

УДК: 612.112 +612.128+576.311.344]:616.988

А.С. Шаронов, И.А. Шаронова **МАКРОФАГИ
И ИХ СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ
ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: макрофаги, лизосомы, ферменты.

Считается, что в то время как макрофаги осуществляют важную защитную функцию при бактериальных инфекциях, макрофаги играют существенную защитную роль при вирусных инфекциях [2, 4]. Оказывая действие прямо, опосредованно через интерлейкины или в совокупности с другими иммунными компетентными клетками, макрофаги определяют

течение инфекционного процесса и его исход.

В данной работе представлены литературные данные и некоторые результаты собственных исследований, раскрывающие важность макрофагального звена защиты на примере респираторных вирусных инфекций.

Для многих вирусов макрофаги оказались чувствительными клетками, в которых они активно размножаются. Причем было отмечено, что чувствительность макроорганизма обычно коррелирует с чувствительностью к этим вирусам макрофагов. Интересен в этом отношении путь проникновения вирусов в эти клетки. В связи с тем, что вирусы чрезвычайно малы, фагоцитоз их затруднен. Поэтому они, как правило, поступают в клетку путем пиноцитоза или вироцита. Однако этот путь дает возможность проникнуть в макрофаг небольшому количеству вирусов, что, вероятно, достаточно для инфицирования их как чувствительных клеток и малозначимо для очищения от вирусов внутренней среды организма, в частности крови. Как показано исследованиями А.А. Смородинцева и др. [4], более массивное поступление вирусов в макрофаги происходит путем их фагоцитоза в адсорбированном состоянии на поверхности эритроцитов, тромбоцитов и в зараженных клетках. Таким образом, макрофаги изолируют большое количество возбудителей, очищая организм. Однако вирусы, проникшие в фагоцит, как правило, не разрушаются лизосомными ферментами. И если не наблюдается их репродукции при условии устойчивости к ним макрофагов, а это имеет место в отношении макрофагов человека, обладающих резистентностью к вирусам гриппа, то во всяком случае здесь фагоцитоз носит незавершенный характер. В частности, нами было выявлено нарушение процесса интернализации эритроцитов голубя в перитонеальных макрофагах крыс под воздействием вируса везикулярного стоматита (рис. 1). Тем не менее находящиеся в макрофагах вирусы постепенно инактивируются благодаря температурному воздействию организма.

Помимо внутриклеточной инактивации, свое противовирусное действие макрофаги могут осуществлять и при помощи факторов, секретируемых ими. По классификации Е. Упануе et al. [11] эти факторы разделены на 3 группы. В 1-ю были отнесены вещества, взаимодействующие с внеклеточными белками: лизосомные ферменты, активатор плазминогена, эластаза, коллагеназа. Во 2-ю группу вошли факторы, определяющие резистентность макроорганизма: лизоцим, комплемент, интерфероны, в 3-ю – регуляторы активности окружающих клеток (белки, стимулирующие лимфоциты), низкомолекулярные ингибиторы лимфоцитов, факторы, стимулирующие колониальное образование.

Еще больше групп секретируемых макрофагами факторов выделил С. Nathan [10]. Им выделено 12 групп таких факторов: среди них лизосомные ферменты, факторы резистентности и монокины – медиаторы иммунитета макрофагального происхождения.

Классификация секретируемых макрофагами факторов, основанная на механизме их действия, разработана И.С. Фрейдлин [5]. Она выделила две большие группы: А. Продукты, оказывающие преимущественно регулирующее действие (широкого, узкого спектра и специализированные), Б. Продукты с преимущественной эффекторной активностью (антибактериальные, антивирусные, антиклеточные).

Таким образом, среди секретируемых макрофагами веществ противовирусным действием обладают интерфероны, эндогенный пироген, комплемент. Другие монокины также определяют уровень резистентности при вирусных инфекциях. При этом вирусы являются инициаторами выделения как интерферона, так и эндогенного пирогена, что важно для противовирусной защиты.

Однако практически важна и другая сторона секреторной активности фагоцитов, модулируемая вирусами, – неблагоприятное воздействие на клеточные системы макроорганизма. В частности, небезразлична повышенная выработка ферментов. Так, на собственном материале отмечено значительное увеличение секреции лизоцима при воздействии вирусов на перитонеальные макрофаги крыс, что позволило использовать этот

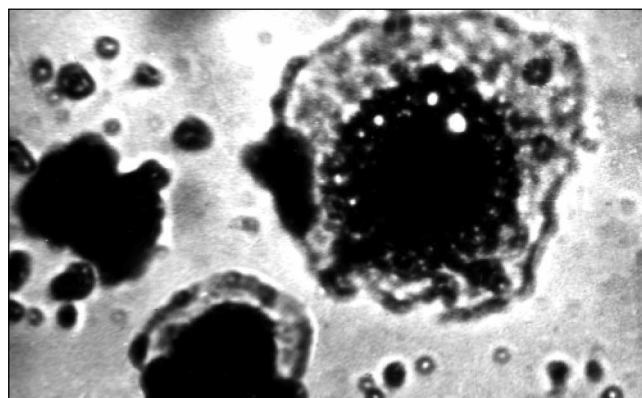


Рис. 1. Фагоцитоз макрофагами эритроцитов голубя, обработанных вирусами везикулярного стоматита, $\times 900$.

