-, CC-, CX₃C- и C-хемокины. CXС-хемокины – пептиды, которые имеют 1 аминокислоту, разделяющую первые два цистеина. Хемокины семейства CC-хемокинов являются смежными. В целом, CXС-хемокины – это хемоаттрактанты для нейтрофилов, в то время как CC-хемокины – для моноцитов, эозинофилов и лимфоцитов. IL-8 известен как CXС-хемокин. Это семейство хемотаксических цитокинов является мощным и эффективным аттрактантом для нейтрофилов и, как полагают, является прежде всего ответственным за активацию нейтрофилов при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями [3, 17].

В хемокинах подсемейства CC, или β-хемокинах, два N-концевых цистеина не разделены друг от друга другими аминокислотами. Эта самая большая группа, состоящая из 27 белков. Они обозначаются CCL (от англ. CL chemokine ligand) от CCL1 до CCL27. Хемокины подсемейства CC индуцируют миграцию моноцитов, а также других клеток, таких как NK-клетки и дендритные клетки. Например, хемокин CCL2 (англ. monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) вызывает миграцию моноцитов из крови в ткани и их дифференцировку в макрофаги. Обнаружено 10 рецепторов для этих хемокинов [6, 14].

Хемокины подсемейства CXС характеризуются наличием одной аминокислоты, разделяющей N-концевые цистеины (отсюда X в названии). Обнаружено 17 представителей этой группы, причём она ещё подразделяется на две категории в зависимости от наличия специфической аминокислотной последовательности – глутаминовая кислота – лейцин – аргинин непосредственно перед первым цистеином (обозначаются как ELR-положительные по сокращению от данных аминокислот). ELR-положительные хемокины подсемейства CXС индуцируют миграцию нейтрофилов, взаимодействуя с рецепторами CXCR1 или CXCR2 на поверхности клеток. К этим хемокинам относится IL-8, который приводит к рекрутированию нейтрофилов из периферической крови в повреждённую ткань. ELR-отрицательные хемокины подсемейства CXС, например CXCL13, являются хемотаксическими агентами для лимфоцитов. Обнаружено 7 рецепторов для этого типа хемокинов (CXCR1-7). Хемокины CXС-семейства (CXCL/GRO-α, CXCL2/GRO-β, CXCL3/GRO-γ, CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2 и CXCL8/IL-8) являются мощными нейтрофильными хемоаттрактантами как *in vivo*, так и *in vitro*. Существуют данные об антибактериальных свойствах перечисленных хемокинов при легочных инфекциях. Подавление в эксперименте секреции этих хемокинов снижало приток нейтрофилов в ответ на бактериаль-

ную инфекцию: *E. coli*, *L. pneumophila*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *Bordetella bronchiseptica* [8, 15, 18].

Хемокины подсемейства C являются в определённой степени исключением, так как содержат только 2 цистеина вместо обычных 4. Таким образом, на N-конце молекулы имеется лишь один цистеин. Это подсемейство включает 2 хемокина: XCL1 (лимфотактин-α) и XCL2 (лимфотактин-β). Эти хемокины необходимы для рекрутирования Т-лимфоцитов в вилочковую железу [12, 22].

Подсемейство CX₃C характеризуется наличием 3 аминокислот между N-концевыми цистеинами и включает единственный хемокин CX3CL1, или фракталин. Фракталин может как секретироваться клеткой, так и взаимодействовать с поверхностью синтезирующей его клетки. Таким образом, он может функционировать как хемотаксический цитокин и как молекула клеточной адгезии [21, 24].

IL-8, или хемокин CXCL8, – один из основных провоспалительных хемокинов, секретируемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, играющий важнейшую роль в привлечении нейтрофилов в очаг воспаления, а также в их активации. Относится к хемокинам подсемейства CXС. На клетках-мишенях связывается с двумя рецепторами CXCR1 и CXCR2, первый из которых характеризуется более высокой эффективностью.

