

ФАГОЦИТОЗ ПРИ ИНДУКЦИИ БАКТЕРИЯМИ
PHAGOCYTOSIS BY INDUCTION BY BACTERIA

**СПЕЦИФИКА ФАГОЦИТАРНОГО ОТВЕТА НА
ОПСОНИЗИРОВАННЫЕ И НЕОПСОНИЗИРОВАННЫЕ β -
ЛАКТОМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА (PSEUDOMONAS
AERUGINOSA, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ESCHERICHIA COLI И
STAPHYLOCOCCUS AUREUS)**

Коленчукова О. А. ¹

¹ Научно-исследовательский Институт медицинских проблем Севера ФИЦ
КНЦ СО РАН.

ФАГОЦИТОЗ ПРИ ИНДУКЦИИ БАКТЕРИЯМИ
PHAGOCYTOSIS BY INDUCTION BY BACTERIA

**SPECIFICITY OF THE PHAGOCYTIC RESPONSE TO OPSONIZED AND
NON-OPSONIZED EXTENDED-SPECTRUM β -LACTOMASES
(PSEUDOMONAS AERUGINOSA, KLEBSIELLA PNEUMONIAE,
ESCHERICHIA COLI И STAPHYLOCOCCUS AUREUS)**

Kolenchukova O. A. ^a

^a Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS.

Резюме

Цель: Изучение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови в отношении опсонизированных и неопсонизированных β -лактомазы расширенного спектра (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*).

Объекты: Нейтрофильные гранулоциты и моноциты, выделенные у относительно здоровых людей (n=21); β -лактомазы расширенного спектра *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *S. aureus*, прошедшие опсонизацию относительно неопсонизированных бактерий, используемые в качестве индуктора «респираторного взрыва» для хемилюминесцентной реакции.

Методы: Для получения опсонизированных культур использовали сыворотку крови относительно здоровых людей. Концентрация бактерий каждого вида в суспензиях соответствовало количеству 10^6 КОЕ/мл. Кислородозависимый фагоцитоз оценивали с помощью люминол-зависимой хемилюминесценции. Выборку описывали с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона.

Результаты и обсуждение: В ответ на индукцию штаммами *P. aeruginosa* интенсивность (1,8 раза; $P < 0,05$), площадь под кривой (2,5 раза; $P < 0,005$) и индекс активации достоверно (1,6 раз; $P < 0,05$) выше при индукции нейтрофильных гранулоцитов опсонизированной культурой относительно неопсонизированных штаммов. При индукции моноцитов крови опсонизированными штаммами обнаружено повышение площади под кривой (в 1,3 раза; $P < 0,05$) относительно неопсонизированных. Для других бактерий достоверных различий не обнаружено. Индукция опсонизированными бактериальными антигенами *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *E. coli* выявила повышение площади под кривой (в 3,7 раза; $P < 0,05$) и интенсивности (в 3,9 и 2,4 раза соответственно, $P < 0,005$) у нейтрофильных гранулоцитов,

относительно моноцитов. При индукции неопсонизированными штаммами повышается площадь под кривой (в 2,6 раз; $P < 0,005$) и интенсивность хемилюминесценции (в 4,6 раз $P < 0,001$; 2,6 и 2,4 раза $P < 0,05$ соответственно) нейтрофильных гранулоцитов относительно моноцитов крови.

Заключение: В результате исследования обнаружена интенсификация кислородозависимого фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в ответ на опсонизированные бактериальные штаммы *P. aeruginosa* относительно неопсонизированных. Нейтрофильные гранулоциты сильнее активизируются в ответ на опсонизированные штаммы *P.aeruginosa* относительно культуры *K. pneumoniae*, *E. coli*. При этом активность моноцитов крови выше при индукции неопсонизированными штаммами *P.aeruginosa* относительно *K.pneumoniae*. Нейтрофильные гранулоциты активизируются быстрее в ответ на опсонизированные и неопсонизированные штаммы *P. aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli* относительно моноцитов. Из всех исследованных культур достоверные результаты получены при индукции опсонизированными и неопсонизированными культурами *P.aeruginosa* и *K.pneumoniae*. При воздействии штаммов *S.aureus* и *E.coli* достоверных результатов не выявлено.

Ключевые слова: хемилюминесценция; кислородозависимый фагоцитоз; цитотоксичность; опсонизация; индукция; β -лактомазы расширенного спектра; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*.

Abstract

Aim: To study the chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes and blood monocytes against opsonized and non-opsonized extended-spectrum β -lactomases (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*).

Objects: Neutrophilic granulocytes and monocytes isolated from relatively healthy people (n=21); extended-spectrum β -lactomases of *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* and *S. aureus*, opsonized by relatively non-opsonized bacteria, used as an inducer of a "respiratory explosion" for a chemiluminescent reaction.

Methods: Blood serum from relatively healthy people was used to obtain opsonized cultures. The concentration of bacteria of each species in the suspensions corresponded of 10^6 CFU/ml. Oxygen-dependent phagocytosis was assessed using luminol-dependent chemiluminescence. The sample was described by calculating the median (Me) and interquartile range in the form of the 25th and 75th percentiles (C25 and C75). The significance of the differences was assessed by the nonparametric Wilcoxon criterion.

Results and discussion: In response to induction by *P. aeruginosa* strains, the intensity (1.8 times; $P < 0.05$), the area under the curve (2.5 times; $P < 0.005$), and the activation index were significantly (1.6 times; $P < 0.05$) higher when neutrophil granulocytes were induced by opsonized culture relative to non-opsonized strains. Upon induction of blood monocytes by opsonized strains, an increase in the area under the curve (1.3 times; $P < 0.05$) was found relative to the non-opsonized ones. No significant differences were found for other bacteria. Induction by opsonized bacterial antigens *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* and *E. coli* revealed an increase in the area under the curve (3.7 times; $P < 0.05$) and intensity (3.9 and 2.4 times, respectively, $P < 0.005$) in neutrophil granulocytes, relative to monocytes. Upon induction by non-ionized strains, the area under the curve increases (2.6 times; $P < 0.005$) and the chemiluminescence intensity (4.6 times $P < 0.001$; 2.6 and 2.4 times $P < 0.05$, respectively) of neutrophil granulocytes relative to blood monocytes.

Conclusion: The study revealed an intensification of oxygen-dependent phagocytosis of neutrophilic granulocytes and monocytes in response to opsonized bacterial strains of *P. aeruginosa* relative to non-opsonized ones. Neutrophil granulocytes are more strongly activated in response to opsonized strains of *P.aeruginosa* relative to *K. pneumoniae* and *E. coli* cultures. At the same time, the activity of blood monocytes is higher when induced by non-ionized strains of *P.aeruginosa* relative to *K.pneumoniae*. Neutrophilic granulocytes are activated faster in response to opsonized and non-opsonized *P. aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli* relative to monocytes. Of all the cultures studied, reliable results were obtained upon induction with opsonized and non-opsonized cultures of *P.aeruginosa* and *K.pneumoniae*. No reliable results were found when exposed to *S.aureus* and *E.coli*.

Keywords: chemiluminescence; oxygen-dependent phagocytosis; cytotoxicity; opsonization; induction; extended-spectrum β -lactomases; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*.