феномен в способе определения вируса везикулярного стоматита [6].

При изучении влияния вирусосодержащего материала на перитонеальные клетки крыс *in vitro* был отмечен токсический эффект, определяемый дозой и временем воздействия. В частности, при окрашивании акридином оранжевым в процессе люминисцентной микроскопии наблюдались «размывание клеток», изменение цвета ядра и цитоплазмы. Как оказалось, в аллантаоидной жидкости при размножении вирусов наблюдалось резкое (100-кратное) увеличение концентрации лизоцима. Воздействие высоких доз (выше 100 мкг/мл) кристаллического лизоцима, полученного из яичного белка, также приводило к подобным изменениям перитонеальных клеток. Таким образом, возможно, за счет вышедших из пораженных клеток ферментов наряду с непосредственным воздействием вируса осуществляется резорбтивное токсическое действие на макрофаги в период прогрессирования заболевания.

При работе с кровью больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) – совместная работа с кафедрой инфекционных болезней ВГМУ – выявлено повышение концентрации сывороточного лизоцима в острый период заболевания. Как известно, лизоцим способен ингибировать хемотаксический ответ нейтрофилов и снижать окислительный обмен в этих защитных клетках. Кроме того, в серии работ Э.Г. Щербаковой и др. [7, 8] показано действие лизоцима на метаболизм макрофагов и их противоинфекционную резистентность. Помимо лизоцима, усиливается секреция и других ферментов макрофагов: нейтральных протеиназ и кислых гидролаз, которые в высоких концентрациях также могут неблагоприятно воздействовать на систему организма.

Одним из механизмов, определяющих выход клеточных факторов, в том числе ферментов, является стабильность прикрепления их к мембранам [1, 3]. В этой связи нами было проверено состояние покалителя стабильности лизосомных мембран (ПСЛМ) прилипающих мононуклеаров крови больных гриппом и ОРВИ: 57 и 71 человек соответственно (табл. 1). ПСЛМ в контроле – 60 здоровых лиц – составил $52 \pm 2,5\%$.

Как видно, по отношению к здоровым людям ПСЛМ у больных ОРВИ повышен, а у больных гриппом понижен. То есть при ОРВИ лизосомы моноцитов несколько лабильны, а при гриппе – стабилизируются. Это состояние можно объяснить тем,

что *in vivo* у больных гриппом, вероятно, уже в период инкубации и первые дни заболевания происходит резкая лабилизация лизосом, а к моменту исследования она сменяется повышенной стабильностью мембран, которая возрастает в дальнейшем. Это предположение подтверждается результатами исследования больных ОРВИ, у которых первоначально лабильные клетки стабилизированы в последующие периоды исследования. При динамическом наблюдении за клетками крови здоровых людей также было отмечено повышение стабильности лизосом по сравнению с обычным уровнем через 2-3 дня.

Таким образом, макрофагальный механизм играет важную роль в противовирусной защите организма, а функциональная активность данных клеток зависит от вирусного воздействия. Преодоление этого воздействия определяет результат реализации защитных свойств макрофагов.

Литература

1. Панин Л.Е., Маянская Н.Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. – Новосибирск: Наука, 1987.
2. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. – М.: Медицина, 1978.
3. Покровский А.А., Тутельян В.А. Лизосомы. – М.: Наука, 1976.
4. Смородинцев А.А., Лузянина Т.Я., Смородинцев А.А. Основы противовирусного иммунитета. – М.: Медицина, 1975.
5. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. – М.: Медицина, 1984.
6. Шаронов А.С. Способ определения вируса везикулярного стоматита/ Описание изобретения к А.С. № 1129231. – 1984. – Бюл. № 46.
7. Щербакова Э.Г., Соболева Э.Л., Растунова Г.А.// Антибиотики. – 1983. – № 1. – С. 36-40.
8. Щербакова Э.Г., Круглова И.С., Растунова Г.А.// Антибиотики. – 1984. – № 5. – С. 338-344.
9. Gordon S., Todd J., Cohn Z.// J. Exp. Med. – 1974. – Vol. 139, No. 5. – P. 1228-1248.
10. Nathan C.F., Murray H., Cohn Z.// New England J. Med. – 1980. – Vol. 303, No. 11. – P. 421-424.
11. Unanue E.R.// American J. Pathol. – 1976. – Vol. 83, No. 2. – P. 396-417.

Поступила в редакцию 30.01.03.

MACROPHAGES AND THEIR SECRETORY FUNCTION UNDER VIRAL INFECTIONS

A.S. Sharonov, I.A. Sharonova
Vladivostok State Medical University

Summary – These researches show a considerable increase in lysozyme secretion while the viruses were acting on peritoneal macrophages of rats. The effect is applied under carrying out of authors' method of vesicular stomatitis virus detection. The scientists note toxic action of high doses of lysozyme on peritoneal cells as well. They have studied the mechanism that determines heightened lysozyme secretion owing to instability of lysosomal macrophages' membrane within viruses' action.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 2, p. 57-58.

Таблица 1

Состояние стабильности лизосомных мембран у больных гриппом и ОРВИ в динамике

ПСЛМ, %	Нозология		
	1'2 день	5'6 день	8'10 день
Грипп	39±3,2*	38±2,9*	48±2,5
ОРВИ	59±2,1*	50±2,7	49±2,3

* Различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).