

Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа

А.А. Галкин, В.С. Демидова

Клинико-диагностический отдел ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, Большая Серпуховская, 27

Контакты: Валентина Семеновна Демидова demidova@ixv.ru

В статье обобщены литературные данные о механизмах примирования и активации циркулирующих в кровеносном русле нейтрофилов, адгезионных и неадгезионных механизмах взаимодействия нейтрофилов с эндотелием и описана их роль в возникновении синдрома системного воспалительного ответа. Взаимодействие циркулирующих нейтрофилов с активированным эндотелием — центральное событие в процессе воспаления. Оно включает разнообразные молекулярные события, связанные с адгезией и миграцией нейтрофилов, а также с нарушением проницаемости эндотелия. Одновременная чрезмерная активация эндотелия и нейтрофилов может приводить к повреждениям эндотелия адгезированными нейтрофилами. Цитотоксическое взаимодействие нейтрофилов с эндотелием вносит существенный вклад в патогенез сосудистых и тканевых повреждений при циркуляторных расстройствах и в случае развития синдрома системного воспалительного ответа. Обсуждаются нарушения процессов миграции и фагоцитоза нейтрофилов при синдроме системного воспалительного ответа, связь этих нарушений с примированием и активацией нейтрофилов, а также клиническое значение этих показателей.

Ключевые слова: нейтрофилы, синдром системного воспалительного ответа, активация, миграция, фагоцитоз и адгезия нейтрофилов, апоптоз, цитотоксичность, эндотоксин, эндотоксемия, цитокины, эндотелий сосудов микроциркуляторного русла, сосудистая проницаемость, интегрины, лейкоцитарная эластаза, раны, ожоги, воспаление легких

DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-2-25-31

Neutrophils and systemic inflammatory response syndrome

A.A. Galkin, V.S. Demidova

Clinical and Diagnostic Department, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia;
27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

The paper summarizes the data available in the literature on the mechanisms responsible for the priming and activation of neutrophils circulating in the blood bed and on the adhesion and nonadhesion mechanisms of neutrophil-endothelium interactions and describes their role in the occurrence of systemic inflammatory response syndrome. The interaction of circulating neutrophils with the activated endothelium is the central event during inflammation. It includes diverse molecular events associated with neutrophil adhesion and migration and with impaired endothelial permeability. The simultaneous overactivation of the endothelium and neutrophils may give rise to endothelial damage caused by adherent neutrophils. The cytotoxic neutrophil-endothelium interaction makes a considerable contribution to the pathogenesis of vascular and tissue injuries in circulatory disturbances and if the systemic inflammatory response syndrome develops. Impaired neutrophil migration and phagocytosis in systemic inflammatory response syndrome, the association of these impairments with neutrophil priming and activation, and the clinical value of these indicators are discussed.

Key words: neutrophils, systemic inflammatory response syndrome, activation, migration and adhesion phagocytes neutrophils, apoptosis, cytotoxicity, endotoxin, endotoxemia, cytokines, microcirculation vascular endothelium, vascular permeability, integrins, leukocyte elastase, wounds, burns, pneumonia

Введение

Прижизненное исследование функций нейтрофилов, выделенных из крови пациентов с различными заболеваниями для применения их в клинической диагностике, начало бурно развиваться с середины XX века. В это время начали разрабатываться новые цитофизиологические и биохимические методы исследования фагоцитов. Экспериментальному изучению подверглись такие функции нейтрофилов, как адгезия, распластывание, случайное блуждание и его разновидность — хемотаксис, фаго-

цитоз, респираторный взрыв, секреторная дегрануляция, апоптоз и некроз.

Уже к 80-м годам XX века складывается отчетливое представление о двойственной роли нейтрофилов в воспалении. Наряду с такими защитными функциями нейтрофилов, как подвижность и фагоцитоз, обеспечивающими их выход в рану и уничтожение микробов, показано существование активированного состояния нейтрофилов, которое может при определенных условиях приводить к дополнительным повреждениям тканей организма-хозяина и осложнять течение заболевания.

