

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ: ПЕРЕОСМЫСЛЕНИЕ СТАРЫХ ДОГМ. ЧАСТЬ 1

И.В. Нестерова^{1,2}, Н.В. Колесникова², Г.А. Чудилова², Л.В. Ломтатидзе²,
С.В. Ковалева², А.А. Евглевский², Т.З.Л. Нгуен¹

¹ ФГАБОУ ВО Российский университет дружбы народов Министерства образования и науки России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, Россия

Резюме. Современные фундаментальные исследования убедительно свидетельствуют о том, что нейтрофильные гранулоциты (НГ) являются ключевыми эффекторными и регуляторными клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета, и играют решающую роль в иммунопатогенезе широкого спектра заболеваний. Нейтрофильные гранулоциты обладают мощным рецепторным репертуаром, обеспечивающим связь между собой и клетками иммунной системы, а также связь с клетками эндотелия, эпителия и других тканей. Индуцирующие стимулы активируют НГ и способствуют транслокации из цитоплазматических гранул и везикул молекул на поверхностную цитоплазматическую мембрану, секретируя широкий спектр про- и противовоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов, колониестимулирующих, ангиогенных и фиброгенных факторов, членов TNF суперсемейства, хемокинов, регуляторных белков и т.д. Хроматин ядер НГ способен к реструктуризации под влиянием индуцирующих стимулов, что сопряжено с экспрессией многочисленных генов цитокинов. Нейтрофильные гранулоциты, получающие комплексные цитокиновые влияния не только приобретают новые черты, но и проходят различные стадии активации и дифференцировки, участвуют как в процессах внутриклеточной интрафагосомальной дегрануляции, осуществляя киллинг и элиминацию фагоцитированных микроорганизмов, так и внеклеточной дегрануляции при формировании нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (NET), при этом погибая через NETosis. Особенности фенотипа НГ и их функциональных свойств демонстрируют наличие субпопуляций НГ с различными возможностями: разной рецепторной оснащенностью, способностью реструктуризировать хроматин, экспрессировать гены цитокинов и секретировать цитокины, реализовывать содержимое гранулярного аппарата, продуцировать активные формы кислорода, осуществлять цитотоксичность, образовывать NET. По нашему мнению, можно выделить следующие субпопуляции НГ: регуляторные; супрессорные; провоспалительные — инициирующие воспалительную реакцию; воспалительные с позитивным микробицидным потенциалом (антибактериальным, противовирусным, противогрибковым); воспалительные с негативным цитотоксическим потенциалом — «агрессивные»; противовоспалительные — регулирующие регрессию воспаления; противоопухолевые — TAN1; проопухолевые — TAN2; гибридные, сочетающие свойства НГ и дендритных клеток. Отсутствие адекватного реагирования, гиперактивация или блокада функций НГ приводит к развитию вялотекущих инфекционно-воспалительных заболеваний, не отвечающих на традиционную терапию, аутоиммунных/хронических заболеваний, иммунозависимых процессов. Ремоделирование дисфункций НГ — ключ к новой иммунотерапевтической стратегии.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, иммунофенотип, микробицидность, реструктуризация хроматина, экстрацеллюлярные сети, цитокинопродукция.

Адрес для переписки:

Нестерова Ирина Вадимовна
117513, Россия, Москва, Ленинский пр., 123-1.
Тел.: 8 916 187-73-41 (моб.).
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Contacts:

Irina V. Nesterova
117513, Russian Federation, Moscow, Leninsky pr., 123-1.
Phone: +7 916 187-73-41 (mobile).
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Библиографическое описание:

Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 3. С. 219–230. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230

Citation:

Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadize L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 219–230. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230

THE NEW LOOK AT NEUTROPHILIC GRANULOCYTES: RETHINKING OLD DOGMAS. PART 1Nesterova I.V.^{a,b}, Kolesnikova N.V.^b, Chudilova G.A.^b, Lomtadidze L.V.^b, Kovaleva S.V.^b, Evglevsky A.A.^b, Nguyen T.D.L.^a^a Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation^b Kuban State Medical University of Ministry of Health Development of Russia, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. Numerous modern basic research done undeniable fact that neutrophilic granulocytes (NG) are key effector and regulatory circuits both innate and adaptive immunity, and play a crucial role in the pathogenesis of a wide range of diseases. NG have potent receptor repertoire, providing a connection between them, cells of the immune system, as well as communication with endothelial cells, epithelial and other tissues. NG inducing stimuli activate and promote the translocation of cytoplasmic granules and vesicles surface molecules on the cytoplasmic membrane the secretion of a large spectrum of pro- and anti-inflammatory, immunoregulatory cytokines, colony, angiogenic factors and fibrogenic, TNF superfamily members, chemokines, regulatory protein, etc. Chromatin nuclei NG capable of restructuring under the influence of inducing stimuli, which is associated with the expression of multiple cytokine genes. NG receiving complex cytokine influence not only acquire new features, but also in various stages of activation and differentiation processes involved in intracellular intraphagosomal degranulation and killing of implementing elimination microorganisms and extracellular neutrophil degranulation in the formation neutrophil extracellular traps (NET), while this dying through NETosis. Features NG phenotype and their functional properties, demonstrate the existence of subpopulations of NG with different capabilities: equipment of different receptor, the ability to restructure chromatin expressing cytokine genes and secrete cytokines to implement the contents of the granular system, produce reactive oxygen species, implement cytotoxicity form NET. In our opinion, there subpopulation NG: regulatory; suppressor; proinflammatory — initiating an inflammatory response; inflammation with a positive potential microbicidal (antibacterial, antiviral, antifungal); inflammatory cytotoxic potential of the negative — “aggressive”; anti-inflammation regulating regression; antitumoral — TAN1; pro-tumoral — TAN2; hybrid, combining the characteristics of NG and dendritic cells. The absence of adequate response, or hyperactivation blockade NG functions leads to the development of low-intensity infectious and inflammatory diseases, do not respond to conventional therapy of autoimmune diseases/chronic immune-dependent processes. Remodeling dysfunctions NG — the key to new immunotherapeutic strategies.

Key words: neutrophil granulocytes, immunophenotype, microbicide, extracellular traps, restructuring chromatin, cytokine production.

Впервые способность клеток иммунной системы — нейтрофильных гранулоцитов (НГ) — фагоцитировать и уничтожать микробных агентов описана в конце XIX в. нашим великим соотечественником И.И. Мечниковым. Традиционно НГ относили к «примитивным микрофагоцитам», «конечнодифференцированным клеткам», не способным к белковому синтезу. В настоящее время получены данные, демонстрирующие, что НГ не только уничтожают патогены, но и регулируют иммунный ответ и воспаление [1, 13]. В течение последних лет появились новые свидетельства о неожиданных функциях этих клеток. Доказано, что НГ участвуют в защите против внутриклеточных патогенов, таких как вирусы и микобактерии [32]. Нейтрофильные гранулоциты тесно связаны с адаптивным иммунным ответом, включая влияния на маргинальную зону В-клеток, на плазматоидные дендритные клетки, Т-клеточные субпопуляции и даже контролируют гомеостаз естественных киллерных клеток (NK). Показано, что НГ медируют альтернативный путь системной анафилаксии и являются участниками аллергических кожных реакций. И, наконец, было обнаружено, что НГ играют патогенетическую роль при диабете, атеросклерозе, формировании тромбов, что связано с уникальной способностью НГ обра-

зовывать нейтрофильные экстрацеллюлярные сети (neutrophil extracellular traps — NET) даже в отсутствие патогена [46].

