

3. Эффективные методы лечения включают применение цитопротективных веществ, таких как антагонисты кальция и растительные экстракты, а также контроль за уровнем окислительного стресса и уменьшение пресыщения мочи минералами.

4. Исследование показало колебания в уровнях фибриногена и белка в моче у пациента с МКБ, что может быть связано с метаболическими нарушениями и окислительным стрессом, влияющим на состояние почек.

5. Необходимы дополнительные исследования для более глубокого понимания механизмов взаимодействия между окислительным стрессом и развитием МКБ, а также для оптимизации методов диагностики и лечения данного заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Саенко, В. С. Современный взгляд на механизмы образования мочевых камней и принципы общей метафилактики мочекаменной болезни / В. С. Саенко, С. В. Песегов, С. В. Вовденко // Справочник поликлинического врача. – 2018. – № 1. – С. 33–38.
2. Тугушева, Ф. А. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек / Ф. А. Тугушева, И. М. Зубина // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 42–48.
3. Аникин, Д. А. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома / Д. А. Аникин [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №. 3. – С. 306–316.
4. Тугушева, Ф. А. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек / Ф. А. Тугушева, И. М. Зубина, О. В. Митрофанова // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 29–47.
5. Лемтюгов М. Б. Роль оксидативного стресса при хроническом рецидивирующем цистите у женщин / М. Б. Лемтюгов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – №. 3. – С. 182–187.

УДК: 616.155.34-091.818:576.3

А. В. Куделко, Т. В. Потылкина

*Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь*

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕТОЗА

Введение

В последние десятилетия исследования в области иммунологии значительно расширили наше понимание механизмов защиты организма от инфекций. Одним из наиболее значительных открытий стало выявление процесса, известного как нетоз (neutrophil extracellular trapformation, NETosis). Этот уникальный механизм, осуществляемый нейтрофилами – ключевыми клетками врожденного иммунитета, представляет собой важный аспект противоинфекционного ответа. Нетоз характеризуется выбросом нейтрофилами своей ДНК и антимикробных белков в виде сетчатых структур, которые способны захватывать и уничтожать патогенные микроорганизмы.

Значение нетоза выходит за рамки простого уничтожения микробов. Он играет важную роль в регуляции воспалительных процессов, а также в патогенезе различных заболеваний, включая аутоиммунные расстройства и хронические воспалительные состояния. Понимание механизма и функций нетоза открывает новые горизонты для разработки терапевтических стратегий, направленных на модуляцию иммунного ответа. Несмотря на то, что этот феномен был открыт более двух десятилетий назад, точные сигнальные пути, ведущие к формированию таких структур, остаются в значительной мере неизученными.

Цель

Рассмотреть значение нетоза в контексте иммунной защиты, его разновидности и механизмы развития; определить перспективы дальнейших исследований в этой области.

Материал и методы исследования

Сбор и анализ информации из литературных источников.

Результаты исследования и их обсуждение

Нетоз (от англ. NETosis, что означает «внеклеточные ловушки нейтрофилов») – это форма программируемой клеточной смерти, происходящая в нейтрофилах. Этот процесс сопровождается выбросом нитей, состоящих преимущественно из ДНК, из погибающих нейтрофилов. Нетоз позволяет нейтрофилам уничтожать внеклеточные патогены, при этом сводя к минимуму ущерб для окружающих клеток, так как является важным механизмом противоинфекционной защиты.

На сегодняшний день различают 2 вида нетоза:

1. Классический (суицидальный) нетоз – этот вид нетоза сопровождается гибелью нейтрофила после выброса ДНК-сети. Механизм развития проходит в 3 стадии:

Стадия активации: нейтрофилы могут быть активированы различными сигналами, такими как цитокины, фрагменты бактерий либо при взаимодействии с целыми патогенными организмами. Рецепторы на поверхности нейтрофилов, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR) или паттерн-распознающие рецепторы (PRR), распознают молекулы патогенов. Активация этих рецепторов приводит к внутриклеточным сигналам, которые запускают каскад реакций.