Нейтрофилы – сильно вооруженная популяция клеток, использующих для борьбы с микробами высокотоксичные радикалы кислорода и разнообразные гидролитические ферменты, которые высвобождаются внутри фагосомы в процессе фагоцитоза и внутриклеточного переваривания бактерий. Запуск этих сопряженных между собой цитотоксических функций нейтрофилов объединяют под общим понятием «активация», которое никакого отношения не имеет к ускорению движения или усилению фагоцитоза.

Экспериментальные работы показали, что при увеличении объема поврежденных тканей и избытке некоторых растворимых факторов активации кислородные радикалы и содержащиеся в гранулах нейтрофилов ферменты могут высвобождаются во внешнюю среду и оказывать цитотоксическое действие на ткани организма-хозяина. Гибель нейтрофилов вследствие их некроза также приводит к высвобождению цитотоксических продуктов. Образование гнойных ран связано именно с такими процессами неконтролируемого высвобождения цитотоксических продуктов фагоцитов. В настоящее время накоплен большой экспериментальный и клинический материал, позволяющий рассматривать активацию нейтрофилов в качестве реакции, предрасполагающей при ряде условий к неконтролируемой цитотоксичности и деструкции тканей при воспалении.

В данной работе мы обсуждаем роль в воспалении циркулирующих в кровяном русле нейтрофилов. Это важно, так как эти нейтрофилы служат основным объектом в клинических исследованиях в целях диагностики и прогноза различных воспалительных заболеваний, а также потому что поведение нейтрофилов в циркуляции существенно отличается от поведения в тканях [1, 2].

Синдром системного воспалительного ответа

Длительное время воспаление рассматривалось как исключительно местный процесс, хотя давно известен феномен «злокачественного» воспаления, при котором генерализованно повреждается эндотелий сосудов микроциркуляции, вследствие чего снижается объем циркулирующей плазмы, развивается интерстициальный отек, возникают множественные микротромбы, приводящие к нарушению внутриорганной микроциркуляции, анаэробному метаболизму тканей и дисфункции клеток. Источником такого «злокачественного» воспаления может быть массивное повреждение тканей или кровоизлияние при тяжелых травмах, геморрагическом панкреонекрозе, обширных ожогах и др. Клиническими и лабораторными методами диагностики такое воспаление часто неотличимо от сепсиса, что указывает на единство механизмов, приводящих к генерализации воспаления.

В 1985 г. была высказана мысль, что множественные дисфункции органов при сепсисе могут быть результатом не самой по себе инфекции, но генерализованной воспалительной реакции [3].

В начале 90-х годов XX века R. Bone предложил термин “systemic inflammatory response syndrome” (SIRS) для описания синдрома системного воспалительного ответа на повреждения различной степени тяжести, не обязательно связанные с инфекцией или сепсисом, так как проявления SIRS могут встречаться при многих других условиях, таких как травма, панкреатит, кровопотеря, ожоги или обширные хирургические вмешательства [4]. Сепсис можно рассматривать как SIRS, вызванный инфекцией. Однотипность клинических проявлений SIRS при разных видах патологии, таких как механическое повреждение тканей, микробная инвазия, высвобождение эндотоксина, ишемия с некрозом или последующей реперфузией, определяется общими патогенетическими механизмами развития системного повреждения. Два основных критерия SIRS – гипотензия и дисфункция – отражают нарушение микроциркуляции органов [5].

SIRS характеризуют как ненормальную генерализованную воспалительную реакцию в органах, удаленных от первичного очага воспаления. Ведущим механизмом возникновения SIRS признается неконтролируемое распространение в крови провоспалительных или сигнальных цитокинов. Если первоначально цитокины поступают из первичного очага воспаления, то при развитии SIRS их выделяют макрофаги других органов и тканей и генерализованный воспалительный ответ может самоподдерживаться даже в отсутствие первоначально запустивших его стимулов.

Цитокиновый профиль различается в зависимости от пускового фактора: так, при инфекции доминирует фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), а при физической травме преобладают интерлейкины (IL) 6 и 8 [5]. Цитокиновый профиль после ожогов в основном состоит из IL-1 β и фактора ингибирования миграции (migration inhibition factor, MIF), тогда как при сепсисе – из TNF- α и IL-6 [6].