Уникальность работы НГ в условиях нормы и патологии состоит в необычайно быстрой реализации иммунных реакций, направленных в первую очередь на уничтожение патогена, но без внешнего проявления своего агрессивного потенциала. В свете современных представлений НГ являются уникальной мультипотентной популяцией клеток иммунной системы (ИС), относящейся к врожденному иммунитету, обладающей важными функциональными возможностями, позволяющими активировать и регулировать адаптивный иммунитет, способствуя его полноценной реализации. При этом от адекватной реализации физиологических функций НГ зависит постоянство иммунного гомеостаза в целом [1, 12]. В настоящее время НГ признаны антигенпрезентирующими клетками (АПК), способными к дифференцировке и активации ядра — реструктуризации хроматина, экспрессии многочисленных генов, синтезу и секреции цитокинов, хемокинов, ростовых факторов и различных пептидов [12, 41, 59].

Свои весьма широкие функциональные возможности НГ реализуют благодаря мощному рецепторному аппарату, обеспечивающему взаи-

мосвязи как непосредственно в системе НГ, так и опосредующему связь НГ с клетками эндотелия, эпителия, клетками иммунной системы и различными тканями. Получены новые данные о способности НГ к обратной трансэндотелиальной миграции (ТЭМ) из субэндотелиального пространства обратно в просвет сосудов, что сопровождается изменением фенотипа НГ, вследствие чего образуются субпопуляции НГ, которые могут принимать участие в распространении системного воспаления из очага поражения [14].

Рецепторный репертуар нейтрофильных гранулоцитов

Нейтрофильные гранулоциты — весьма лабильная клеточная популяция, оснащенная богатым репертуаром рецепторов, которые позволяют дифференцированно реагировать на малейшие изменения иммунного гомеостаза и функционируют как биологические сенсоры, опосредуя взаимосвязь НГ с экстрацеллюлярным окружением. На мембране НГ экспрессируется комплекс адгезионных молекул, рецепторов к различным лигандам: цитокинам, иммуноглобулинам, мембранным молекулам других клеток и т.д. Нейтрофильные гранулоциты экспрессируют различные антигенные детерминанты: МНС I; селектины и их рецепторы — CD62L, CD162 (PSGL-1); интегрины и их рецепторы — CD18 (β_2 -интегрин), CD11a (LFA-1), CD11b (CR3), CD11c (CR4), CD11d; рецепторы ICAM для β_2 -интегринов — ICAM-1 (CD50), ICAM-3 (CD54); рецепторы для хемоаттрактантов — рецепторы PFPR и FPLR для fMLP; рецепторы для хемокинов (CXCR1, CXCR2, CCR1); FcR — рецепторы CD16 (Fc γ RIII), CD32 (Fc γ RII), CD64 (Fc γ RI), CD89 (Fc α RI), Fc ϵ R; рецепторы для компонентов комплемента — CR1 (CD35), CR3 (CD11b), CR4 (CD11c), C5aR, C3aR, C5L2; CD14 — рецептор к ЛПС и эндотоксинам; CD15 — рецептор клеточной адгезии; CD17 — участие в связывании бактерий, в ангиогенезе и апоптозе; CD24 — участие в клеточной пролиферации и дифференцировке; паттерн-распознающие рецепторы (PRR) — TLR 1, 2, 4–10; NOD-рецепторы; CD28 — костимулирующий рецептор для В-лимфоцитов; CD95 — рецептор активации/индукции апоптоза; CD25 — рецептор к IL-2 (активационный маркер НГ); CD40, CD80, CD86, МНС II определяют способность НГ выступать в роли АПК. Нейтрофильные гранулоциты имеют многочисленные рецепторы к цитокинам (IL-8, TNF α , IL-1, IL-2, IL-15, IL-17, IFN α , IFN γ , G-CSF, GM-CSF и др.), гормонам, нейропептидам, гистамину, киназам. Выявленная недавно экспрессия TCR-like

(TCRL, TCR $\alpha\beta$) на мембране НГ, представленная в течение всей жизни человека и снижающаяся в старости, открывает новые, ранее неизвестные иммунные механизмы функционирования НГ [25] (рис. 1).

Нейтрофильные гранулоциты оснащены рецепторами, распознающими эндогенные молекулы «опасности» — алармины или DAMPs (danger associated molecular patterns): внеклеточный АТФ, фрагменты внеклеточного матрикса, белки теплового шока, нуклеиновые кислоты (фрагменты ДНК и РНК собственных клеток), ядерный белок HMGB-1 и др., через которые происходит активация клетки и включение ее в реакцию воспаления [44]. Установлено, что рецепторным путем под влиянием TNF α , лиганда sTRAIL и IL-4 идет инициация апоптоза НГ у клинически здоровых лиц [17]. Недавно были описаны новые пути проведения сигнала активации НГ через ITAM/Syk — CARD9 при взаимодействии β -гликанов с дектином-1, в результате которого запускается синтез цитокина IL-23, индуцирующего образование Th17-клеток [5].

Сохранение пула рецепторов происходит внутриклеточно в гранулярном аппарате НГ, то есть на мембране секреторных везикул, желатиновых и специфических гранул, а под воздействием активаторов рецепторы транслоцируются на поверхностную мембрану [22]. Таким образом, мембранная экспрессия НГ не только отражает процессы, происходящие в течение жизненного цикла клетки, но и позволяет оценить по реорганизации поверхностной цитоплазматической мембраны НГ их функциональное праймирование.

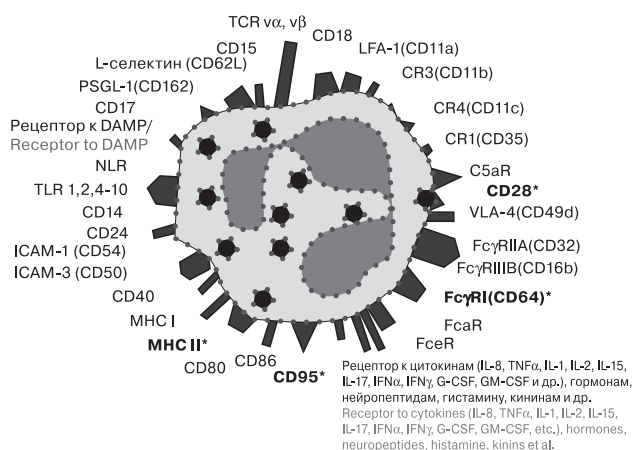


Рисунок 1. Поверхностные мембранные рецепторы нейтрофильных гранулоцитов

Figure 1. Surface membrane receptors of neutrophilic granulocytes

Примечание: *активированный НГ.

Note: *activated NG.

Гранулярный аппарат нейтрофильных гранулоцитов

Нейтрофильные гранулоциты обладают мощными кислородзависимыми и кислороднезависимыми механизмами, обеспечивающими выполнение микробицидной, цитотоксической и цитолитической функций, инициируя развитие базисной воспалительной реакции [12]. Цитолитический и цитотоксический потенциал НГ сконцентрирован в гранулярном аппарате и секреторных везикулах, которые являются не только простыми хранилищами протеолитических и бактерицидных протеинов до момента их активации и высвобождения либо во внеклеточное пространство при формировании NET, либо в фагоцитарные вакуоли, но и содержат важный резерв мембранных белков, встраивающихся в поверхностную мембрану НГ при экзоцитозе этих органелл [6]. Существуют три основных типа гранул НГ — первичные (азурофильные), вторичные (специфические), третичные (желатиновые) и секреторные везикулы. Азурофильные гранулы содержат широкий набор гидролаз и других ферментов: миелопероксидазу (МП), α -фукозидазу, 5'-нуклеотидазу, β -галактозидазу, арилсульфатазу, α -маннозидазу, N-ацетилглюкозаминидазу, β -глюкуронидазу, кислую глицерофосфатазу, лизоцим (мурамидазу), нейтральные протеазы (серпроцидины) — катепсин G, эластазу, коллагеназу, азурацидин, а также дефензины, кателицидины, лактоферрин, гранулофизин, кислые глюкозаминогликаны и другие вещества. Маркерами азурофильных гранул служат фермент МП и CD63. Специфические гранулы содержат ферменты лактоферрин, щелочную фосфатазу, лизоцим, NADPH-оксидазу, а также

белок VPI, связывающий витамин B12. Маркерами этих гранул служат лактоферрин и CD66. Желатиновые гранулы преимущественно содержат желатиназу, а секреторные везикулы — щелочную фосфатазу (рис. 2).