IL-8 состоит из 72 аминокислот, молекулярная масса 8,8 кДа. Хемокины этого подсемейства содержат 4 цистеина, образующих 2 дисульфидные связи, формируя специфическую трёхмерную конфигурацию белка, необходимую для связывания с рецепторами IL-8. Служит хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов и при высвобождении приводит к миграции этих клеток к участку тканевого повреждения [1, 26].

Рассмотрим роль основных хемокинов, рецепторов для них в развитии стадий фагоцитоза.

Миграция нейтрофилов к месту локализации бактериальных агентов включает три этапа: 1) адгезия (прилипание) на эндотелии сосудов воспалённых тканей в результате взаимодействия молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и активированных эндотелиальных клеток; 2) проникновение через эпителий; 3) перемещение в направлении очага бактериальной инфекции под влиянием хемотаксиса. Эти процессы регулируются присутствующими на поверхности мигрирующих клеток белками (которые взаимодействуют с эндотелием, тканевыми клетками или внеклеточным матриксом), а также растворимыми сигнальными молекулами – хемокинами и другими хемоаттрактантами.

Центральным звеном в развивающихся событиях является взаимообразное взаимодействие клеток моноцитарно-фагоцитарной системы (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) с эндотелиальными клетками. Со стороны фагоцитов это сводится к продукции IL-1, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, интерферонов (IFNα, IFNγ), фактора некроза опухолей α (TNFα), трансформирующего ростового фактора β (TGFβ), макрофагального хемотаксического протеина (MCP-1), миграции ингибирующего фактора (MIF), макрофагального

белка воспаления (MIP-1, MIP-2), моноцитарно-гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (M-CSF, G-CSF, GM-CSF). Эндотелиальные клетки секретируют M-CSF, G-CSF, GM-CSF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13, IL-15, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), MCP-1, P- и E-селектины. Это обеспечивает экспрессию поверхностных молекул эндотелиальной клетки: CD54 (ICAM-1), CD106 (VCAM-1 – vascular cellular adhesion molecule-1), CD73, CD99, молекулы Human Leucocyte Antigen 2 класса (HLA-DR) – с последующим развитием фазы прочной адгезии [5, 9, 16, 27].

P-селектин экспрессируется эндотелиальными клетками на поверхность в течение буквально нескольких минут после начала бактериальной инфекции, привлекая нейтрофилы на самых ранних стадиях иммунной защиты. Экспрессия E-селектина является индуцибельной, и на его появление требуется несколько больше времени. Появление нейтрофилов в очаге острого воспаления отчасти обусловлено экспрессией E-селектина, которая начинается через 2–4 ч, а через 24 ч прекращается. Все это способствует связыванию нейтрофилов с эндотелиальными клетками и развитию фазы прочной адгезии [7, 19, 20].

Важную роль в миграции нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов выполняют также экспрессируемые на лейкоцитах бета2-интегрины: Lymphocyte Function-Associated Antigen – LFA-1 (лиганд ICAM-1) и рецептор для 3-го компонента комплемента (CR3), которые связываются с эндотелиальными молекулами межклеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов. Например, LFA-1 связывается с Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (CD54, ICAM-1) и ICAM-2 [20, 25].

В культуре клетки эндотелия конститутивно синтезируют ICAM-2. В связи с этим высказано предположение, что именно этот белок определяет фоновый уровень связывания лимфоцитов с эндотелием различных типов *in vivo*. Например, уровень экспрессии ICAM-2 на эндотелии мозговых сосудов относительно низок, и этому соответствует весьма незначительная трансэндотелиальная миграция лимфоцитов. Напротив, экспрессия ICAM-1, в норме низкая на поверхности эндотелия, может быть резко повышена цитокинами: $TNF\alpha$, IL-1 β или IFN γ . В условиях *in vitro* индуцированная экспрессия ICAM-1 наблюдается в период 8–96 ч после стимуляции, что соответствует более позднему прибытию в очаг воспаления *in vivo* лимфоцитов и моноцитов [16, 18].