Особенность эндотоксина LPS и провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 заключается в том, что они активируют эндотелиальные клетки, увеличивая экспрессию рецепторов адгезии E- и P-селектинов и ICAM-1 на них. Оптимальное время инкубации эндотелия с цитокинами и LPS составляет 4–6 ч, а с факторами роста – до 18 ч, это объясняется тем, что для экспрессии некоторых молекул адгезии на эндотелии требуется синтез белков. Активация эндотелия цитокинами делает его гиперадгезивным для нейтрофилов, с помощью этого механизма обеспечивается узнавание лейкоцитами участка воспаления [7, 8].

Кроме того, провоспалительные цитокины активируют разнообразные популяции клеток к выбросу вторичных цитокинов и ростовых факторов. Так, эндотоксемия часто сопровождается увеличением циркулирующих IL-8, C5a, LTB₄, PAF, GM-CSF и других растворимых медиаторов, способных модулировать функции нейтрофилов [5, 8].

Примирование и активация циркулирующих нейтрофилов

Появление в крови провоспалительных цитокинов и медиаторов даже в очень невысоких концентрациях способно вызывать примирование (от priming — «подготовка») циркулирующих нейтрофилов. Примированный нейтрофил отличается от покоящегося повышенной чувствительностью к дополнительному стимулу и вследствие этого повышенной способностью вступать в активированное состояние. В норме нейтрофилы при стимуляции проявляют довольно ограниченную микробоцидную активность, но при предобработке примиряющим агентом ответ на ту же стимуляцию может увеличиться до 20 раз.

Примирование ранее считалось необратимым, позднее было показано, что оно постепенно уменьшается и сменяется депримированием. Примирование циркулирующих нейтрофилов характерно для системного воспалительного ответа, наблюдается при системных васкулитах, больших ожогах, травмах, панкреатите, трансфузиях и др. [9].

Примирование и активация вызывают в нейтрофилах характерные физиологические перестройки, заключающиеся в транзитной реакции полимеризации актина, вызывающей увеличение жесткости нейтрофилов и увеличение экспрессии интегринов CD11/CD18 [10]. Вследствие указанных физиологических перестроек нейтрофилов введение в кровь интактным животным разнообразных примиряющих агентов и активаторов нейтрофилов всегда сопровождается транзитной нейтропенией и аккумуляцией нейтрофилов в сосудах микроциркуляции. Внутрилегочное накопление нейтрофилов возрастает с увеличением в циркуляции количества примированных нейтрофилов [11].

Само по себе примирование нейтрофилов не вызывает повреждения легких, но нарушение их жесткости (деформабельности) и закупорка микрососудов может быть одним из патогенетических механизмов острого воспаления легких на фоне снижения перфузионного давления [12]. Согласно двухступенчатой модели активации нейтрофилов, примированные нейтрофилы должны получить второй стимул, чтобы они могли проявить цитотоксичность и вызвать повреждение легких [9, 13]. Если не поступает второй сигнал, способный вызвать активацию, примированные нейтрофилы претерпевают депримирование и возвраща-

ются в покоящееся состояние. Существует предположение, что острые повреждения легких связаны с нарушением депримирования нейтрофилов [14].

Важным примиряющим фактором служит адгезия нейтрофилов к субстрату. Сама по себе адгезия может и не вызывать активацию нейтрофилов, но она снижает порог активации для хемоаттрактантов, цитокинов и LPS. Адгезированные нейтрофилы отличаются большей интенсивностью и более продолжительной кинетикой продукции кислородных радикалов по сравнению с суспендированными нейтрофилами. TNF- α способен активировать нейтрофилы только при их адгезии на субстрате [10].

Участие нейтрофилов в системном воспалительном ответе

Целостность сосудистой стенки и ее базальной мембраны обеспечивает удержание плазмы и клеток внутри сосудов, однако иногда воспалительные стимулы действуют чрезмерно на лейкоциты крови и клетки эндотелия изнутри сосудов, что ведет к синдрому воспалительного шока. Эти острые состояния с высокой смертностью характеризуются дегрануляцией нейтрофилов внутри сосудов, увеличением их проницаемости, дезинтеграцией базальных мембран, неконтролируемой эдемией, коагуляционными изменениями и полиорганной недостаточностью [15].