Нейтрофильные гранулоциты способны отвечать «респираторным взрывом» на различные антигенные воздействия. Нейтрофильные гранулоциты обладают феноменом внутриклеточной (внутрифагосомальной) и/или трансмембранной (экстрацеллюлярной, посредством экзоцитоза) дегрануляции. Рядом исследований доказано, что продукты гранул НГ, обладая цитолитическим действием, регулируют функционирование как самих НГ, так и других клеток по паракринным и аутокринным механизмам [48, 58]. Нейтрофильные гранулоциты обладают наибольшей из всех клеток организма способностью генерировать активные формы кислорода (АФК) и хлора, оказывающие цитопатическое действие, благодаря высокому содержанию в них NADPH-оксидазы и миелопероксидазы. Известно, что МП и NADPH-оксидаза обладают высокой способностью осуществлять внутрифагосомальный киллинг бактерий за счет наработки высоких концентраций АФК, супероксид-аниона, гидрогена пероксида, хлорноватистой кислоты [57]. NADPH-оксидаза имеется у небольшого количества «отдыхающих» циркулирующих НГ. При этом активация НГ может праймироваться цитокинами (GM-CSF, TNF α и IL-8), ЛПС и другими агентами. Праймирование — это «обоюдоострый меч», который при нормальном ответе НГ обеспечивает хороший внутрифагосомальный киллинг микроорганизмов, а при генерации большого количества АФК вызывает токсическое повреждение окружающих тканей и некоторых клеток ИС, например,

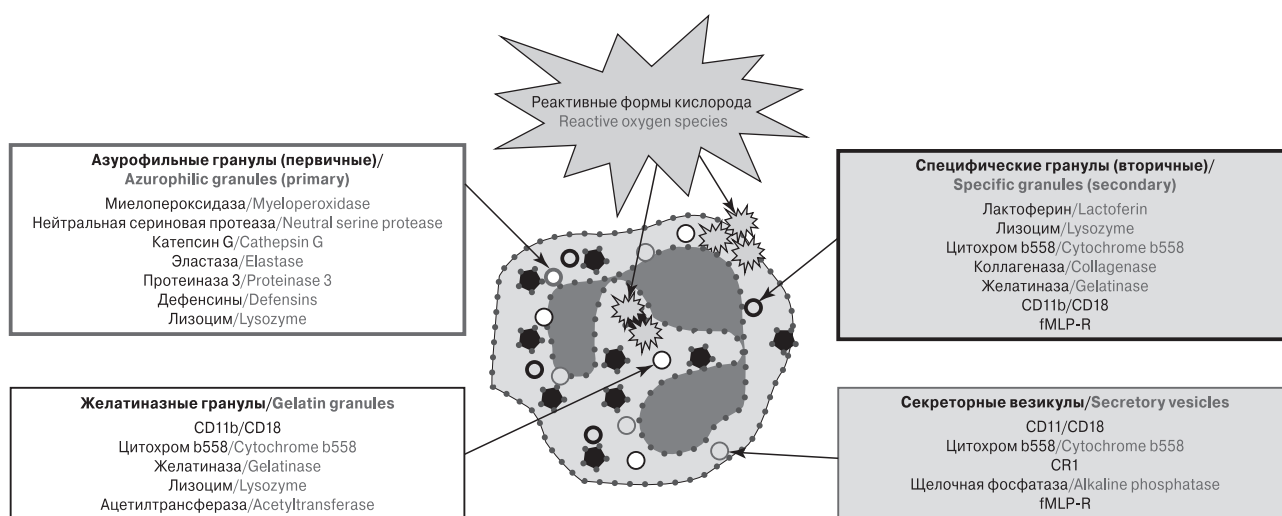


Рисунок 2. Гранулярный аппарат нейтрофильных гранулоцитов

Figure 2. Granular apparatus of neutrophilic granulocytes

Т-лимфоцитов [33, 49]. Вторичные нарушения активности NADPH-оксидазы ведут к нарушению микробицидной активности фагоцитов и развитию прогенных и микобактериальных инфекций [20]. Механизмы, управляющие феноменом активации NADPH-оксидазы и регулированием ее активности, до настоящего времени недостаточно изучены и потому не всегда понятны [6]. Детальное исследование алгоритма активации NADPH-оксидазы позволило бы разработать новые терапевтические стратегии для лечения воспалительных процессов, сопряженных с дефектом продукции АФК, ассоциированным с нарушением фагоцитарной функции, или ограничить повреждающее действие на ткани гиперпродуцированных АФК при иммунозависимых воспалительных процессах [27]. Нейтрофильные гранулоциты способны саморегулировать свой литический потенциал в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), контролируя экзоцитоз азурофильных гранул через активность катепсина G, блокирование которого приводит к снижению высвобождения эластазы и МП [37, 48]. С микробицидными эффекторными механизмами НГ, опосредованными эластазой, катепсином G, нуклеосомами, связывают активацию внутрисосудистой коагуляции и усиление внутрисосудистого роста тромба *in vivo*, необходимых для существенного уменьшения уровня патогенов в тканях в процессе системного инфицирования [43].

Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов

Под влиянием разнообразных индуцирующих стимулов (микробные АГ, G-CSF, GM-CSF, IFN α , IFN γ , TNF α) НГ секретирует большой спектр провоспалительных (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-9, IL-17A, IL-17F, IL-16, IL-18, MIF) и противовоспалительных (IL-1RA, IL-4, IL-10, TGF β 1, TGF β 2) цитокинов; иммунорегуляторных цитокинов (IFN α , IFN γ , IL-12, IL-23); колониестимулирующих факторов (G-CSF, M-CSF, GM-CSF, IL-3, CSF); ангиогенных и фиброгенных факторов (HB-EGF, HGF, FGF2, TGF α , VEGF, прокинетицин 2); членов суперсемейства TNF; CXC- и CC-хемокинов, других цитокинов (амфирегулин, BDNF, мидкин, NGF, NT4, онкостатин M, PBEF), различных регуляторных белков и т.д. [41, 52] (рис. 3).

Известное на данный момент значение НГ в патогенезе воспалительных, инфекционных, аутоиммунных и неопластических заболеваний идентифицирует НГ как важнейшую потенциальную цель для селективной фармакологической интервенции, действующей в двух направлениях: промотировать или ограничивать воспаление, тем самым влияя на патологические процессы *in vivo*. В этом контексте понимание механизмов модуляции НГ цитокинами или хемокинами и другими регуляторными пептидами позволяет глубже познать то, как НГ могут влиять на патофизиологические процессы [1, 12, 27, 54].