1 **1 Введение**

2 Фагоцитоз — это сложный механизм, в котором участвуют различные
3 рецепторы и опсонины. Разнообразие механизмов фагоцитоза позволяет
4 оптимизировать распознавание бактерий, фагоцитоз и уничтожение бактерий.
5 Распознавание нейтрофилами микроорганизмов является пусковым моментом
6 фагоцитоза и происходит с помощью поверхностных и внутриклеточных
7 рецепторов. Наиболее значимыми рецепторами являются toll-подобные
8 рецепторы (TLR1-10). Например, для TLR1 такими лигандами являются
9 липопептиды, а для TLR2 - пептидогликаны грамположительных и
10 грамотрицательных бактерий, для TLR4 - эндотоксин грамотрицательных
11 бактерий и т.д [1, 2].

12 Мощным усилителем активности нейтрофилов является опсонизация
13 патогенов с участием классических опсоинов IgG и СЗЬ и нейтрофильных
14 рецепторов FcγRs и лектинов С-типа (маннозные рецепторы, лектины,
15 скавенджер-рецепторы), в отсутствии которых механизмы фагоцитоза плохо
16 изучены. Недавно было показано, что фактор миелоидной дифференцировки
17 2 (MD2) является опсоином для грамотрицательных бактерий и белком
18 острой фазы. Эти недавно описанные свойства напрямую связаны с
19 распознаванием грамотрицательных бактерий, передачей сигналов
20 воспаления через Toll-подобные рецепторы, фагоцитозом и уничтожением
21 бактерий [2, 3]. Рецепторы маннозы распознают неопсонизированные
22 бактерии и являются основным рецептором для фагоцитоза
23 неопсонизированного патогена, вызывающего пневмонию, которая является
24 смертельно опасной для пациентов с ослабленным иммунитетом [4].

25 Макрофаги играют ключевую роль в реакции организма на
26 бактериальные агенты; однако неясно, как некоторые бактерии распознаются
27 и фагоцитируются макрофагами. Известно, что макрофагальный скавенджер-
28 рецептор, связываясь с липидами грамотрицательных бактерий и
29 липотейхоевой кислотой грамположительных бактерий активизирует

30 фагоцитоз. P2-интегрин может связываться с РAMP бактерий и участвовать в
31 активации процесса фагоцитоза неопсонизированных частиц макрофагами.
32 Нейтрофилы «узнают» ЛПС, пептидогликан и флагеллин синегнойной
33 палочки через рецепторы TLR4 и TLR5. С другой стороны, чрезмерное
34 накопление и выделение таких факторов может повреждать собственные
35 ткани организма [1]. Известно, что потеря функции TLR4 может усиливать
36 фагоцитоз неопсонизированных бактерий, например, криптококков
37 макрофагами мышей и людей [5]. В экспериментах было установлено, что
38 MD2, корецептор TLR4, обладает опсонической активностью и участвует в
39 фагоцитозе и внутриклеточном уничтожении грамотрицательных бактерий. В
40 настоящее время изучается, обладает ли MD54, полученный из MD2,
41 опсоническими свойствами и играет ли он роль в фагоцитозе
42 грамотрицательных бактерий. Примечательно, что MD54 способствовал
43 агглютинации грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* (ATCC 25922) и
44 *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC ВАА-427), но не грамположительных
45 бактерий *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) и *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)
46 [6, 7, 8].

47 Некоторые бактерии обладают уникальными свойствами, они окружены
48 антифагоцитарной полисахаридной капсулой. Для устранения
49 антифагоцитарных свойств капсулы требуется активация альтернативного
50 пути комплемента инкапсулированными бактериями, что приводит к
51 отложению опсонического лиганда iC3b на поверхности капсулы, (ii) наличие
52 необходимых цитокинов, которые повышают эффективность комплемент-
53 зависимого фагоцитоза, и (iii) наличие фагоцитарных клеток, рецепторы
54 комплемента которых способны к соответствующей активации. Дефицит
55 одного или нескольких компонентов триады «опсонизация-фагоцит-цитокин»
56 может частично объяснять некоторые особенности патогенеза таких бактерий,
57 а также восприимчивость некоторых пациентов с ослабленным иммунитетом
58 к инфекциям вызванным ими [1, 9].

60 Фагоциты содержат более одного класса рецепторов для Fc-домена IgG
61 (FcγR). Кроме того, один и тот же лиганд может взаимодействовать с
62 разными классами FcγR. Из-за этой сложности трудно изучать вклад
63 различных классов FcγR в противомикробные функции. Эксперименты
64 показали, что опсонизированные сывороткой бактерии фагоцитировались
65 клетками, экспрессирующими FcγRIIa, при этом неопсонизированные
66 бактерии плохо интернализировались клетками. Взаимодействию фагоцита с
67 патогенными или условно-патогенными микроорганизмами разрушение
68 объекта фагоцитоза - внутриклеточное «переваривание», реализуется в
69 результате активации двух сложных механизмов: кислород-зависимым
70 внутриклеточным киллингом, при котором происходит увеличение
71 потребления глюкозы и кислорода (респираторный взрыв), и кислород-
72 независимым внутриклеточным киллингом, при котором находящиеся внутри
73 фаголизосомы бактерии погибают под действием содержимого гранул [10, 11].
74 Считается, что за уничтожение внутриклеточных бактерий отвечают
75 независимые от кислорода механизмы, поскольку ингибитор НАДФН-
76 оксидазы дифенилйодоний не влиял на внутриклеточное уничтожение *S.*
77 *aureus*, стимулируемое сывороткой, и клетки, экспрессирующие FcγRIIa,
78 не вырабатывали активные формы кислорода и азота после соответствующей
79 стимуляции. В совокупности эти данные показывают, что фагоцитоз, но не
80 внутриклеточное уничтожение *S. aureus* опосредуется FcγRIIa на
81 клетках, экспрессирующих этот рецептор [12, 13].

82 Кислородозависимая цитотоксичность фагоцитов играет ведущую роль
83 в деструкции опсонизированного объекта фагоцитоза. При этом, не ясно как
84 ведет себя данная система в отношении неопсонизированных агентов.

85 **Целью** исследования являлось изучение хемилюминесцентной
86 активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови в отношении
опсонизированных и неопсонизированных β-лактомазы расширенного

спектра (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*).

89 2 Материалы и методы исследования

90 Объектами исследования являлись нейтрофильные гранулоциты и
91 моноциты, выделенные у относительно здоровых людей (n=21). Кровь взята
92 из локтевой вены на голодный желудок в Красноярском Краевом Центре
93 Крови №1. А также б-лактомазы расширенного спектра *P. aeruginosa*,
94 *K.pneumoniae*, *E.coli* и *S.aureus*, прошедшие опсонизацию относительно
95 неопсонизированных бактерий используемые в качестве индуктора
96 «респираторного взрыва» для хемилюминесцентной реакции.

97 Забор крови для исследования проводили утром натощак с 8 до 9 часов.
98 Выделение общей фракции моноцитов и нейтрофилов осуществляли по
99 общепринятому методу в градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho = 1,077$
100 г/см³ и $\rho = 1,119$ г/см³) с последующей очисткой от прилипающих клеток.
101 После центрифугирования получали кольцо мононуклеарных клеток и
102 нейтрофильных гранулоцитов. К мононуклеарным клеткам добавляли 3 мл
103 среды RPMI и далее инкубировали 1 час при 37 °С в пластиковых чашках
104 Петри. Количество клеток подсчитывали в камере Горяева. При контроле
105 морфологического состава лейкоцитарных взвесей определялась чистота
106 выхода нейтрофилов и моноцитов, которая составляла не менее 97%,
107 жизнеспособность клеток соответствовала 98-100%. В дальнейшем 1 млн.
108 выделенных клеток использовали для хемилюминесцентного анализа (ХЛ).