Посмертное исследование жертв обширных травм выявляет массивное скопление нейтрофилов в исходно неповрежденных тканях, что указывает на системный ответ нейтрофилов, предшествующий смерти. У ожоговых больных даже при отсутствии изначально ингаляционных повреждений часто развиваются вторичные повреждения легких, возникающие с участием нейтрофилов [16].

S.V. Wedmore и T.J. Williams первыми предположили, что нейтрофилы могут контролировать сосудистую проницаемость [17]. В дальнейшем было многократно подтверждено, что активированные нейтрофилы вызывают формирование зазоров между эндотелиальными клетками и увеличение проницаемости, связанное с фосфорилированием легких цепей миозина, диссоциацией белков межклеточных контактов в эндотелии, формированием актиновых стресс-волокон и активацией RhoA, ROCK и киназы фокальной адгезии. Нейтрофилы регулируют сосудистую проницаемость, секретирова некоторые продукты при обязательном участии механизмов адгезии [18].

Адгезионное взаимодействие нейтрофилов с эндотелием

В здоровом организме циркулирующие нейтрофилы пребывают в состоянии покоя, они не адгезируют к эндотелию и их распределение в кровяном русле в основном определяется физическими параметрами

скорости кровотока, диаметром просвета сосудов и жесткостью нейтрофилов. Поверхностный слой эндотелия, называемый гликокаликсом, обращенный в просвет сосуда, выстлан тонким слоем гликопротеинов и протеогликанов. Отрицательно заряженные гликозаминогликаны, такие как гепарансульфат и гиалуроновая кислота, поддерживают барьерную функцию и ингибируют адгезию нейтрофилов к эндотелию. Ферментативное разрушение гликокаликса ведет к оголению эндотелия и делает его доступным для адгезии нейтрофилов. Ишемия, реперфузия или провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , TNF- α , интерферон- γ и некоторые бактериальные эндотоксины, делают эндотелий адгезивным для циркулирующих лейкоцитов [19, 20].

Взаимодействие циркулирующих нейтрофилов с активированным эндотелием — центральное событие в процессе воспаления. Оно включает разнообразные молекулярные события, связанные с адгезией и миграцией нейтрофилов, а также с нарушением проницаемости эндотелия. Способность нейтрофилов обратимо адгезировать к эндотелию и другим компонентам тканей критична для их дальнейшего движения к мишеням под действием хемоаттрактантов. Напротив, опсонизация или действие провоспалительных агентов вызывают тесный адгезионный контакт с мишенью и способствуют разрушению в процессе киллинга как бактерий, так и собственных тканей. В этих условиях замедляется движение нейтрофилов, но запускается высвобождение киллинг-веществ, способных разрушать ткани [21].

Нейтрофилы не вызывают существенных повреждений окружающих тканей, пока они суспендированы в крови [2]. Для инициации цитотоксической активности нейтрофилы должны быть костимулированы как воспалительными медиаторами, так и адгезионными поверхностями. Это положение служит основой двухударной модели нейтрофилопосредованных повреждений тканей [22]. Два события должны произойти одновременно, чтобы могла состояться агрессия нейтрофилов против эндотелия, это активация эндотелия и нейтрофилов [23].

Адгезия нейтрофилов к эндотелию осуществляется главным образом через β_2 -семейство интегринов, связывающихся с их лигандом ICAM, экспрессированным на эндотелии. Адгезии циркулирующих нейтрофилов к эндотелию способствуют повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в крови, а также гипоксия. Ишемия сама по себе не вызывает повреждения клеток эндотелия, но примиряет их, т. е. увеличивает адгезивность и делает очень чувствительными к действию различных медиаторов. Последующая реперфузия ишемизированных тканей приводит к взрывной наработке кислородных радикалов нейтрофилами, макрофагами и эндотелиальными

клетками, инициируя воспаление и повреждение тканей. Адгезия нейтрофилов может играть решающую роль в заболеваниях, связанных с длительной ишемией и последующей реперфузией, таких как инфаркт миокарда, инсульт, шок, трансплантация органов, ожоги, краш-синдром. Чрезмерная нерегулируемая адгезия нейтрофилов может привести к повреждению эндотелия протеазами и оксидантами [24]. На различных животных моделях и при заболеваниях человека было показано, что предотвращение или уменьшение адгезии лейкоцитов к эндотелию часто дает выраженное уменьшение микроциркуляторных и паренхиматозно-клеточных дисфункций [13].