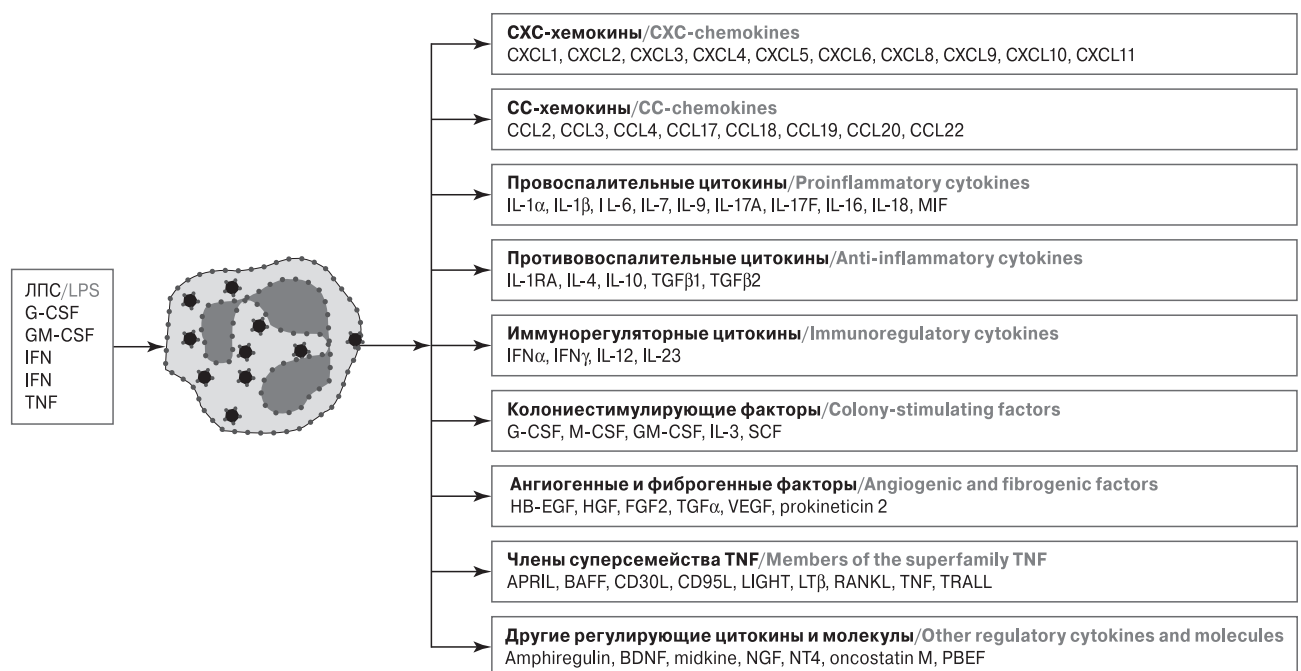


Рисунок 3. Цитокинпродуцирующая функция нейтрофильных гранулоцитов

Figure 3. Cytokine-producing function of neutrophilic granulocytes

Вопреки существующему устаревшему и широко распространенному неправильному мнению о том, что НГ — это короткоживущие дифференцированные клетки с конденсированным хроматином ядра и, следовательно, не способные к экспрессии генов и ответу на индукцию, сегодня рядом авторов показано, что НГ способны к транскрипционно-зависимому синтезу конститутивных и индуцированных белков теплового шока (HSP70), обладающих выраженными протективными свойствами [2], к экспрессии РНК-кодированных фагоцитарных рецепторов и к модулированию синтеза РНК в ответ на воздействие глюкокортикоидов или пектина [35]. Нейтрофильные гранулоциты могут также повышать экспрессию генов, вовлекаемых в реализацию фагоцитарной функции и отвечать на воздействие провоспалительных цитокинов (TNF α , G-CSF, IFN γ) дифференцировкой с приобретением рецепторов, присущих антигенпрезентирующим клеткам [34, 39, 55]. Длительность жизни НГ увеличивается в сайте воспаления, что индуцируется цитокинами микроокружения, включая GM-CSF, IL-8, Gro- α , при их контакте с ЛПС [16]. В противоположность этому, противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, ускоряют апоптоз в ЛПС-активированных НГ [31]. IL-17 регулирует гомеостаз НГ и влияет на воспаление, ослабляя его в тканях посредством торможения апоптоза НГ, индуцированного провоспалительными цитокинами [21].

Имеются множественные данные, демонстрирующие сопряженность активной реструктуризации хроматина ядер НГ с экспрессией многочисленных генов [29, 40, 51]. В ходе экспрессии генов структура хроматина претерпевает глубокие изменения. В состав хроматина — нуклеотида клеточного ядра, составляющего основу хромосом, входят ДНК, гистоны, негистоновые белки и РНК. Для активного хроматина характерны: модификация гистонов, повышенное содержание негистоновых белков, наличие деметилированной ДНК, угловое напряжение в ДНК, наличие свободных от нуклеосом зон (участков свободной ДНК) и т.д. В настоящее время стали хорошо известны 2 функции хроматина: первая состоит в том, что он в больших количествах входит в состав ДНК; вторая — он используется в качестве оружия для защиты целостности генома [15]. Следует отметить, что АТФ-зависимое ремоделирование хроматина является неотъемлемой частью поддержания константности генома [47]. Таким образом, хроматин рассматривается одновременно как защитник, так и регулятор генетической информации. Установлена взаимосвязь между изменением структуры хроматина и генной регуляцией

в ИС [51]. Показано, что изменения структуры хроматина являются регуляторным механизмом, управляющим транскрипцией генов цитокинов [40]. Существуют доказательства «модификации гистонов» и ремоделирования хроматина при бактериальной инфекции [29]. Zhang X. и соавт. изучили изменения генной экспрессии и структуры хроматина в НГ, активированных опсонизированной *E. coli* и хемотактантом (пептидом формил-мет-лей-фен) [59]. Результаты исследования выявили изменения уровня транскриптов 148 транскрипционных факторов и хроматин-ремодулирующих генов и 95 регуляторов белкового синтеза. Выявлено, что сочетанная транскрипционная регуляция, включающая изменения структуры хроматина, может играть определенную роль в быстрых изменениях генной экспрессии, которые возникают в НГ [59]. В то же время глобальные изменения в генной экспрессии НГ, возникающие во время рецептор-медицированного фагоцитоза, могут влиять на судьбу клеток, позитивно или негативно регулируя процессы апоптоза, а, следовательно, влиять на интенсивность и исход бактериального воспаления [38]. Основную роль в изменении топологического состояния ДНК играют ферменты топоизомеразы. Исследования топоизомераз выявили большое разнообразие этих ферментов в про- и эукариотических клетках. Была установлена биологическая функция ферментов разных типов, а также аналогии и различия в их структурах и механизмах действия, однако существующие в настоящее время методы их исследования являются весьма сложными и малоприменимыми в клинике. В то же время, метод поляризационной микроскопии, использующий оптический анизотропный эффект для изучения топологических свойств ядерного хроматина, позволяет эффективно тестировать структурные характеристики ядерного материала НГ на разных этапах функционирования клетки [4, 8, 9]. Величина анизотропии отражает структурно-молекулярную упорядоченность хроматина, который является основным носителем генетической информации в клетке. Снижение уровня анизотропии интерпретируется как показатель, свидетельствующий о явлениях депирализации хроматина, сопровождающихся ослаблением химических связей комплекса ДНК–гистон в ядрах клеток. Подобные явления указывают на биологическую активацию хроматина, что является предпосылкой для появления матричной активности ДНК и, возможно, последующего белкового синтеза.