109 Для получения опсонизированных культур штаммов *P.aeruginosa*,
110 *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *E.coli* использовали сыворотку крови относительно
111 здоровых людей. Инкубировали культуры штаммов с сывороткой крови в
112 термостате в течение 40 минут. Для хемилюминесцентного анализа готовили
113 пробу: 200 мкл взвеси нейтрофильных гранулоцитов (2 млн/мл), 20 мкл
114 донорской сыворотки, 240 мкл раствора Хенкса (“ПанЭко”, Россия), 50 мкл
115 люминола в концентрации 10⁻⁵ М и 40 мкл бактериальной суспензии

116 *P.aeruginosa* (P.A.), *S.aureus* (S.A.), *K.pneumoniae* (K.P.), *E.coli* (E.C.).
117 Концентрация бактерий каждого вида в суспензиях соответствовало
118 количеству 10^6 КОЕ/мл. Оценку спонтанной и бактериально-индуцированной
119 хемиллюминесценции осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном
120 хемиллюминесцентном анализаторе «CL3606M» (СКТБ “Наука”, Красноярск).
121 Результаты ХЛ анализа характеризовали по следующим параметрам: время
122 выхода на максимум ХЛ, значение максимума интенсивности ХЛ, площадь
123 под кривой ХЛ. Индекс активации (ИА) определяли по формуле:

$$124 \quad \text{ИА} = S_{\text{индуцированная}} / S_{\text{спонтанной}}$$

125 $S_{\text{индуцированная}}$ – величина площади под кривой хемиллюминесценции
126 индуцированной бактериями (относительных единиц).

127 $S_{\text{спонтанная}}$ – величина площади под кривой хемиллюминесценции не
128 индуцированная (относительных единиц);

129 *Статистические методы исследования*

130 По результатам исследования в пакете электронных таблиц MSExcel
131 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета
132 прикладных программ и Statistica 10.0 производился статистический анализ.
133 Выборку описывали с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного
134 размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между
135 показателями контрольной и опытных групп оценивали по
136 непараметрическому критерию Вилкоксона. Различия считали значимыми от
137 $p < 0,05$.

138 **3 Результаты исследования**

139 При исследовании фагоцитарной активности нейтрофильных
140 гранулоцитов крови было обнаружено, что интенсивность
141 хемиллюминесцентной реакции (1,8 раза; $P < 0,05$), площадь под кривой (2,5
142 раза; $P < 0,005$) и индекс активации (1,6 раз; $P < 0,05$) достоверно выше при
143 индукции опсонизированной культурой *P.aeruginosa* относительно
144 неопсонизированных штаммов (рис.1, 2, 3).

145 Исследование кислородозависимого фагоцитоза моноцитов крови с
146 помощью хемилюминесцентного анализа показало повышение площади под
147 кривой (в 1,3 раза; $P < 0,05$) при индукции опсонизированной культурой
148 *P.aeruginosa* относительно неопсонизированных штаммов (рис.4).

149 При сравнении фагоцитарной активности при индукции
150 бактериальными антигенами *P.aeruginosa* моноцитов и нейтрофилов крови в
151 сравнении было обнаружено повышение площади под кривой (в 3,7 раза;
152 $P < 0,05$) и интенсивности (в 3,9 раза; $P < 0,005$) хемилюминесцентной реакции у
153 нейтрофильных гранулоцитов, относительно моноцитов в ответ на
154 воздействие опсонизированными штаммами. При индукции
155 неопсонизированными штаммами повышается площадь под кривой (в 2,6 раз;
156 $P < 0,005$) и интенсивность хемилюминесценции (в 4,6 раз; $P < 0,001$)
157 нейтрофильных гранулоцитов относительно моноцитов крови (рис. 5, 6).

158 Достоверных различий хемилюминесцентной активности между
159 опсонизированными и неопсонизированными штаммами у таких видов
160 бактерий как *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *E.coli* в ответ на индукцию
161 нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови не обнаружено.

162 При этом изучая антигенную стимуляцию бактериями *K.pneumoniae* и
163 *E.coli* между нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами крови, в
164 сравнительном аспекте были получены достоверные различия фагоцитарной
165 активности. Так, интенсивность хемилюминесцентной реакции в 2,4 раза
166 выше ($P < 0,05$) при индукции опсонизированными штаммами *K.pneumoniae* и
167 в 2,6 раз ($P < 0,05$) при индукции неопсонизированными штаммами
168 *K.pneumoniae* нейтрофильных гранулоцитов относительно моноцитов крови
169 (рис. 5). Интенсивность хемилюминесцентной реакции была выше в 2,4 раза
170 ($P < 0,05$) при индукции неопсонизированными штаммами кишечной палочки
171 нейтрофильных гранулоцитов относительно моноцитов крови (рис. 5).

172 Сравнительный анализ бактериальной стимуляции нейтрофильных
173 гранулоцитов показал, что опонизированные штаммы *P.aeruginosa*

174 значительней усиливают продукцию АФК чем *K.pneumoniae* и *E.coli*, так,
175 выше площадь под кривой в 1,8 раз ($P<0,05$) и в 2,06 ($P<0,05$) соответственно.
176 При этом интенсивность хемилюминесцентной реакции выше в 1,9 раза
177 ($P<0,05$) относительно опсонизированных штаммов *E.coli* (Рис.1, 2).

178 Фагоцитарная активность моноцитов в отношении неопсонизированных
179 штаммов в зависимости от вида бактерии также различалась. Так, площадь под
180 кривой хемилюминесцентного процесса была выше в 1,3 раза ($P<0,05$) при
181 индукции штаммами *P.aeruginosa* относительно *K.pneumoniae* (рис. 4).

182 4 Обсуждение результатов исследования

183 В результате исследования достоверная разница в реакции
184 кислородозависимого киллинга опонизированных и неопсонизированных
185 штаммов получена только при индукции бактерией *P.aeruginosa*. Так,
186 нейтрофильные гранулоциты и моноциты крови в наибольшей степени
187 активизируются в ответ на опсонизированные бактерии, при этом,
188 нейтрофильные гранулоциты реагируют на опсонизированные штаммы
189 синегнойной палочки достоверно быстрее моноцитов крови. Исследование не
190 выявило достоверной разницы при индукции нейтрофильных гранулоцитов и
191 моноцитов крови опсонизированными и неопсонизированными штаммами
192 *K.pneumoniae*, *E.coli* и *S.aureus*. Вероятно, такие результаты связаны с тем, что
193 *P.aeruginosa* входит в число наиболее актуальных возбудителей
194 нозокомиальных инфекций. Инфекции, вызванные этим микроорганизмом,
195 характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью так как
196 исследования последних лет указывают на рост устойчивости *P. aeruginosa*
197 практически ко всем антибактериальным препаратам. Синегнойная палочка
198 при взаимоотношении с макроорганизмом может использовать
199 многочисленные механизмы «ускользания» от иммунных эффекторов и даже
200 прямую агрессию в отношении иммунной системы [7]. Антифагоцитарные
201 свойства описаны у капсульных полисахаридов, ЛПС, флагеллина, белков
202 семейств Omp и Opr, пигментов, альгината. Защита от повреждения

203 кислородными радикалами осуществляется за счет пигментов, оксидазы,
204 альгината. Факторы инвазии оказывают повреждающий эффект на
205 иммунциты в такой же степени, как и на другие клетки. Так уже это могут
206 быть ферменты инвазии (эластаза, щелочная протеаза, протеаза IV)
207 обеспечивающие деструкцию иммуноглобулинов, факторов комплемента, γ - и
208 α -интерферонов [14,15,16].