Стадия внутриклеточных изменений: происходит разрушение ядерной и гранулярной мембран, смешивание содержимого ядра и гранул, а затем выброс смеси ДНК и антимикробных белков наружу, образуя внеклеточные ловушки (NETs).

Стадия гибели: в большинстве случаев активация классического нетоза приводит к гибели нейтрофила, что является частью его защитной функции в ответ на инфекцию.

Полное описание процесса

Под действием протеинкиназы C (прот. к. C) митохондриальные активные формы кислорода (мТАФК) активируют NADPH-оксидазу, которая начинает производить активные формы кислорода (АФК). Эти АФК возвращаются в клетку и способствуют открытию митохондриального порта перехода (mPTP), усиливая процесс нетоза.

АФК активируют фермент PAD₄, который модифицирует гистоны в ядре нейтрофилов, превращая аминокислоты аргинина в группы NH₂. Это делает хроматин менее компактным и более доступным для изменений. В ядро начинают проникать гранулярные компоненты, такие как миелопероксидаза и эластаза, которые продолжают разрушать хроматин и приводят к разрушению ядерной оболочки. Когда хроматин теряет свою компактную структуру, он выходит из ядра в цитоплазму и соединяется с белками, образуя внеклеточные нейтрофильные сети (NETs). Весь этот процесс регулируется железосодержащим ферментом 5-липоксигеназа. Когда нейтрофилы сталкиваются с бактериями, запускающими нетоз, 5-липоксигеназа взаимодействует с фосфолипидами, что препятствует дальнейшему образованию внеклеточных нейтрофильных сетей (NETs).

Макрофаги затем распознают и захватывают эти сети с помощью фагоцитоза для их удаления. При суицидальном нетозе выброс NETs происходит вместе с гибелью нейтрофилов. После образования сетей клеточная мембрана нейтрофила разрушается, и нити выходят во внеклеточное пространство. Суицидальный нетоз зачастую активируется с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR) и Fc-рецепторов, что приводит к высвобождению

дению ионов кальция из эндоплазматического ретикулума и активирует NADPH-оксидазу. Этот процесс может длиться несколько часов, в то время как витальный нетоз проходит за считанные минуты [1].

2. Витальный нетоз – данный вид нетоза имеет такие же стадии развития, что и классический, но особенностью витального нетоза является то, что в конце нейтрофил сохраняет свою целостность и способность к дальнейшей функции, хотя часть ДНК выделяется наружу.

Полное описание процесса

Нейтрофилы активируются в ответ на инфекционные агенты, такие как бактерии, вирусы или воспалительные молекулы. Это может происходить через взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток, такими как Toll-подобные рецепторы (TLR) или Fc-рецепторы. Активация нейтрофилов запускает каскад сигнальных путей, включая активацию протеинкиназы C и NADPH-оксидазы. Это приводит к образованию активных форм кислорода (АФК). Под действием АФК гранулы нейтрофилов разрушаются и в цитоплазму выходят сериновые протеазы. Далее эти белки разрушают ядерную оболочку, в результате чего хроматин деконденсируется и выходит в цитоплазму. На финальной стадии витального нетоза образуются поры в клеточной мембране, через которые выходит хроматин. Это происходит благодаря белку газдермину D (GSDMD), который активируется нейтрофильной эластазой (NE).

Во время витального нетоза от ядра нейтрофила отделяются маленькие пузырьки – блеббинг, что приводит к образованию внутриклеточных везикул с ДНК. Эта ДНК затем выделяется наружу экзоцитозом, при этом клеточная мембрана остается целой. Несмотря на потерю части своей ДНК, нейтрофил продолжает выполнять свои функции, такие как фагоцитоз и уничтожение патогенов. Однако вопрос о том, можно ли считать такую клетку полностью живой, остается предметом обсуждения среди ученых [2].