Нашими исследованиями показано, что хроматин ядер НГ способен к реструктуризации под влиянием различных индуцирующих сти-

мулов, что сопряжено с экспрессией многочисленных генов, в том числе и генов про- и противовоспалительных цитокинов [4, 8, 9]. В результате последних исследований уточнены связи между способностью хроматина НГ к ремоделированию, ассоциированному с уровнем экспрессии генов IL-8, IL-1 β и TNF α под влиянием глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) и IFN γ у здоровых лиц и больных инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ). Показано, что уровень реструктуризации хроматина НГ тесно ассоциирован с относительной экспрессией провоспалительных цитокинов и может являться косвенным показателем уровня этой экспрессии. Так, у здоровых людей и больных с ИВЗ при индукции НГ в системе *in vitro* с помощью ГМДП и IFN γ происходит достоверное увеличение степени реструктуризации хроматина НГ, сопровождающееся увеличением экспрессии генов IL-8, IL-1 β и TNF α относительно неиндуцированного контроля. При этом у здоровых людей уровень относительной экспрессии генов цитокинов существенно выше, чем у больных ИВЗ. Этот феномен, по-видимому, связан с тем, что индукция экспрессии этих генов НГ в системе *in vitro* происходила на фоне уже ранее существовавшей их индукции *in vivo* при развитии патологического инфекционно-воспалительного процесса. Возможно, что нарушение экспрессии генов некоторых провоспалительных цитокинов у больных ИВЗ в период обострения, которая должна быть гораздо выше в случае адекватного ответа в остром периоде бактериальной инфекции, обуславливает хронизацию воспалительного бактериального процесса.

В ходе проведенных исследований нами выявлена мультивариантность ответа реструктуризации хроматина ядер НГ при различных патологических процессах: ревматоидном артрите, хроническом миелолейкозе, остром деструктивном панкреатите, колоректальном раке (КРР) и др. [4, 8, 9, 10, 45, 48]. Мы полагаем, что выяснение связи между структурой и функцией хроматина НГ, его способностью к реструктуризации при различных заболеваниях является весьма актуальной задачей. При этом следует подчеркнуть необходимость уточнения вариантов комплексных изменений активности ядерного хроматина в сопоставлении с особенностями ремоделирования рецепторного мембранного репертуара НГ, их функциональной активности и уровня выработки АФК [10].

Вышеизложенное позволяет утверждать, что НГ могут становиться участниками формирования «цитокиновой сети» посредством секреции и регуляции экспрессии генов целого ряда цитокинов, благодаря которым они не только принимают участие в ранней фазе острого вос-

паления и поддерживают прогрессию воспалительной реакции, но и инициируют последующую активацию специфического иммунного ответа.

Следует отметить, что хроматин участвует в уникальном механизме, присущем НГ: в формировании NET. При этом, к нитям ДНК (внеклеточно «выстрелившего хроматина») привязано экстрацеллюлярно выброшенное из цитоплазмы НГ их гранулярное содержимое — ферменты и белки [15].

Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети

Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети НГ — уникальный механизм, реализующий последний вариант противомикробной защиты [3, 7]. Осуществляя такого рода внеклеточный киллинг микроорганизмов, НГ погибают через NETosis [50]. При экстрацеллюлярной дегрануляции при образовании NET продукты гранул НГ (миелопероксидаза, протеазы, дефенсины и т.д.), «залипая» в сетях ядерной или митохондриальной ДНК, выстрелившей из НГ, осуществляют внеклеточный киллинг микроорганизмов. Формирование NET — финальный шаг программы активной клеточной смерти: NET образуются и реализуют свои действия в момент активной смерти НГ. NET формируются путем сложных морфологических перестроек в клетке, касающихся, прежде всего ядра [24]. Сетевые структуры появляются после дезинтеграции ядерной оболочки и гранулярных мембран. Морфология цитоплазмы и органелл остается неизменной и интактной, нет фрагментации ДНК и фосфатидилсерин не экспонируется перед клеточной смертью. Во время формирования NET не наблюдается активации каспаз, необходимых для запуска клеточной смерти через апоптоз. Клеточная смерть, возникающая в процессе формирования NET — важнейший механизм врожденного иммунного ответа, значительно отличающийся от апоптоза и некроза по морфологическим и молекулярным критериям. Она зависит от выработки АФК через активацию NADPH-оксидазы НГ [24]. На сегодняшний день известно, что хемокиновый рецептор, соединенный с G-белком (CXCR2), играющий важную роль при миграции НГ к очагу воспаления, опосредует образование NET, не зависящие от NADPH-оксидазы, но требующие участие Src-киназ, а блокада CXCR2-рецептора молекулами антагонистов приводит к подавлению образования NET, что коррелирует с благоприятным клиническим состоянием и свидетельствует об их патогенетической значимости [42].

Микробы, иммунные комплексы, аутоантигена, цитокины и другие стимулы (IL-8, TNF, IFN I и II типа) могут индуцировать NETosis через связывание с TLRs, FcR рецепторами или рецепторами комплемента [36]. Разнообразие белков NET зависит от стимула, который вызывает NETosis [26]. Факторы вирулентности бактерий могут оказывать нейтрализующие влияния на активность NET, например ДНКазы бактерий, вызывают деградацию ДНК NET [56]. Показано, что *Streptococcus pneumoniae* использует нуклеазы для того, чтобы атаковать ДНК компоненты NET и, таким образом, нейтрализует бактерицидную активность NET. Описаны врожденные дефекты формирования NET при хронической гранулематозной болезни: мутации в NADPH-оксидазе нарушают формирование NET [30]. Недавние исследования показали, что у новорожденных имеет место дефектное формирование NET, что может быть причиной развития тяжелой гнойно-септической патологии [23]. Кроме того, было выявлено феномен формирования NET при некоторых патологических состояниях: преэклампсии [28], стрептококковых инфекциях, пневмококковой пневмонии и при сепсисе [56]. Широкое разнообразие патогенов (бактерии, грибы, простейшие, паразиты и даже вирусы, в том числе ВИЧ-1) может вызвать образование NET и быть убитыми НГ [15]. В дополнение к позитивной роли NET (внеклеточный киллинг микроорганизмов: вирусов, бактерий, грибов) показаны их негативные эффекты при некоторых иммунозависимых заболеваниях. Так, NET принимает активное участие в развитии аутоиммунного воспаления при системной красной волчанке, васкулитах и т.д. Активация оси тромбоциты–НГ приводит к возникновению NET и формированию тромбов, в том числе при сепсисе. Установлено участие NET в повреждении тканей [18]. Известно, что NET могут разрушить кишечные эпителиальные клетки, эндотелий, особенно при системной красной волчанке (СКВ) и сепсисе [53]. NET-индуцированное повреждение отмечено при астме, респираторном дистресс-синдроме у взрослых, кистозном фиброзе легких [18]. Другой побочный эффект NET — это гиперактивация системы коагуляции, наблюдаемая при атеросклерозе и сепсисе (синдром внутрисосудистого свертывания) [24]. Таким образом, поддержание правильного баланса между формированием NET и сокращением их количества имеет важное значение. В связи с этим, в качестве нового терапевтического подхода для лечения NET-опосредованных заболеваний рассматривается использование ДНКазы, антипротеаз, ингибитора миелопероксидазы и антигистоновых антител.

Гибель нейтрофильных гранулоцитов: некроз, апоптоз и NETosis

Нейтрофильные гранулоциты имеют три пути для реализации своего драматического ухода — клеточной смерти, отличающиеся как тонкими молекулярными механизмами, так и степенью повреждающего воздействия на макроорганизм: некроз, апоптоз и NETosis. В результате некроза, происходит лизис цитоплазматической мембраны и выход содержимого НГ в окружающие ткани, что приводит к чрезмерной продукции цитокинов, и, нередко, к гиперактивации ИС с развитием локальной и системной воспалительной реакции и повреждением органов и тканей (гнойно-септические заболевания, аутоиммунные и аллергические болезни).