209 Таким образом нейтрофильные гранулоциты активизируются быстрее в
210 ответ на опсонизированные и неопсонизированные штаммы *P.aeruginosa*,
211 *K.pneumoniae*, *E.coli* относительно моноцитов. При этом штаммы *P. aeruginosa*
212 интенсивней стимулируют кислородозависимый киллинг фагоцитов чем
213 культуры бактерий *K.pneumoniae* и *E.coli*. При этом активность моноцитов
214 крови выше при индукции неопсонизированными штаммами *P.aeruginosa*
215 относительно *K.pneumoniae*. Уклонение от поглощения фагоцитами считается
216 основным механизмом, с помощью которого *K. pneumoniae* избегает
217 иммунной системы хозяина, а полисахаридная капсула рассматривается как
218 один из основных факторов вирулентности, способствующих уклонению *K.*
219 *pneumoniae* от иммунной системы. Это представление подтверждается
220 несколькими линиями доказательств, включая наблюдение о том, что
221 фагоцитоз капсульно-дефицитных мутантов *K. pneumoniae* in vitro более
222 эффективен, чем у контрольных бактерий дикого типа, и что капсульно-
223 дефицитные *K. pneumoniae* мутанты менее вирулентны in vivo. Аналогичным
224 образом, было показано, что штамм *K.pneumoniae*, продуцирующий
225 карбапенемазу (КРС) более восприимчив к фагоцитозу in vitro и менее
226 вирулентен in vivo по сравнению с лабораторным эталонным штаммом *K.*
227 *pneumoniae* ATCC 43816 капсульного серотипа K2, который, как известно,
228 связан с гипервирулентностью. Однако существует мало данных о вкладе
229 уклонения от фагоцитоза в патогенность клинических изолятов *K. pneumoniae*.
230 Например, неизвестно, является ли восприимчивость к фагоцитозу
231 универсальной характеристикой клинических изолятов [4, 17].

232 При индукции опсонизированной культурой *P. aeruginosa* определялось
233 значительное увеличение генерации АФК. Процесс опсонизации – это
234 взаимодействие поверхностных антигенных структур патогенного агента с
235 белковыми компонентами плазмы крови (компоненты комплемента,
236 иммуноглобулины, белки острой фазы) с образованием иммунных
237 комплексов, поглощение которых фагоцитами значительно облегчается.
238 Активированный фрагмент третьего компонента комплемента (С3b) –
239 наиболее сильный опсонизирующий фактор. За счет наличия на поверхности
240 нейтрофилов рецепторов к С3 компоненту комплемента обеспечивается
241 связывание мембраны фагоцита с поглощаемой частицей, благодаря чему
242 осуществляется выведение С3 несущих комплексов. За счет существования на
243 поверхности нейтрофилов рецепторов к Fc фрагментам иммуноглобулинов
244 класса G (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) усиливается фагоцитарная активность
245 нейтрофильных гранулоцитов в отношении тех микроорганизмов, против
246 которых образованы антитела. Опсонизирующими свойствами обладают, и
247 иммуноглобулины класса A. Итогом любой опсонизации является усиление
248 клеточной реакции на объект фагоцитоза, его поглощение и стимуляция
249 цитотоксической функции фагоцита [1,9,11,18]. Известно, что на мембране
250 лейкоцитов выявлены молекулы, взаимодействующие с опсонизированными
251 бактериями, – рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов (FcR) и
252 пептидов, образующихся при расщеплении С3–компонента комплемента
253 (CR). CR обладают лектиноподобными свойствами и могут взаимодействовать
254 с некоторыми микробами непосредственно, без участия комплемента
255 (опсонинезависимый фагоцитоз). Наряду с синергическим
256 взаимодействием в литературе имеются данные о конкурентных контактах
257 FcR и CR3. По мнению некоторых авторов между этими рецепторами может
258 идти конкуренция, и исход процесса зависит от того, какой рецептор будет
259 вовлечен в фагоцитоз [10, 12, 19]. Таким образом полученные данные
260 предполагают активную внешнюю цитотоксическую реакцию в отношении

261 опсонизированных штаммов синегнойной палочки и кислородозависимый
262 киллинг штаммов бактерий *K.pneumoniae*, *E.coli* и *S. aureus* вне зависимости
263 от факта опсонизации. При этом, даже неопсонизированные штаммы *P.*
264 *aeruginosa* стимулируют нейтрофильные гранулоциты и моноциты крови
265 активнее других представленных бактерий. Эти данные служат
266 экспериментальным подтверждением того, что фагоцитоз является
267 функциональным коррелятом патогенности бактерий *in vivo* и что уклонение
268 от фагоцитоза является важной стратегией вирулентности среди клинических
269 респираторных изолятов [19]. Эти наблюдения способствуют лучшему
270 пониманию взаимодействий между организмом-хозяином и патогеном,
271 которые влияют на эффективность иммунитета против клинически значимых
272 бактерий, и в конечном итоге могут помочь усовершенствовать стратегии
273 борьбы с осложнениями, вызванными респираторными инфекциями β -
274 лактомаз расширенного спектра.

275 1. Обнаружена интенсификация кислородозависимого фагоцитоза
276 нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в ответ на опсонизированные
277 бактериальные штаммы *P.aeruginosa* относительно неопсонизированных.

278 2. Нейтрофильные гранулоциты сильнее активизируются в ответ на
279 опсонизированные штаммы *P. aeruginosa* относительно культуры
280 *K.pneumoniae*, *E.coli*. При этом активность моноцитов крови выше при
281 индукции неопсонизированными штаммами *P.aeruginosa* относительно
282 *K.pneumoniae*.

283 3. Нейтрофильные гранулоциты активизируются быстрее в ответ на
284 опсонизированные и неопсонизированные штаммы *P.aeruginosa*,
285 *K.pneumoniae*, *E. coli* относительно моноцитов.

286 4. Из всех исследованных культур достоверные результаты получены
287 при индукции опсонизированными и неопсонизированными культурами
288 *P.aeruginosa* и *K. pneumoniae*. При воздействии штаммов *S.aureus* и *E.coli*
289 достоверных результатов не выявлено.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Интенсивность хемилюминесцентной реакции нейтрофильных гранулоцитов.