Значение для организма

Нетоз имеет как защитные, так и потенциально вредные локальные эффекты. Баланс между этими эффектами критически важен для поддержания здоровья. До сих пор нет как такового понимания механизмов воздействия локального нетоза. Однако в настоящее время постоянно ведутся исследования работы нетоза при различных патологиях. Примеры воздействия механизмов нетоза:

Иммунодефицит к аутоиммунитету

NETs играют важную роль в различных иммунных заболеваниях, включая иммунодефициты, такие как хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), и аутоиммунные состояния – ревматоидный артрит (РА).

ХГБ возникает из-за наследственного дефицита NADPH-оксидазы, что нарушает фагоцитоз и образование NETs, необходимых для борьбы с бактериальными и грибковыми инфекциями. Это делает пациентов особенно уязвимыми к аспергиллезу.

РА – это хроническое аутоиммунное заболевание, вызывающее воспаление суставов, боль и потерю функции. Исследования показали, что NETs у пациентов с РА образуются в большем количестве по сравнению с контрольной группой и сопровождаются повышением уровней реактивных форм кислорода (ROS), нейтрофильной эластазы (NE), миелопероксидазы (MPO). Комплексы MPO-ДНК, которые являются остатками NETs, также обнаруживаются в высоких уровнях у пациентов с РА и связаны с увеличением образования NETs и положительным результатом на ревматоидный фактор [3].

Влияние на развитие опухолей

В последние годы белки, связанные с NETs, такие как нейтрофильная эластаза (NE) и матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), были исследованы на предмет их роли в действии локальному росту опухоли. Доказано, что NE проникает в опухолевые клетки

и гиперактивирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), что способствует их выживанию и пролиферации. ММР-9, в свою очередь, расщепляет внеклеточный матрикс, создавая благоприятные условия для роста опухолевых клеток. Кроме того, было показано, что NETs способствуют метастазированию, выступая в качестве захватной структуры для циркулирующих опухолевых клеток, тем самым облегчая их адгезию и инвазию в удаленные ткани [4].

Борьба с ВИЧ

Исследования показывают, что врожденная иммунная система может вызывать образование NETs для борьбы с ВИЧ-1. Ранее также было установлено, что NETs помогают уничтожать *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, которые могут вызывать инфекции у людей со СПИДом. Это делает индукцию NETs перспективной стратегией иммунотерапии для таких пациентов.

Однако есть проблемы с уничтожением ВИЧ с помощью NETs. У больных СПИДом наблюдается снижение количества нейтрофилов, а ВИЧ нарушает защитные механизмы организма. Низкий уровень нейтрофилов и иммунные нарушения могут затруднить борьбу с ВИЧ-1 и привести к ухудшению состояния.

Для улучшения ситуации может помочь введение гранулоцитарного моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) или гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), которые способствуют выживанию и развитию нейтрофилов.

GM-CSF (гранулоцитарный моноцитарный колониестимулирующий фактор) и G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) – белки, которые относятся к группе цитокинов. Они играют важную роль в регуляции кроветворения и иммунного ответа, а также стимулируют выработку и дифференцировку клеток крови, особенно гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) и моноцитов, из стволовых клеток костного мозга.

Таким образом, комбинированная терапия, направленная на восстановление уровня нейтрофилов и подавление иммунного уклонения со стороны ВИЧ, может быть эффективной для пациентов со СПИДом [5].

Значение при развитии респираторных заболеваний

Нетоз играет важную роль в развитии заболеваний легких, и его функция является неоднозначной. С одной стороны, NETs защищает дыхательные пути от инфекций, а с другой – их избыточное накопление может ухудшать легочную функцию и вентиляцию. Следует также отметить, что многие патогены производят ферменты, способные разрушать NETs. Нетоз может приводить к осложнениям, таким как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма. Например, при ОРДС было установлено, что уровни NETs в плазме выше у пациентов, у которых этот синдром возник из-за переливания крови, по сравнению с теми, кто не страдает от ОРДС.