Изучение адгезионного взаимодействия нейтрофилов с эндотелием сосудов привело исследователей к открытию воспалительной компоненты в заболеваниях, ранее не относимых к воспалительным, и углубило понимание патогенеза таких тяжелых заболеваний, как сепсис и SIRS.

При активации нейтрофилов в кровеносном русле в первую очередь страдают сосуды микроциркуляции. В совокупном действии клеточного контакта с другими растворимыми в крови факторами возможны гиперактивация нейтрофилов и возникновение системных васкулитов.

Многие заболевания протекают с привлечением нейтрофилов в интерстициальное пространство, включая хроническую обструктивную болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром (acute respiratory distress syndrome, ARDS), гломерулонефрит, язвенный колит, псориаз, аутоиммунный васкулит [25].

Фагоцит-опосредуемую цитотоксичность вследствие активации нейтрофилов крови считают одной из причин полиорганных повреждений при обширных травмах, ожогах, сепсисе, операциях с реперфузией органов и длительных операциях с применением аппаратов искусственного кровообращения. Для таких полиорганных поражений существует термин «системное воспаление». При этих заболеваниях страдают в первую очередь легкие — орган с наиболее разветвленной сетью сосудов микроциркуляции и большим пулом маргинальных нейтрофилов. Активация нейтрофилов становится причиной развития острого воспаления или ARDS. Вовлечение легких через дистантное действие системного воспалительного ответа отличается от прямого действия на легочные клетки, но часто они имеют перекрывающиеся патогенетические механизмы и морфологические повреждения [2]. Нейтрофилы рассматриваются как центральное звено в патогенезе большинства форм острых повреждений легких [13, 26, 27]. Часто причиной смерти больных являются нарушения микроциркуляции в сердце и почках.

Гиперпроницаемость эндотелия является большой проблемой при воспалениях сосудов, связанных с травмой, при повреждениях после ишемии, реперфузии,

ARDS, диабете, тромбозе и раке. Воспалительные стимулы, такие как гистамин, тромбин, фактор роста эндотелия и активированные нейтрофилы, могут вызывать диссоциацию межклеточных контактов в эндотелии и усиление межклеточного потока. Медиаторы прямого действия, включая гистамин, серотонин, брадикинин, лейкотриены, PAF, действуют на эндотелий кратковременно. Более острое разрушающее действие в присутствии нейтрофилов оказывают такие медиаторы, как C5a, LTB₄, PAF, IL-1, их действие развивается параллельно аккумуляции нейтрофилов и выбросу лизосомальных продуктов [28]. Изменения проницаемости микрососудов при адгезии нейтрофилов обычно транзиторны, это обусловлено межклеточными взаимодействиями между эндотелием и нейтрофилами [29]. Остается неизвестным, что определяет, будет ли процесс открывания межклеточных контактов транзиторным и физиологичным или станет патологическим и вызовет длительное нарушение эндотелиального барьера с образованием эдемы [20].

Относительно веществ, выделяемых активированными нейтрофилами при взаимодействии с активированным эндотелием и способных вызывать увеличение проницаемости микрососудов, продолжаются дискуссии. В гранулах нейтрофилов содержится более 40 гидролитических ферментов и токсических молекул. Наибольшую опасность для организма-хозяина представляет секреция вовне азурофильных гранул. Первичные или азурофильные гранулы являются типичными лизосомами. Зрелые азурофильные гранулы содержат миелопероксидазу, катепсин G, эластазу, лизоцим, ряд нейтральных протеаз и неферментные катионные белки. Азурофильные гранулы секретируются в фагосому при фагоцитозе и принимают непосредственное участие в переваривании поглощенных нейтрофилом бактерий. Большое значение в секреции азурофильных гранул имеет сигнализация, идущая от рецепторов адгезии, поэтому азурофильные гранулы наиболее трудно мобилизуются при действии растворимых стимуляторов секреции.