Роль CR3 в привлечении фагоцитов в очаг воспаления установлена в опытах *in vivo* с использованием антител анти-CR3, которые подавляют миграцию данных клеток. У больных с дефицитом молекул лейкоцитарной адгезии, подверженных тяжелым формам инфекционных заболеваний, отмечена недостаточность всех бета2-интегринов (LFA-1, CR3 и CR4) [12, 23].

Аналогично ICAM-1 в области воспаления индуцируется экспрессией VCAM-1. В условиях *in vitro* это происходит синхронно. VCAM-1 связывается с интегрином очень позднего антигена 4 (Integrin

alpha4 beta1- Very Late Antigen-4 – VLA-4), который экспрессируют некоторые субпопуляции лимфоцитов, и опосредует избирательную адгезию базофилов и эозинофилов, играя тем самым важную роль в аллергических реакциях при бактериальных и других видах инфекций [20, 22].

Поскольку механизмы индукции E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 у разных популяций лимфоцитов и клеток эндотелия на различных участках сосудистого русла тонко различаются, это обеспечивает и тонкую настройку миграции лейкоцитов сквозь эндотелий при воспалении, а также последовательное прибытие в очаг различных клеточных популяций. Установлено, что скорость хемотаксического перемещения для нейтрофилов и макрофагов сопоставима, различия во времени поступления, вероятно, связаны с разной скоростью их активации [15, 28]. Прилипание лимфоцитов к эндотелию можно подавить антителами к молекулам межклеточной адгезии лимфоцитов или эндотелия, а также растворимыми препаратами самих этих молекул. Именно на таком подходе основан способ лечения болезни иммунологического патогенеза [10, 18].

Таким образом, рассмотренные эффекты хемотаксиса фагоцитирующих клеток тесным образом связаны с состоянием хемокиновой системы, от которой в итоге и зависит исход фагоцитоза.

Однако бактерии в процессе эволюционного противодействия работе иммунной системы выработали эффективные механизмы, нарушающие работу хемокиновой системы. Так, бактериальные протеазы, мишенью которых является хемокин IL-8, впервые были описаны у *P. gingivalis*. Они представляют собой группу гингипаинов, растворимые формы которых (RgpA, RgpB, Kgp) увеличивают активность IL-8 в тканях, тем самым способствуя массивной инфильтрации нейтрофилами очагов воспаления, а связанные с бактериальной клеткой формы, наоборот, инактивируют IL-8, расщепляя его в нескольких местах полипептидной цепи [17, 21].

Эластаза *P. aeruginosa* эффективно разрушает человеческий CCL5 (RANTES), моноцитарный MCP-1, ENA-78, нарушая тем самым хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и базофилов, то есть нарушается процесс привлечения лейкоцитов в очаг инфекции. Дегградация хемокинов протеазами синегнойной палочки вносит существенный вклад в обмен хемокинов при инфекции *P. aeruginosa* и таким образом содействует хронизации воспалительного процесса [26]. Протеазы SlyCEP *S. pyogenes* способны расщеплять С-концевой домен мышиных хемокинов групп CXС, KC и MIP-2. Способность расщеплять IL-8 SlyCEP *S. pyogenes* представляет собой один из механизмов ингибирования миграции и подавления нейтрофильного фагоцитоза этих бактерий [27]. К тому же для SlyCEP показана способность расщеплять granulocyte chemotactic protein 2 (GCP-2) и онкогенный ростовой фактор альфа (GRO α) основных хемокинов человека. Расщепление GCP-2 и GRO α ферментом SlyCEP аннулирует их способность первично активировать нейтрофилы, значительно снижая

эффективность механизмов врожденного иммунного ответа и, в первую очередь, фагоцитоз [21, 28].