Одним из белков, входящих в состав хроматина, является высокомолекулярный белок группы B1 (HMGB1), также известный как амфотерин. Этот белок играет важную роль в воспалительных процессах и способствует специфическому типу клеточной смерти, называемому пироптозом. Исследования показали, что при септическом воспалении образование NETs происходит вследствие высвобождения амфотерина и активации пироптоза у перитонеальных макрофагов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению секреции таких противовоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12. В результате возникает неконтролируемое воспаление и клеточная гибель.

Исследована роль NETs в процессе тромбообразования у пациентов с COVID-19, и установлено, что степень тяжести заболевания коррелирует с количеством образованных NETs. Механизм тромбообразования в данном контексте является стандартным: повреждение эндотелия приводит к высвобождению фактора Виллебранда, который активирует тромбоциты. Эти тромбоциты, в свою очередь, способствуют активации нейтрофилов, которые формируют NETs. Эти ловушки, подобно сетям, захватывают тромбоциты, эритроциты и фибрин, что в итоге приводит к образованию тромбов у пациентов с COVID-19 [6].

Выводы

Хотя область исследований нетоза является относительно новой, ключевые проорывы последних лет осветили путь к единой модели формирования нетоза. Ранее считавшиеся невыясненными особенности биологии нейтрофилов, такие как транскрипция и митохондрии, приобрели совершенно новую актуальность. По факту, изучение особенностей формирования данного процесса, а также условий его протекания при различных патогенных процессах, находятся в зародыше. Однако список серьезных заболеваний, в патофизиологии которых участвует нетоз, продолжает расширяться и варьирует от аутоиммунных расстройств до диабета и рака. Все эти новые результаты подчеркивают важность разработки новых терапевтических средств, которые воздействуют на процесс формирования нетоза и сами NETs, не затрагивая при этом решающую роль нейтрофилов во врожденном иммунитете.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глухарёв, А. Е. Феномен НЕТоза как функциональная особенность нейтрофилов периферической крови и его возможная роль в патогенезе инфекционных и онкологических заболеваний / А. Е. Глухарев, Г. В. Афонин и [и др.] // СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ. 2022; 24 (4): 487–493. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/109094>. – Дата доступа: 04.11.2024.
2. Бицадзе, В. О. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний / В. О. Бицадзе, Е. В. Слуханчук [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук, 2021; 76(1);75–85. Режим доступа: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1395>. – Дата доступа: 29.10.2024.
3. Aletaha, D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A. Silman // BMJ Journals, 2010. Режим доступа: <https://ard.bmj.com/content/69/9/1580>. – Дата доступа: 08.12.2024.
4. Lodge, K. M. Влияние гипоксии на дегрануляцию нейтрофилов и последствия для хозяина / K. M. Lodge, A. S. Cowburn // MDPI, 2020. Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/4/1183>. – Дата доступа: 02.11.2024.
5. Saitoh, T. Neutrophil Extracellular Traps Mediate a Host Defense Response to Human Immunodeficiency Virus-1 / T. Saitoh, J. Komano, Y. Saitoh, T. Misawa, M. Takahama, T. Kozaki, H. Iwasaki, H. Otori, S. Yamaoka, N. Yamamoto, S. Akira // Cell Host & Microbe, 2020. Режим доступа: <https://www.cell.com/cell-host-microbe/home/>. – Дата доступа: 25.10.2024.
6. Domingo-Gonzalez, R. Inhibition of Neutrophil Extracellular Trap Formation after Stem Cell Transplant by Prostaglandin E2 / R. Domingo-Gonzalez, G. J. Martínez-Colón, A. J. Smith, C. K. Smith, M. N. Ballinger, M. Xia, S. Murray, M. J. Kaplan, G. A. Yanik, B. B. Moore // ATS Journals, 2015. Режим доступа: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201501-0161OC>. – Дата доступа: 04.11.2024.