Появление лейкоцитарной эластазы в околоклеточном пространстве дегранулирующих нейтрофилов производит тотальное разрушение окружающих белков. Эластаза способна расщеплять эластиновые и коллагеновые волокна базальной мембраны эндотелия, а также межклеточные контакты в эндотелии и эпителии и вызывать геморрагии в микрососудах. В плазме крови эластаза полностью нарушает регуляцию процессов свертывания, фибринолиза и кининогеназа, что приводит к тромбогеморрагическим осложнениям. Ткани способны защищаться от нерегулируемого протеолиза эластазой и другими протеазами с помощью различных ингибиторов протеаз, таких как α_1 -антипротеаза, секреторный ингибитор лейкопротеазы, α_2 -макроглобулин и эглин. Однако

нейтрофилы способны преодолевать эту защиту, выделяя протеазы в микросреду, создаваемую нейтрофилом и поверхностью, на которой он адгезирован [30]. Наряду с кислородными радикалами и нейтрофильной эластазой увеличение проницаемости эндотелия через адгезионный контакт показано для секретируемых нейтрофилами хемокинов группы CXCL1–3 и 8 в комбинации с секрецией гепаринсвязывающего белка и растворимых продуктов метаболизма арахидоновой кислоты простагландинов и лейкотриенов [31].

Реципрокные отношения между двигательными функциями нейтрофилов и их активацией

В клинике и эксперименте показано, что эндотоксемия сопровождается увеличением окислительного потенциала циркулирующих нейтрофилов и снижением хемотаксиса и фагоцитоза *in vitro*. При этом «эндотоксические» нейтрофилы были не способны отвечать миграцией на экстравазкулярные воспалительные стимулы *in vivo*. Нарушение миграции нейтрофилов в участки инфекции получило название «паралич нейтрофилов», оно служит показателем остроты заболевания и наиболее выражено при сепсисе. Механизмы «паралича нейтрофилов» недостаточно ясны [32]. Нарушения миграции нейтрофилов наблюдаются не только при инфекции, но и во всех случаях развития системного воспалительного ответа, при ожогах, ранах, ARDS и у критических больных с анергией. Потеря способности нейтрофилов мигрировать в ткани коррелирует с примирением или активацией нейтрофилов в крови и секрецией лизосомальных ферментов [33].

В.Н. Галанкин и А.М. Токмаков, опираясь на клинические данные об ослаблении фагоцитарной функции нейтрофилов при тяжелых воспалительных заболеваниях, разработали концепцию «дефектной функции» системы нейтрофильного лейкоцита, которая объясняла воспаление не как приспособление, а наоборот, как следствие его нарушения: не фагоцитоз, а дефект фагоцитоза [34]. Авторы рассматривали нарушение функций нейтрофилов как результат интоксикации.

Ранее мы показали, что активация и примирение нейтрофилов сопровождаются угнетением их двигательной активности [35, 36]. Данные литературы свидетельствуют, что все агенты, способные активировать нейтрофилы (стимуляторы респираторного взрыва и секреции гранул нейтрофилами), вызывают угнетение подвижности. Кроме того, угнетение подвижности нейтрофилов происходит не только при активации, но и при некоторых формах примирения [10, 37]. Нарушения таких двигательных функций нейтрофилов, как случайное блуждание, хемотаксис и фагоцитоз, при ожоговой болезни связаны с их примирением и активацией [1].

Мы высказали гипотезу о конкурентных отношениях между функциями подвижности и секреции нейтрофилов [36]. В настоящее время накопилось много свидетельств в пользу представления, что угнетение двигательной активности нейтрофилов при воспалительных заболеваниях различной этиологии связано с наличием в крови факторов интоксикации, оказывающих на нейтрофилы примирующее или активирующее действие.

Заключение

Экспериментальные данные указывают, что активация нейтрофилов в кровяном русле может служить предпосылкой развития системного воспаления. В зависимости от сложившихся в организме условий активация нейтрофилов может приводить к закупорке микрососудов, снижению миграции нейтрофилов в участок воспаления и тем самым ослаблению противоинфекционной защиты или способствовать гиперактивации нейтрофилов

с распространением деструктивных процессов при воспалении. Гиперактивация не является собственным свойством нейтрофилов, но представляет собой результат адгезионного взаимодействия с клетками-мишенями при участии растворимых факторов активации.