Бактериальные протеазы воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути. Связывание патогенов с паттерн-распознающими рецепторами (PRP) приводит к передаче сигнала внутрь клетки и активации нескольких сигнальных внутриклеточных систем. Прежде всего это системы митоген активируемой протеин-киназы (MAPK, ERK, NK и p38) и сигнального пути ядерного транскрипционного фактора κ B (NF κ B), регулирующих продукцию провоспалительных цитокинов, и ответных реакций врожденного иммунитета, включая мобилизацию нейтрофилов, активацию макрофагов и выделение бактерицидных эффекторных молекул (активные формы кислорода, нитроксидные радикалы). Каскад передачи сигнала регулируется по типу обратной связи ковалентной модификацией вовлеченных внутриклеточных факторов либо фосфорилированием, либо связыванием с SUMO белками – маленький белок, главный участник посттрансляционной модификации (под названием сумоилирование) разных белков в клетке от дрожжей до человека. Процесс сумоилирования является необходимым для регуляции широкого спектра клеточных процессов, включая экспрессию генов, клеточный цикл, локализацию белков и состояние хроматина, выполняющих функции модуляторов внутриклеточных ферментов). Одни бактерии имеют приобретенную способность к разрушению модуляторов этих сигнальных путей посредством введения внутрь клеток хозяина специфичных бактериальных протеаз, которые активируют клеточные изопептидазы. В конечном итоге происходит нарушение передачи внутриклеточного сигнала, что приводит к апоптотической гибели клеток. Именно эту стратегию выживания демонстрируют патогенные виды иерсиний (*Yersinia pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*) [2, 8, 24]. Иерсинии за счет своих ферментов (YopP), гомологичных YopJ, нарушают внутриклеточные сигнальные метаболические пути, ответственные за выработку клеткой трансмиссоров интерферона, NF- κ B и MAPK-системы [19, 21]. Недавно обнаружено, что YopJ способна проявлять ацетилтрансферазную активность. Предполагается, что YopJ/P ацетирует MMPK киназы (MKK6, MEK2) клеток организма хозяина, что блокирует их последующее фосфорилирование и активацию [25]. Наряду с YopJ-подобными ферментами иерсиний и другие виды грамотрицательных патогенных бактерий образуют белки, относящиеся к специфичным протеазам (например, протеаза SseL, выделенная из *Salmonella enterica*), ингибирующим активацию NF B [28]. Подобной активностью обладают протеазы (ChlyDub1, ChlyDub2), экспрессируемые *Chlamydia trachomatis*, и протеаза ElaD *E. coli* [20]. Существенно, что ChlyDub1,2 и ElaD экспрессируются только у патогенных видов бактерий [27]. Также к ферментам, воздействующим на модуляторы внутриклеточных сигнальных систем, относятся цистеиновые протеазы *Yesinia pestis* (YopT). Фермент YopT расщепляет внутриклеточные факторы RhoA, Rac, и Cdc42 ГТФ-азу в клетках хозяина, тем

самым нарушая процессы полимеризации актина, и в конечном итоге, разрушают цитоскелет клеток [18]. В итоге клетки моноцитарно-фагоцитарной системы теряют способность фагоцитировать бактерии.

В противоположность ферментам, описанным выше, которые попадают в клетку хозяина через мембрану, токсин *Bacillus anthracis* попадает внутрь клетки только при эндоцитозе, после чего он перемещается из эндосом в цитоплазму и его металлопротеиназный компонент, относящийся к летальному токсину, расщепляет MKK киназы, тем самым эффективно блокируя активацию комплекса генов, экспрессия которых зависит от NF κ B фактора [2, 28]. Видимо, такой механизм присущ и другим бактериальным агентам, у которых основной фактор вирулентности – токсинобразование.

Воздействуя на фагоциты, бактериальные протеазы способны ускорять их преждевременную апоптотическую гибель либо инактивируют их бактерицидную активность. Тонкие механизмы этих процессов заключаются в манипуляции каскадом модуляторов, вовлеченных во внутриклеточные сигнальные метаболические пути [20]. Кроме того, для стрептопаина SpeB показана способность избирательного протеолиза антител в «шарнирной» области их молекулы [26]. Таким образом, *in vivo* SpeB вносит вклад во внутриклеточное выживание *S. pyogenes* в макрофагах, так же, как и ауринолизин способствует выживанию *S. aureus* в фагоцитах [13].