Figure 1. Opisanie

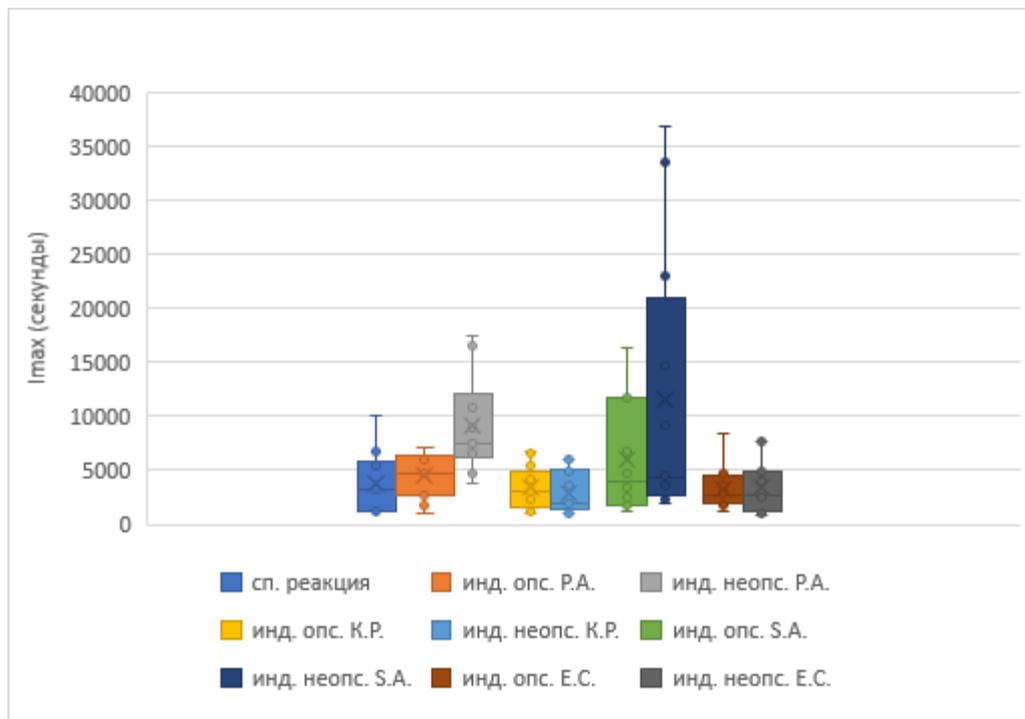


Рисунок 2. Площадь под кривой хемилюминесцентной реакции нейтрофильных гранулоцитов.

Figure 2. Opisanie

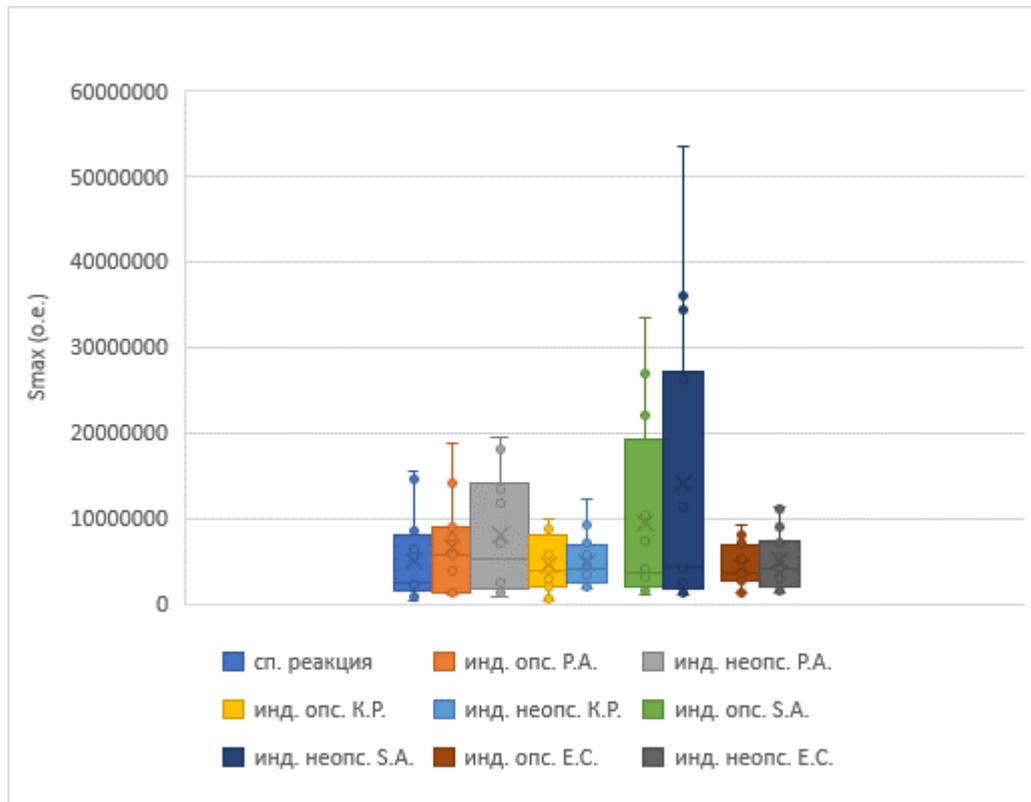


Рисунок 3. Индекс активации хемилюминесцентной реакции нейтрофильных гранулоцитов крови.

Figure 3. Opisanie

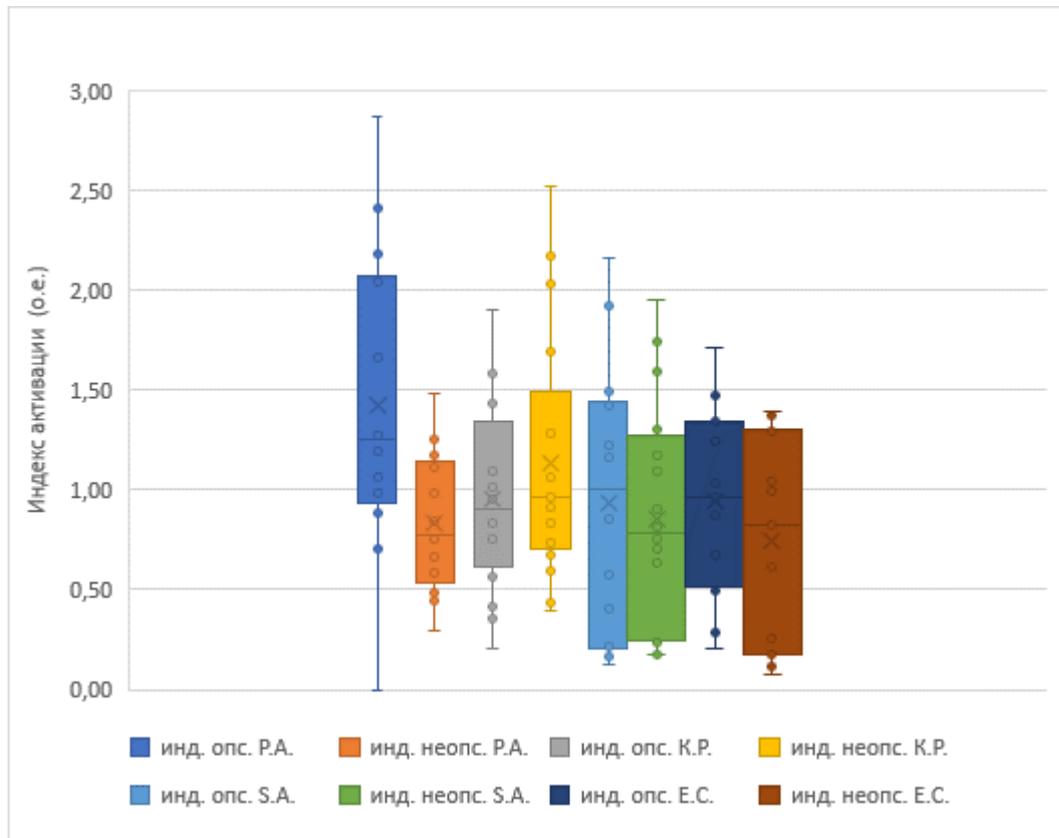


Рисунок 4. Площадь под кривой хемилюминесцентной реакции моноцитов крови.