В свете этих представлений диагностическая ценность показателей нарушения подвижности и фагоцитоза нейтрофилов крови заключается, с одной стороны, в оценке предрасположенности вступления нейтрофилов в гиперактивацию (оценка носит вероятностный характер, специфичный для того или иного заболевания), а с другой — может служить предвестником инфекции вследствие «функциональной нейтропении».

Гиперактивация и гипореактивность нейтрофилов остаются недостаточно изученными процессами, играющими важнейшую роль в таких тяжелых воспалительных заболеваниях, как синдром системного воспалительного ответа и сепсис.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин А.А., Демидова В.С. Повреждение защитных функций нейтрофилов на ранней стадии ожоговой болезни. Успехи современной биологии 2012;132(3):297–311. [Galkin A.A., Demidova V.S. Damage of neutrophils' protective functions at the early stage of the burn diseases. Uspekhi sovremennoy biologii = Successes of Modern Biology 2012;132(3):297–311. (In Russ.)].
2. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром). Успехи современной биологии 2014;134(4):377–94. [Galkin A.A., Demidova V.S. The central role of neutrophils in the pathogenesis of the acute lung damage syndrome (acute respiratory distress syndrome). Uspekhi sovremennoy biologii = Successes of Modern Biology 2014;134(4):377–94. (In Russ.)].
3. Goris R.J., Boekhorst T.P., Nuytinck J.K., Gimbrené J.S. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? Arch Surg 1985;120(10):11–5.
4. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 1996;(24):163–72.
5. Nystrom P.O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. J Antimicrob Chemother 1998;41 Suppl A: 1–7.
6. Klein D., Einspanier R., Bolder U., Jeschke M.G. Differences in the hepatic signal transcription pathway and cytokine expression between thermal injury and sepsis. Shock 2003;20(6):536–43.
7. Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood 2003;101(10):3765–77.
8. Wagner J.G., Roth R.A. Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. Pharmacol Rev 2000;52(3):349–74.
9. Барсуков А.А., Годков М.А., Земсков В.М. и др. Роль праймированных нейтрофилов в повреждении паренхиматозных органов и развитии воспалительной патологии. Успехи современной биологии 2004;124(6):542–54. [Barsukov A.A., Godkov M.A., Zemskov V.M. et al. The role of primed neutrophils in the damage of parenchyma organs and inflammatory pathology development. Uspekhi sovremennoy biologii = Successes of Modern Biology 2004;124(6):542–54. (In Russ.)].
10. Галкин А.А., Демидова В.С. Роль адгезии в активации нейтрофилов и цитотоксическом взаимодействии нейтрофилов с эндотелием. Успехи современной биологии 2011;131(1):62–78. [Galkin A.A., Demidova V.S. Adhesion role in the activation of neutrophils and cytotoxic interaction between neutrophils and endothelium. Uspekhi sovremennoy biologii = Successes of Modern Biology 2011;131(1):62–78. (In Russ.)].
11. Ussov W.Y., Peters A.M., Chapman P.T. et al. Pulmonary granulocyte kinetics in relation to endothelial and granulocyte activation. Clin Sci (Lond) 1999;96(5): 525–31.
12. Downey G.P., Dong Q., Kruger J., Cherapanov V. Regulation of neutrophil activation in acute lung injury. Chest 1999;116(1 Suppl):46S–54S.
13. Cowburn A.S., Condiffe A.M., Farahi N. et al. Advances in neutrophil biology. Clinical implications. Chest 2008;134(3):606–12.
14. Singh N.R., Johnson A., Peters A.M. et al. Acute lung injury results from failure of neutrophil de-priming: a new hypothesis. Eur J Clin Invest 2012;42(12):1342–9.
15. Qiu Z., Hu J., Van den Steen P.E. et al. Targeting matrix metalloproteinases in acute inflammatory shock syndromes. Comb Chem High Throughput Screen 2012;15(7): 555–70.
16. Botha A.J., Moore F.A., Moore E.E. et al. Base deficit after major trauma directly relates to neutrophil CD11b expression: a proposed mechanism of shock-induced organ injury. Intensive Care Med 1997;23(5):504–9.
17. Wedmore C.V., Williams T.J. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. Nature 1981;289(5799):640–50.
18. Wang Q., Doerschuk C.M. The signaling pathways induced by neutrophil-endothelial cell adhesion. Antioxid Redox Signal 2002;4(1):39–47.
19. Rao R.M., Yang L., Garsia-Cardena G. et al. Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to vascular wall. Circ Res 2007;101(3):234–47.