За счет протеолитической модификации специфических рецепторов на клеточной мембране фагоцитов бактерии нарушают их фагоцитарную активность. Так, бактериальные протеазы вызывают расщепление цитоклиновых рецепторов, рецепторов субкомпонентов комплемента (C5aR), а также CD14, CD31, CD44, синдекан-1 R и рецептора урокиназо-подобного активатора плазминогена [21]. У *S. aureus* открыт механизм избирательного расщепления CD11b на фагоцитах стафилококком (SspB), цистеиновой протеиназой, которая обеспечивает эффективное устранение и гибель фагоцитов [27]. Подобные эффекты в отношении CD31-рецептора на нейтрофилах оказывают протеазы (гингипаины), образуемые *P. gingivalis* [23].

Таким образом, бактерии в процессе своего эволюционного развития совершенствовали свою специализированную защиту, которая эффективно нарушает различные стадии фагоцитоза, в том числе и хемокиновые эффекты, способствуя в итоге латентному, персистирующему, хроническому течению инфекций.

Литература

1. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
2. Морозова, Е. Б. Прогностическая значимость генного полиморфизма ММП-1, ММП-3 и МТНFR в развитии лейомиомы матки / Е.Б. Морозова, А.Б. Чухловин, А. А. Тотолян // Журн. акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, вып. 3. – С. 54–59.
3. Москалёв, А.В. Лабораторные методы оценки иммунного статуса / А.В. Москалёв, В.Н. Цыган, А.В. Чечеткин //

- Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. – 3-е изд., испр. доп., т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 243–328.
4. Москалёв, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалёв, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 351 с.
 5. Москалев, А.В. Роль нейтрофильных гранулоцитов в иммуновоспалительном процессе / А.В. Москалев [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4 (56). – С. 191–195.
 6. Москалев, А.В. Аутоиммунные заболевания. Диагностика и лечение / А.В. Москалев [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2017. – 218 с.
 7. Мустафина, О.Е. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза / О.Е. Мустафина, Я.Р. Тимашева // Молекулярная медицина. – 2008. – № 1. – С. 56–64.
 8. Онищенко, Г.Г. Генетический полиморфизм при инфекционных болезнях / Г.Г. Онищенко [и др.] // Вестн. Росс. воен. мед.-акад. – 2008. – № 3 (23). – С. 16–36.
 9. Останин, А.А. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флуориметрии / А.А. Останин, Е.Р. Черных // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 25–32.
 10. Сысоев, К.А. Диагностическая роль определения хемокинов и их рецепторов при хроническом гепатите С / К.А. Сысоев, А.Б. Чухловин, А.А. Тотолян // Клин. лаб. диагностика. – 2013. – № 2. – С. 23–29.
 11. Старикова, Э.А. Изменения профиля секретируемых хемокинов эндотелиальных клеток и моноцитов при разных условиях кокультивирования / Э.А. Старикова [и др.] // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2010. – Т. 150, № 10. – С. 420–423.
 12. Akalin, E. Glomerular infiltration by CXCR3+ ICOS+ activated T cells in chronic allograft nephropathy with transplant glomerulopathy / E. Akalin [et al.] // Am. J. Transplant. – 2003. – Vol. 3. – P. 1116–1120.
 13. Allen, S.J. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism / S.J. Allen, S.E. Crown, T.M. Handel // Annu. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 787–820.
 14. Antonelli, A. Age-dependent changes in CXC chemokine ligand 10 serum levels in euthyroid subjects / A. Antonelli [et al.] // J. Interferon. – 2005. – Vol. 25. – P. 547–552.
 15. Antonelli, A. Increase of CXC chemokine CXCL10 and CC chemokine CCL2 serum levels in normal ageing / A. Antonelli [et al.] // Cytokine. – 2006. – Vol. 34. – P. 32–38.
 16. Beck, L.A. Functional analysis of the chemokine receptor CCR3 on airway epithelial cells / L.A. Beck [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177, № 5. – P. 3344–3354.
 17. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
 18. Hartl, D. Infiltrated neutrophils acquire novel chemokine receptor expression and chemokine responsiveness in chronic inflammatory lung diseases / D. Hartl [et al.] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 181. – P. 8053–8067.
 19. Lacoma, A. Biomarkers in the management of COPD / A. Lacoma, C. Prat, F. Andreo // Eur. Respir. Rev. – 2009. – Vol. 18. – P. 96–104.
 20. Lazzeri, E. CXCR3-binding chemokines: novel multifunctional therapeutic targets / E. Lazzeri, P. Romagnani // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. – 2005. – Vol. 5. – P. 109–118.
 21. Mattaliano, M.D. LOX-1-dependent transcriptional regulation in response to oxidized LDL treatment of human aortic endothelial cells / M.D. Mattaliano [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. 1329–1337.
 22. McCarron, M. Activated human neonatal CD8+ T cells are subject to immunomodulation by direct TLR2 or TLR5 stimulation / M. McCarron, D.J. Reen // J. Immunol. – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 55–62.
 23. Ochiel, D.O. Innate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens / D.O. Ochiel [et al.] // Curr. Womens Health Rev. – 2008. – Vol. 4. – P. 102–117.
 24. Quigley, M.F. CXCR5+ CCR7 – CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles / M.F. Quigley [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2007. – Vol. 37, № 12. – P. 3352–3362.
 25. Sallusto, F. Understanding dendritic cell and T-lymphocyte traffic through the analysis of chemokine receptor expression / F. Sallusto, A. Lanzavecchia // Immunol. Rev. – 2000. – Vol. 177. – P. 134–140.
 26. Schober, A. Chemokine-like functions of MIF in atherosclerosis / A. Schober, J. Bernhagen, C. Weber // J. Mol. Med. – 2008. – Vol. 86. – P. 761–770.
 27. Yamagata, T. Over expression of CD-11b and CXCR1 on circulating neutrophils: its possible role in COPD / T. Yamagata [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 890–899.
 28. Ye, J. Regulation of PPAR-gamma function by TNF-alpha / J. Ye // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2008. – Vol. 374. – P. 405–408.