Конститутивная запрограммированная гибель НГ — апоптоз — критичный процесс, модулирующий их количество и функции. Апоптоз играет важную роль в нейтрофильном гомеостазе и разрешении воспаления, и, как считается, является самым благоприятным вариантом клеточной смерти, поскольку повреждающее действие на окружающие ткани отсутствует. В то же время, гибель НГ может провоцироваться воспалительным экстрацеллюлярным микроокружением (провоспалительные цитокины, клеточная адгезия, фагоцитоз, эритроциты, тромбоциты) и приводить к нейтропении, которая осложняет течение сепсиса и других инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) [11]. Показано, что апоптоз НГ может лимитировать повреждающее действие воспаления при сепсисе и респираторном дистресс-синдроме (РДС). В то же время у пациентов с сепсисом апоптоз НГ обратно пропорционален тяжести сепсиса и может служить маркером тяжести септического процесса [41]. Нейтрофильные гранулоциты способны регулировать уровень тканевых НГ в зоне воспаления, продуцируя лизофосфатидилсерин, генерированный NADPH-оксидазой, который, являясь противовоспалительным медиатором, работает *in vivo* и обеспечивает ранний и быстрый клиренс рекрутированных в ткани НГ за счет перепрограммирования макрофагов на эффероцитоз тканевых НГ [29]. Стресс, в частности хирургический операционный стресс, негативно влияет на FAS-индуцированный апоптоз НГ периферической крови, что ассоциировано со значительным снижением уровней сывороточных GM-CSF, IL-6, IL-8 в первый день после операции. При этом у пациентов с острым воспалением повышается sFas в плазме, что ведет к ингибированию Fas-медирированного апоптоза НГ. Более того, активация PI 3-K и ERK-зависимого сигнального пути также ве-

дет к снижению Fas-медиированного апоптотического ответа в НГ [31]. NETosis отличается от других классических процессов клеточной гибели — апоптоза и некроза — прежде всего, деконденсацией хроматина и дезинтеграцией ядерной оболочки, исчезновением цитоплазматических гранул и смешиванием ядерного содержимого с материалом цитоплазмы. Молекула ДНК высвобождается из клетки без фрагментации ее эндонуклеазами. При апоптозе, наоборот, хроматин конденсируется и происходит его фрагментация без нарушения целостности ядерной оболочки. При некрозе нарушается целостность самой клетки, она лизируется, но без развития изменений в гранулах и ядерной мембране. Сетеподобная структура, состоящая из молекулы ДНК и содержимого цитоплазматических гранул, при некрозе и апоптозе не разрушается [6, 24].

Таким образом, в настоящее время убедительно показано, что НГ являются зеркалом гомеостаза. В борьбе с патогенами НГ проявля-

ют не только внутриклеточную фагоцитарную активность, но и уничтожают их при помощи формирования NET, выброса экстрацеллюлярных везикул. Нейтрофильные гранулоциты способны к синтезу белков *de novo*, то есть обладают белок-синтетической функцией, секретуют большое количество гранулярных ферментных и неферментных белков, обладающих антибактериальными и регуляторными свойствами, цитокинов, хемокинов, регуляторных молекул, ростовых факторов и др. На поверхности мембраны НГ экспрессированы сотни различных молекул-рецепторов, обеспечивающих их связь с микроокружением и другими клетками иммунной системы.

Обсуждение новых свойств НГ, особенностей трансформации их фенотипа, характеристика субпопуляций НГ и их свойств при вирусных и бактериальных инфекциях, нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваниях будет продолжено во второй части настоящего обзора.

Список литературы/References

1. Бережная Н.М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз. Киев: Наукова думка, 1988. 205 с. [Berezhnaja N.M. Neitrofilny i immunologicheskii gomeostaz [Neutrophils and immunological homeostasis]. *Kiev: Naukova dumka, 1988, 205 p.*]
2. Бойко А.А., Ветчинин С.С., Сапожников А.М., Коваленко Е.И. Изменение уровня белков теплового шока семейства 70 кДа в нейтрофилах человека под действием теплового шока // Биоорганическая химия. 2014. Т. 40, № 5. С. 528–540. [Boyko A.A., Vetchinin S.S., Sapozhnikov A.M., Kovalenko E.I. Changes in the heat shock 70 kDa protein level in human neutrophils induced by heat shock. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry, 2014, vol. 40, no. 5, pp. 528–540. doi: 10.7868/S0132342314050042 (In Russ.)*]
3. Долгушин И.И., Шишков Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. Москва: РАМН, 2009. 208 с. [Dolgushin I.I., Shishkov Ju.S., Savochkina A.Ju. Neitrofil'nye lovushki i metody otsenki funktsional'nogo statusa neutrofilov [Neutrophil traps and methods for assessing the functional status of neutrophils]. *Moscow: RAMN, 2009, 208 p.*]
4. Евглевский А.А., Нестерова И.В., Ковалева С.В. Особенности реструктуризации хроматина нейтрофильных гранулоцитов при хроническом миелолейкозе // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6, № 4. С. 384–381. [Evglevskij A.A., Nesterova I.V., Kovaleva S.V. Features chromatin restructuring of neutrophilic granulocytes in chronic myeloid leukemia. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2012, vol. 6, no. 4, pp. 384–381. (In Russ.)*]
5. Киселева Е.П. Новые представления о противои инфекционном иммунитете // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 1. С. 9–14. [Kiseleva E.P. New ideas about anti-infective immunity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 9–14. doi: 10.15789/2220-7619-2011-1-9-14 (In Russ.)*]
6. Кравцов А.Л., Шмелькова Т.П. Секреторная дегрануляция нейтрофилов как триггер воспаления и регулятор иммунного ответа: роль сериновых лейкоцитарных протеаз и протеолитически-активных рецепторов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. № 1. С. 79–87. [Kravcov A.L., Shmel'kova T.P. Secretory degranulation of neutrophils as a trigger inflammation and control the immune response: the role of serine proteases and proteolytic leukocyte-receptor activity. *Epidemiologiya i vaktzinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2011, no. 1, pp. 79–87. (In Russ.)*]
7. Нестерова И.В. Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети: протекция и защита // International Journal on Immunorehabilitation. 2009. Т. 1, № 1. С. 25–26. [Nesterova I.V. Neutrophil extracellular network: patronage and protection. *International Journal on Immunorehabilitation, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 25–26. (In Russ.)*]
8. Нестерова И.В., Евглевский А.А., Фомичева Е.В., Колесникова Н.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н. Особенности спонтанной и индуцированной реструктуризации хроматина и функционирования кислород-зависимых цитотоксических механизмов нейтрофильных гранулоцитов при колоректальном раке // Российский иммунологический журнал. 2011. Т. 5(14), № 3–4. С. 254–261. [Nesterova I.V., Evglevskij A.A., Fomicheva E.V., Kolesnikova N.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kokov E.A., Kokova L.N. Features of spontaneous and induced chromatin restructuring and functioning of the oxygen-dependent cytotoxic mechanisms of neutrophil granulocytes in colorectal cancer. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2011, vol. 5(14), no. 3–4, pp. 254–261. (In Russ.)*]
9. Нестерова И.В., Евглевский А.А., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Калашников А.Е. Особенности реструктуризации хроматина и изменение уровня относительной экспрессии генов IL-8, IL-1 β и TNF α нейтрофильных гранулоцитов под влиянием глюкозаминилмурамилдипептида и интерферона- γ у больных хроническим