20. Schmidt E.P., Lee W.L., Zemans R.L. et al. On, around, and through: neutrophil-endothelial interactions in innate immunity. *Physiology (Bethesda)* 2011;26(5):334–47.
21. Hakim J. Consequences of neutrophil adhesion to physiological and pathological targets. *Biorheology* 1990;27(3–4):419–24.
22. Wyman T.H., Bjornsen A.J., Elzi D.J. et al. A two-insult in vitro model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage: requirements for adherence and chemokine release. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283(6):1592–603.
23. Segel G., Halterman M., Lichtman M. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *J Leukoc Biol* 2011;89(3):359–72.
24. Panes J., Perry M., Granger D.N. Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* 1999;126(3):537–50.
25. Dallegri F., Ottonello L. Tissue injury in neutrophilic inflammation. *Inflamm Res* 1997;46(10):382–91.
26. Grommes J., Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med* 2011;17(3–4):293–307.
27. Lee W.L., Downey G.P. Neutrophil activation and acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(1):1–7.
28. Movat H.Z. The role of histamine and other mediators in microvascular changes in acute inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65(3):451–7.
29. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res* 2010;87(2):281–90.
30. Lee W.L., Downey G.P. Leukocyte elastase. Physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):896–904.
31. DiStasi M.R., Ley K. Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability. *Trends Immunol* 2009;30(11):547–56.
32. Alves-Filho J.C., Spiller F., Cunha F.Q. Neutrophil paralysis in sepsis. *Shock* 2010;34 Suppl 1:15–21.
33. Галкин А.А., Демидова В.С., Захарова О.А. Угнетение подвижности нейтрофилов у хирургических больных с гнойными ранами и раневой инфекцией как показатель интоксикации организма. *Раны и раневые инфекции* 2014;1(2):38–43. [Galkin A.A., Demidova V.S. Suppression of neutrophils' mobility at surgical patients with septic wounds and wound infection as indicator of the organism intoxication. *Rany i ranevye infektsii = Wounds and Wound Infections* 2014;1(2):38–43. (In Russ.)].
34. Галанкин В.Н., Токмаков А.М. Проблема воспаления с позиций теории и клини- ки. М., 1991. 120 с. [Galankin N.V., Tokmakov A.M. Inflammation problem from theoretic and clinical positions. Moscow, 1991. 120 p. (In Russ.)].
35. Галкин А.А., Туманов Е.А., Тимин Е.Н. и др. Влияние вторичных посредников на двигательную активность нейтрофилов. *Вопросы медицинской химии* 1994;(6):7–10. [Galkin A.A., Tumanov E.A., Timin E.N. et al. Influence of secondary intermediates on the mobile activities of neutrophils. *Voprosy meditsinskoj khimii = Medical Chemistry Issues* 1994;(6):7–10. (In Russ.)].
- Галкин А.А., Туманов Е.А., Тимин Е.Н., Карелин А.А. Действие активаторов на подвижность нейтрофилов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1997;124(10):409–12. [Galkin A.A., Tumanov E.A., Timin E.N., Karelin A.A. Activators' influence on neutrophils' mobility. *Bulleten' eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of the Experimental Biology and Medicine* 1997;124(10):409–12. (In Russ.)].
36. Галкин А.А., Демидова В.С. Роль Ca²⁺ в регуляции функций нейтрофилов. *Успехи современной биологии* 2007;127(1):58–72. [Galkin A.A., Demidova V.S. Ca²⁺ role in the regulation of neutrophils' functions. *Uspekhi sovremennoy biologii = Successes of Modern Biology* 2007;127(1):58–72. (In Russ.)].