Figure 4. Opisanie

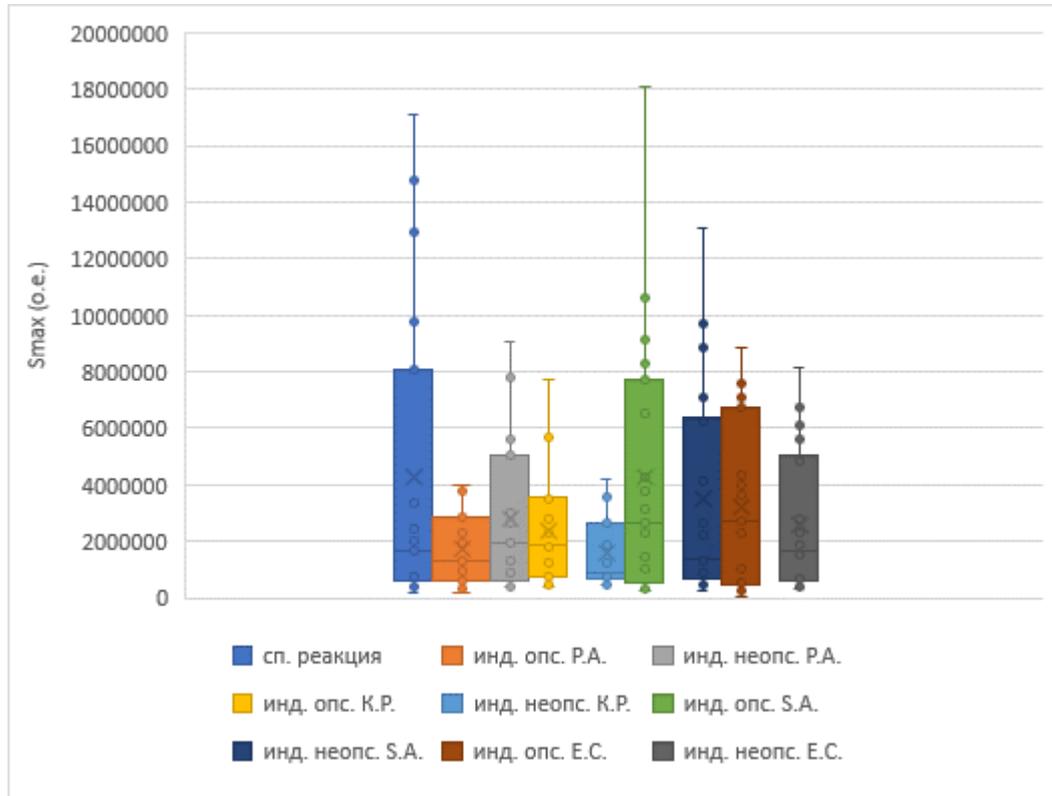


Рисунок 5. Интенсивность хемилюминесцентной реакции моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов крови.

Figure 5. Opisanie

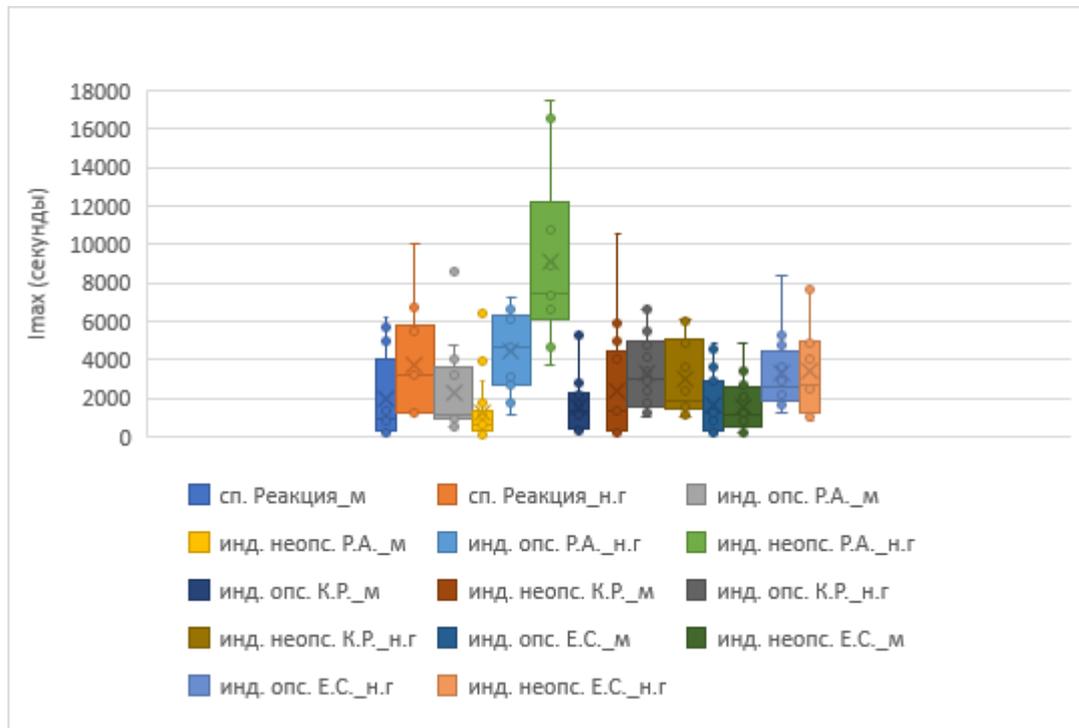
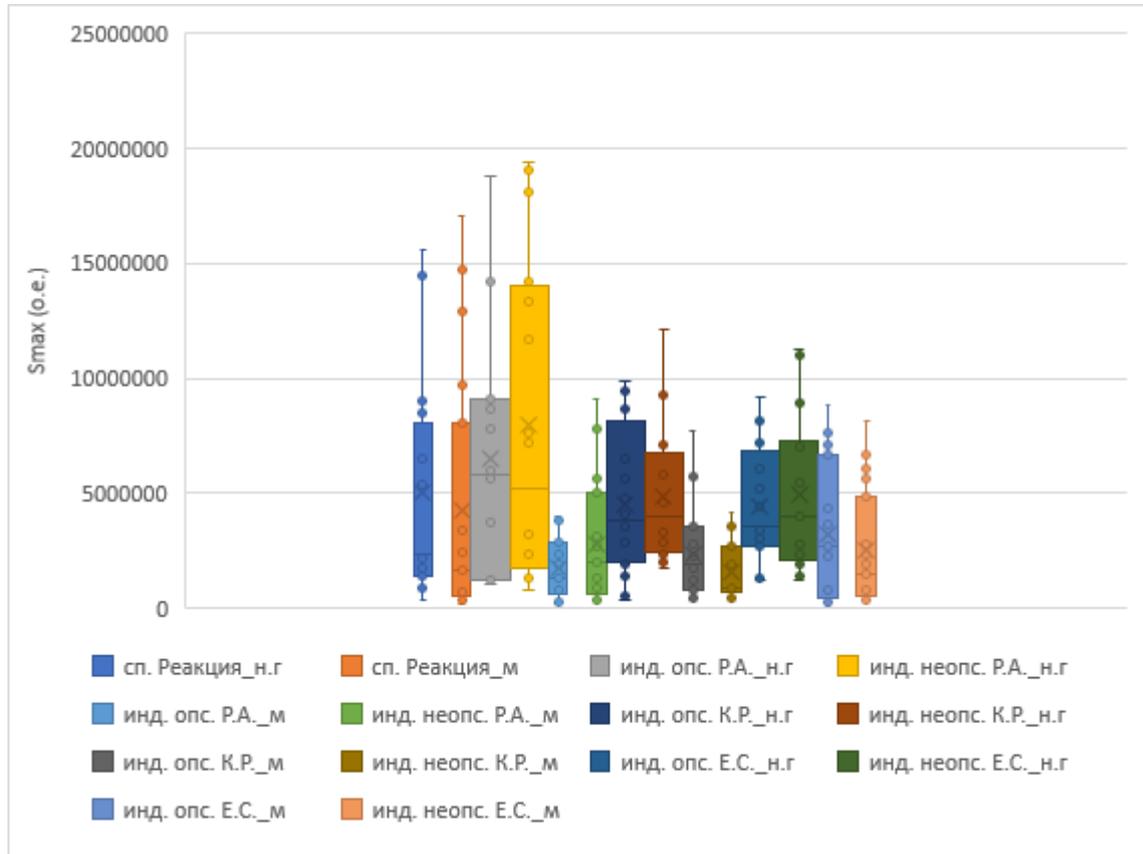