- гайморитом в системе *in vitro* // Иммунология. 2015. Т. 36, № 6. С. 363–367. [Nesterova I.V., Evglevskij A.A., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Kalashnikov A.E. Features of chromatin restructuring and changes in the level of relative expression of IL-8, IL-1 β and TNF α genes of neutrophilic granulocytes under the influence of glucosaminylmuramyl dipeptide and interferon- γ in patients with chronic sinusitis in an *in vitro* system. *Immunologiya = Immunology*, 2015, vol. 36, no. 6, pp. 363–367. (In Russ.)]
10. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Евглевский А.А. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты // Иммунология. 2012. Т. 33, № 5. С. 281–288. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Evglevskij A.A. The dual role of neutrophils in the implementation of the antitumor protection. *Immunologiya = Immunology*, 2012, vol. 33, no. 5, pp. 281–288. (In Russ.)]
 11. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Клещенко Е.И., Тараканов В.А., Смерчинская Т.В., Сапун О.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Фомичева Е.В., Кокова Л.Н., Стрюковский А.Е. Различные варианты дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при врожденных пневмониях у новорожденных // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6, № 2. С. 170–176. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Kleshchenko E.I., Tarakanov V.A., Smerchinskaja T.V., Sapun O.I., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Fomicheva E.V., Kokova L.N., Stryukovskij A.E. Different variants of functioning defects of neutrophil granulocytes in patients with congenital pneumonia in newborns. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2012, vol. 6, no. 2, pp. 170–176. (In Russ.)]
 12. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Роменская В.А., Фомичева Е.В., Быковская Е.Ю. Нейтрофильные гранулоциты — ключевые клетки иммунной системы // Аллергология и иммунология. 2008. Т. 9, № 4. С. 432–435. [Nesterova I.V., Shvydchenko I.N., Romenskaya V.A., Fomicheva E.V., Bykovskaya E.Yu. Granulocytes — key cells of the immune system. *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*, 2008, vol. 9, no. 4, pp. 432–435. (In Russ.)]
 13. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. 3-е изд. М.: Медицина. 2010. 752 с. [Haitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. *Immunologiya. Norma i patologiya* [Immunology. Health and disease]. 3rd ed. Moscow: Meditsina, 2010, 752 p.]
 14. Beyrau M., Bodkin J.V., Nourshargh S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol.*, 2012, vol. 2, no. 11, pp. 120–134. doi: 10.1098/rsob.120134
 15. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J. Cell Biol.*, 2012, vol. 198, pp. 773–783. doi: 10.1083/jcb.201203170
 16. Buckley C.D., Ross E.A., McGettrick H.M., Osborne C.E., Haworth O., Schmutz C., Stone P.C.W., Salmon M., Matharu N.M., Vohra R.K., Nash G.B., Rainger G.E. Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, vol. 79, pp. 303–311. doi: 10.1189/jlb.0905496
 17. Cassatella M.A. On the production of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL/Apo-2L) by human neutrophils. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, vol. 79, pp. 1140–1149. doi: 10.1189/jlb.1005558
 18. Cheng O.Z., Palaniyar N. NET balancing: a problem in inflammatory lung diseases. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 24, pp. 4. doi: 10.3389/fimmu.2013.00001
 19. Courtney Frasch S., Fernandez-Boyanapalli R.F., Zemski Berry K.A., Murphy R.C., Leslie C.C., Nick J.A., Henson P.M., Bratton D.L. Neutrophils regulate tissue neutrophilia in inflammation via the oxidant-modified lipid lysophosphatidylserine. *J. Biol. Chem.*, 2013, vol. 288, no. 7, pp. 4583–4593. doi: 10.1074/jbc.M112.438507
 20. De Oliveira-Junior E.B., Bustamante J., Newburger P.E., Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. *Scand. J. Immunol.*, 2011, vol. 73, no. 5, pp. 420–427. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02501.x
 21. Dragon S., Saffar A.S., Shan L., Gounni A.S. IL-17 attenuates the anti-apoptotic effects of GM-CSF in human neutrophils. *Mol. Immunol.*, 2008, vol. 45, no. 1, pp. 160–168. doi: 10.1016/j.molimm.2007.04.027
 22. Elghetany M.T. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002, vol. 28, no. 2, pp. 260–274.
 23. Fadeel B. Babies born without safety NET. *Blood*, 2009, vol. 113, no. 25, pp. 6270–6271. doi: 10.1182/blood-2009-03-210328
 24. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr, Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 36, pp. 15880–15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107
 25. Fuchs T., Püellmann K., Scharfenstein O., Eichner R., Stobe E., Becker A., Pechlivanidou I., Kzhyshkowska J., Gratchev A., Ganser A., Neumaier M., Beham A.W., Kaminski W.E. The neutrophil recombinatorial TCR-like immune receptor is expressed across the entire human life span but repertoire diversity declines in old age. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012, vol. 419, no. 2, pp. 309–315. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.02.017
 26. Garcia-Romo G.S., Caielli S., Vega B., Connolly J., Allantaz F., Xu Z., Punaro M., Baisch J., Guiducci C., Coffman R.L., Barrat F.J., Banachereau J., Pascual V. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.*, 2011, vol. 3, pp. 73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
 27. Gougerot-Pocidalo M.A., El Benna J., Elbm C., Chollet-Martin S., Dang M.C. Regulation of human neutrophil oxidative burst by pro- and anti-inflammatory cytokines. *J. Soc. Biol.*, 2002, vol. 196, no. 1, pp. 37–46.
 28. Gupta A.K., Hasler P., Holzgreve W., Gebhardt S., Hahn S. Induction of neutrophil extracellular DNA lattices by placental microparticles and IL-8 and their presence in preeclampsia. *Human Immunol.*, 2005, vol. 66, no. 11, pp. 1146–1154. doi: 10.1016/j.humimm.2005.11.003
 29. Hamon V.F., Cossart P. Histone modifications and chromatin remodeling during bacterial infections. *Cell Host Microbe.*, 2008, vol. 4, no. 2, pp. 100–109. doi: 10.1016/j.chom.2008.07.009
 30. Heyworth P.G., Cross A.R., Curnutte J.T. Chronic granulomatous disease. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003, vol. 15, pp. 578–584.
 31. Hofman P. Molecular regulation of neutrophil apoptosis and potential targets for therapeutic strategy against the inflammatory process. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–9.