A.V. Moskalev, V.B. Sboychakov, V.N. Tsygan, A.V. Apchel

Role of chemokines in the antibacterial immune response development

Abstract. General immunopathological characteristics of an antibacterial immune response development were analyzed. Evolutional changes of mutual phagocytes and bacteria interaction were represented. Thus, the predominant effect of interleukin-8 on neutrophils is shown, while for macrophage chemotactic protein 1 there are monocytes and macrophages, which are typically under its effect. ELR-negative chemokines are lymphocytes' chemotactic agents. Conversely, cell cooperation of monocyte-phagocyte system (neutrophils, monocytes, macrophages) with endothelial cells is one of the key phagocytosis component, which is realized through cytokine-chemokine production and provides development of solid neutrophil adhesion phase and its transendothelial barrier overcome. Beta 2-Integrins – Lymphocyte Function-Associated Antigen provides development of the next immunoinflammatory process stage with lymphocytes attraction to the focus of inflammation. The lack of the third and fourth proteins of the complementary system prevents the development of solid adhesion phase; a Very Late Antigen-4 mediates selective basophil and eosinophil adhesion, playing an important role in allergic response development in bacterial infections. Many bacteria prevent phagocytosis development, especially through chemokine system disturbing due to protease production. Bacterial proteases affect intracellular signal pathways that inactivates the activity of monocyte-phagocyte system cells. Toxin-producing bacteria effectively blocks an activation of a gene complex, which expression depends on NFkB factor. In the end, the discussed mechanisms promote uncompleted phagocytosis development and accelerate apoptotic phagocyte death.

Key words: neutrophilic granulocyte, monocytes, lymphocytes, cytokines, chemokines, proteases, protein of complements, phagocytosis.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiaarm@yandex.ru