32. Hung S.L., Chiang H.H., Wu C.Y., Hsu M.J., Chen Y.T. Effects of herpes simplex virus type 1 infection on immune functions of human neutrophils. *J. Periodontal Res.*, 2012, vol. 47, no. 5, pp. 635–644. doi:10.1111/j.1600-0765.2012.01476.x
33. Hurtado-Nedelec M., Makni-Maalej K., Gougerot-Pocidallo M.A., Dang P.M., El-Benna J. Assessment of priming of the human neutrophil respiratory burst. *Methods Mol. Biol.*, 2014, vol. 1124, pp. 405–412. doi:10.1007/978-1-62703-845-4_23
34. Iking-Konert C., Wagner C., Deneffle B., Hug F., Schneider M., Andrassy K., Hansch G.M. Up-regulation of the dendritic cell marker CD83 on polymorphonuclear neutrophils (PMN): divergent expression in acute bacterial infections and chronic inflammatory disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2002, vol. 130, no. 3, pp. 501–508. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.02008.x
35. Jack R.M., Fearon D.T. Selective synthesis of mRNA and proteins by human peripheral blood neutrophils. *J. Immunol.*, 1988, vol. 140, no. 12, pp. 4286–4293.
36. Kaplan M. J., Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, no. 6, pp. 2689–2695. doi: 10.4049/jimmunol.1201719
37. Klebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H., Winterbourn C.C., Nauseef W.M. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, vol. 93, no. 2, pp. 185–198. doi: 10.1189/jlb.0712349
38. Kobayashi S.D., De Leo F.R. Role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 2009, vol. 1, no. 3, pp. 309–333. doi:10.1002/wsbm.32
39. Kobayashi S.D., Voyich J.M., Buhl C.L., Stahl R.M., DeLeo F.R. Global changes in gene expression by human polymorphonuclear leukocytes during receptor-mediated phagocytosis: cell fate is regulated at the level of gene expression. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, pp. 6901–6906. doi: 10.1073/pnas.092148299
40. Li B., Carey M., Workman J.L. The role of chromatin during transcription. *Cell*, 2007, vol. 128, no. 4, pp. 707–719. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.015
41. Mantovani A., Cassatella M.C., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 11, no. 8, pp. 519–531. doi: 10.1038/nri3024
42. Marcos V., Zou Z., Yildirim A.O., Bohla A., Hector A., Vitkov L., Wiedenbauer E.M., Krautgartner W.D., Stoiber W., Belohradsky B.H., Rieber N., Kormann M., Koller B., Roscher A., Roos D., Griese M., Eickelberg O., Döring G., Mall M.A., Hartl D. CXCR2 mediates NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation in cystic fibrosis airway inflammation. *Nat. Med.*, 2010, vol. 16, no. 9, pp. 1018–1023. doi: 10.1038/nm.2209
43. Massberg S., Grahl L., Von Bruehl M.L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., Brinkmann V., Lorenz M., Bidzhekov K., Khandagale A.B., Konrad I., Kennerknecht E., Reges K., Holdenrieder S., Braun S., Reinhardt C., Spannagl M., Preissner K.T., Engelmann B. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat. Med.*, 2010, vol. 16, no. 8, pp. 887–896. doi: 10.1038/nm.2184
44. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue control? *Nature Immunol.* 2007, vol. 8, pp. 11–13. doi: 10.1038/ni0107-11
45. Metelitsa L.S., Gillies S.D., Super M., Shimada H., Reynolds C.P., Seeger R.C. Antidiallogangliosid/granulocyte macrophage-colony-stimulating factor fusion protein facilitates neutrophil antibody-dependent cellular cytotoxicity and depends on Fc γ RII(CD32) and Mac-1 (CD11b/CD18) for enhanced effector cell adhesion and azurophil granule exocytosis. *Blood*, 2002, vol. 99, no. 11, pp. 4166–4173.
46. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J. Exp. Med.*, 2013, vol. 210, no. 7, pp. 1283–1290. doi: 10.1084/jem.2012220
47. Morrison A. J., Shen X. Chromatin remodelling beyond transcription: the INO80 and SWR1 complexes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2009, no. 10, pp. 373–384. doi: 10.1038/nrm2693
48. Ottonello L., Epstein A.L., Mancini M., Dapino P., Dallegri F. Monoclonal LYM-1 antibody-dependent cytotoxicity by human neutrophils exposed to GM-CSF: auto-regulation of target cell attack by cathepsin G. *J. Leukoc. Biol.*, 2003, vol. 75, no. 1, pp. 99–105. doi: 10.1189/jlb.0403133
49. Pillay J., Kamp V.M., Van Hoffen E., Visser T., Tak T., Lammers J.W., Ulfman L.H., Leenen L.P., Pickkers P., Koenderman L.A. Subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 122, no. 1, pp. 327–336. doi: 10.1172/JCI57990
50. Remijnsen Q., Kuijpers T.W., Wirawan E., Lippens S., Vandenabeele P., Vanden Berghe T. NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality. *Cell Death Differ.*, 2011, vol. 18, pp. 581–588. doi: 10.1038/cdd.2011.1
51. Smale S.T., Fisher A.G. Chromatin structure and gene regulation in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, vol. 20, pp. 427–462. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.100301.064739
52. Smuda C., Wechsler J.B., Bruce P.J. TLR-induced activation of neutrophils promotes histamine production via a PI3 kinase dependent mechanism. *J. Immunol. Lett.*, 2011, vol. 141, no. 1, pp. 102–108. doi: 10.1016/j.imlet.2011.08.002
53. Tamassia N., Cassatella M.A. Cytoplasmic receptors recognizing nucleic acids and mediating immune functions in neutrophils. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2013, vol. 13, no. 4, pp. 547–554. doi: 10.1016/j.coph.2013.05.003
54. Tamassia N., Cassatella M.A., Bazzoni F. Fast and accurate quantitative analysis of cytokine gene expression in human neutrophils. *Methods Mol. Biol.*, 2014, vol. 1124, pp. 451–467. doi: 10.1007/978-1-62703-845-4_27
55. Vercauteren D., Piest M., Van der Aa L.J., Al Soraj M., Jones A.T., Engbersen J.F., De Smedt S.C., Braeckmans K. Flotillin-dependent endocytosis and a phagocytosis-like mechanism for cellular internalization of disulfide-based poly(amido amine)/DNA polyplexes. *Biomaterials*, 2011, vol. 32, no. 11, pp. 3072–3084. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.12.045
56. Wartha F., Beiter K., Albiger B., Fernebro J., Zychlinsky A., Normark S., Henriques-Normark B. Capsule and D-alanylated lipoteichoic acids protect *Streptococcus pneumoniae* against neutrophil extracellular traps. *Cell. Microbiol.*, 2007, vol. 9, no. 5, pp. 1162–1171. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00857.x
57. Winterbourn C.C., Kettle A.J. Redox reactions and microbial killing in the neutrophil phagosome. *Antioxid. Redox Signal.*, 2013, vol. 18, no. 6, pp. 642–660. doi: 10.1089/ars.2012.4827
58. Yang C.W., Strong B.S., Miller M.J., Unanue E.R. Neutrophils influence the level of antigen presentation during the immune response to protein antigens in adjuvants. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 5, pp. 2927–2934. doi: 10.4049/jimmunol.1001289

59. Zhang X., Kluger Y., Nakayama Y., Poddar R., Whitney C., De Tora A., Weissman S.M., Newburger P.E. Gene expression in mature neutrophils: early responses to inflammatory stimuli. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, vol. 75, no. 2, pp. 358–372. doi: 10.1189/jlb.0903412

Авторы:

Нестерова И.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры аллергологии и иммунологии Факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГБОУ ВО Российский университет дружбы народов Министерства образования и науки России (ФПК МИ ФГБОУ ВО РУДН), Москва, Россия; главный научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ), г. Краснодар, Россия;

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор, зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

Чудилова Г.А., к.б.н., доцент, зав. отделом клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

Ломтатидзе Л.В., к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

Ковалева С.В., к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

Евглевский А.А., к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

Нгуен Т.З.Л., аспирант кафедры аллергологии и иммунологии ФПК МИ ФГБОУ ВО РУДН, Москва, Россия.

Authors:

Nesterova I.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of the Department of Allergology and Immunology FAT MW of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Chief Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory (CSRL), Kuban State Medical University (KSMU) of Ministry of Health Development of Russia, Krasnodar, Russian Federation;

Kolesnikova N.V., PhD, MD (Biology), Professor, Head of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

Chudilova G.A., PhD (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

Lomtadze L.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

Kovaleva S.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

Evglevsky A.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

Nguyen T.D.L., Postgraduate Student of the Department of Allergology and Immunology FAT MW of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.