Рисунок 6. Площадь под кривой хемилюминесцентной реакции моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов крови.

Figure 6. Opisanie



Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

О. А. Коленчукова, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник НИИ МПС
ФИЦ КНЦ СО РАН;

адрес: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г;

телефон: (962)0701710;

e-mail: Kalina-chyikova@mail.ru

O. A. Kolenchukova, Dr. Sci. Biol., associate professor, leading researcher
Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research
Center KSC SB RAS;

telephone: (962)0701710;

e-mail: Kalina-chyikova@mail.ru

Блок 2. Метаданные статьи

СПЕЦИФИКА ФАГОЦИТАРНОГО ОТВЕТА НА ОПСОНИЗИРОВАННЫЕ И НЕОПСОНИЗИРОВАННЫЕ β -ЛАКТОМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА (PSEUDOMONAS AERUGINOSA, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ESCHERICHIA COLI И STAPHYLOCOCCUS AUREUS)
SPECIFICITY OF THE PHAGOCYTIC RESPONSE TO OPSONIZED AND NON-OPSONIZED EXTENDED-SPECTRUM β -LACTOMASES (PSEUDOMONAS AERUGINOSA, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ESCHERICHIA COLI И STAPHYLOCOCCUS AUREUS)

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ФАГОЦИТОЗ ПРИ ИНДУКЦИИ БАКТЕРИЯМИ
PHAGOCYTOSIS BY INDUCTION BY BACTERIA

Ключевые слова: хемилюминесценция; кислородозависимый фагоцитоз; цитотоксичность; опсонизация; индукция; β -лактомазы расширенного спектра; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*.

Keywords: chemiluminescence; oxygen-dependent phagocytosis; cytotoxicity; opsonization; induction; extended-spectrum β -lactomases; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 10,

количество таблиц – 0,

количество рисунков – 6.

26.05.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи.
1	Onyishi C.U., Desanti G.E., Wilkinson A.L., Lara-Reyna S., Frickel E.M., Fejer G., Christophe O.D., Bryant C.E., Mukhopadhyay S., Gordon S., May R.C. Toll-like receptor 4 and macrophage scavenger receptor 1 crosstalk regulates phagocytosis of a fungal pathogen. <i>Nat Commun</i> , 2023, vol. 14, no. 1, pp. 4895.	Onyishi C.U., Desanti G.E., Wilkinson A.L., Lara-Reyna S., Frickel E.M., Fejer G., Christophe O.D., Bryant C.E., Mukhopadhyay S., Gordon S., May R.C. Toll-like receptor 4 and macrophage scavenger receptor 1 crosstalk regulates phagocytosis of a fungal pathogen. <i>Nat Commun</i> , 2023, vol. 14, no. 1, pp. 4895.	<i>doi: 10.1038/s41467-023-40635-w. PMID: 37580395; PMCID: PMC10425417.</i>

8	Tandon A., Harioudh M.K., Verma N.K., Saroj J., Gupta A., Pant G., Tripathi J.K., Kumar A., Kumari T., Tripathi A.K., Mitra K., Ghosh J.K. Characterization of a Myeloid Differentiation Factor 2-Derived Peptide that Facilitates THP-1 Macrophage-Mediated Phagocytosis of Gram-Negative Bacteria. <i>ACS Infect Dis</i> , 2024, vol. 10, no. 3, pp. 845-857.	Tandon A., Harioudh M.K., Verma N.K., Saroj J., Gupta A., Pant G., Tripathi J.K., Kumar A., Kumari T., Tripathi A.K., Mitra K., Ghosh J.K. Characterization of a Myeloid Differentiation Factor 2-Derived Peptide that Facilitates THP-1 Macrophage-Mediated Phagocytosis of Gram-Negative Bacteria. <i>ACS Infect Dis</i> , 2024, vol. 10, no. 3, pp. 845-857.	<i>doi:</i> <i>10.1021/acsinfecdis.3c00274. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38363869.</i>
4	Cockram T.O.J., Puigdellívol M., Brown G.C. Calreticulin and Galectin-3 Opsonise Bacteria for Phagocytosis by	Cockram T.O.J., Puigdellívol M., Brown G.C. Calreticulin and Galectin-3 Opsonise Bacteria for	<i>doi:</i> <i>10.3389/fimmu.2019.02647. PMID: 31781126; PMCID: PMC6861381.</i>

	Microglia. <i>Front Immunol.</i> 2019, vol. 10, pp. 2647.	Phagocytosis by Microglia. <i>Front Immunol.</i> 2019, vol. 10, pp. 2647.	
2	Van der Geest R., Fan H., Peñaloza H.F., Bain W.G., Xiong Z., Kohli N., Larson E., Sullivan M.L.G., Franks J.M., Stolz D.B., Ito R., Chen K., Doi Y., Harriff M.J. and Lee J.S. Phagocytosis is a primary determinant of pulmonary clearance of clinical <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates. <i>Front. Cell. Infect. Microbiol.</i> , 2023, vol. 13, pp. 1150658.	Van der Geest R., Fan H., Peñaloza H.F., Bain W.G., Xiong Z., Kohli N., Larson E., Sullivan M.L.G., Franks J.M., Stolz D.B., Ito R., Chen K., Doi Y., Harriff M.J. and Lee J.S. Phagocytosis is a primary determinant of pulmonary clearance of clinical <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates. <i>Front. Cell. Infect. Microbiol.</i> , 2023, vol. 13, pp. 1150658.	doi: 10.3389/fcimb.2023.1150658.
10	Harvey A.B., Bordin A.I., Rocha J.N., Bray J.M., Cohen N.D. Opsonization but not pretreatment of equine macrophages	Harvey A.B., Bordin A.I., Rocha J.N., Bray J.M., Cohen N.D. Opsonization but not pretreatment of	doi: 10.1111/jvim.16002. Epub 2020 Dec 16. PMID:

	with hyperimmune plasma nonspecifically enhances phagocytosis and intracellular killing of <i>Rhodococcus equi</i> . <i>J Vet Intern Med.</i> 2021, vol. 35, no. 1, pp. 590-596.	equine macrophages with hyperimmune plasma nonspecifically enhances phagocytosis and intracellular killing of <i>Rhodococcus equi</i> . <i>J Vet Intern Med.</i> 2021, vol. 35, no. 1, pp. 590-596.	33326149; <i>PMCID:</i> PMC7848299.
7	Hendriks A., Kerkman P.F., Varkila M.R.J., Haitzma Mulier J.L.G., Ali S., Ten Doesschate T., van der Vaart T.W., de Haas C.J.C., Aerts P.C., Cremer O.L., Bonten M.J.M., Nizet V., Liu G.Y., Codée J.D.C., Rooijackers S.H.M., van Strijp J.A.G., Van Sorge N.M. Glycan-specific IgM is critical for human immunity to	Hendriks A., Kerkman P.F., Varkila M.R.J., Haitzma Mulier J.L.G., Ali S., Ten Doesschate T., van der Vaart T.W., de Haas C.J.C., Aerts P.C., Cremer O.L., Bonten M.J.M., Nizet V., Liu G.Y., Codée J.D.C., Rooijackers S.H.M., van Strijp J.A.G., Van Sorge N.M. Glycan-specific IgM is critical for human	<i>doi:</i> 10.1016/j.xcrm.2024.101734. <i>PMID:</i> 39293400; <i>PMCID:</i> PMC11525025.

	<i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Cell Rep Med</i> , 2024, vol. 5, no. 9, pp. 101734.	immunity to <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Cell Rep Med</i> , 2024, vol. 5, no. 9, pp. 101734.	
17	Peñaloza H. F., Olonisakin T. F., Bain W. G., Qu Y., van der Geest R., Zupetic, J., et al. (2021). Thrombospondin-1 restricts interleukin-36 γ -Mediated neutrophilic inflammation during <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pulmonary infection. <i>MBio</i> , 2021, vol. 12, no. 2, pp. e03336–20.	Peñaloza H. F., Olonisakin T. F., Bain W. G., Qu Y., van der Geest R., Zupetic, J., et al. (2021). Thrombospondin-1 restricts interleukin-36 γ -Mediated neutrophilic inflammation during <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pulmonary infection. <i>MBio</i> , 2021, vol. 12, no. 2, pp. e03336–20.	doi: 10.1128/mBio.03336-20.
12	Gemmell C.G., Peterson P.K., Schmeling D., Kim Y., Mathews J., Wannamaker L., Quie P.G. Potentiation of opsonization and phagocytosis of <i>Streptococcus</i>	Gemmell C.G., Peterson P.K., Schmeling D., Kim Y., Mathews J., Wannamaker L., Quie P.G. Potentiation of opsonization and	doi: 10.1172/jci110152. PMID: 7014632; PMCID: PMC370690.

	<i>pyogenes</i> following growth in the presence of clindamycin. <i>J Clin Invest.</i> 1981, vol. 67, no. 5, pp. 1249-56.	phagocytosis of <i>Streptococcus pyogenes</i> following growth in the presence of clindamycin. <i>J Clin Invest.</i> 1981, vol. 67, no. 5, pp. 1249-56.	
18	Van Oss C.J., Gillman C.F. Phagocytosis as a surface phenomenon. II. Contact angles and phagocytosis of encapsulated bacteria before and after opsonization by specific antiserum and complement. <i>J Reticuloendothel Soc</i> , 1972, vol. 12, no. 5, pp. 497-502.	Van Oss C.J., Gillman C.F. Phagocytosis as a surface phenomenon. II. Contact angles and phagocytosis of encapsulated bacteria before and after opsonization by specific antiserum and complement. <i>J Reticuloendothel Soc</i> , 1972, vol. 12, no. 5, pp. 497-502.	PMID: 4120360.
14	Bjanes E., Nizet V. More than a Pore: Nonlytic Antimicrobial Functions of	Bjanes E., Nizet V. More than a Pore: Nonlytic Antimicrobial	doi: 10.1128/MMBR.00177-

	Complement and Bacterial Strategies for Evasion. <i>Microbiol Mol Biol Rev.</i> 2021, vol. 85, no. 1, pp. e00177-20.	Functions of Complement and Bacterial Strategies for Evasion. <i>Microbiol Mol Biol Rev.</i> 2021, vol. 85, no. 1, pp. e00177-20.	20. PMID: 33504655; PMCID: PMC8549852.
13	Trujillo-Ocampo A., Cázares-Raga F.E., Del Angel R.M., Medina-Ramírez F., Santos-Argumedo L., Rodríguez M.H., Hernández-Hernández F.C. Participation of 14-3-3 ϵ and 14-3-3 ζ proteins in the phagocytosis, component of cellular immune response, in Aedes mosquito cell lines. <i>Parasit Vectors</i> , 2017 vol. 10, no. 1, pp. 362.	Trujillo-Ocampo A., Cázares-Raga F.E., Del Angel R.M., Medina-Ramírez F., Santos-Argumedo L., Rodríguez M.H., Hernández-Hernández F.C. Participation of 14-3-3 ϵ and 14-3-3 ζ proteins in the phagocytosis, component of cellular immune response, in Aedes mosquito cell lines. <i>Parasit Vectors</i> , 2017 vol. 10, no. 1, pp. 362.	doi: 10.1186/s13071-017-2267-5. PMID: 28764795; PMCID: PMC5540338.

9	Agramonte-Hevia J., González-Arenas A., Barrera D., Velasco-Velázquez M. Gram-negative bacteria and phagocytic cell interaction mediated by complement receptor 3. <i>FEMS Immunol Med Microbiol</i> , 2002, vol. 34, no. 4, pp. 255-66.	Agramonte-Hevia J., González-Arenas A., Barrera D., Velasco-Velázquez M. Gram-negative bacteria and phagocytic cell interaction mediated by complement receptor 3. <i>FEMS Immunol Med Microbiol</i> , 2002, vol. 34, no. 4, pp. 255-66.	doi: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00640.x. PMID: 12443825.
6	Paudel S., Baral P., Ghimire L., Bergeron S., Jin L., DeCorte J. A. CXCL1 regulates neutrophil homeostasis in pneumonia-derived sepsis caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 3. <i>Blood</i> , 2019, vol. 133, no. 12, pp. 1335–1345.	Paudel S., Baral P., Ghimire L., Bergeron S., Jin L., DeCorte J. A. CXCL1 regulates neutrophil homeostasis in pneumonia-derived sepsis caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 3. <i>Blood</i> , 2019, vol. 133, no. 12, pp. 1335–1345.	doi: 10.1182/blood-2018-10-878082.

11	Rowe W.J., Lebman D.A., Ohman D.E. Mechanism of resistance to phagocytosis and pulmonary persistence in mucoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Front Cell Infect Microbiol</i> , 2023, vol. 15, no. 13, pp. 1125901.	Rowe W.J., Lebman D.A., Ohman D.E. Mechanism of resistance to phagocytosis and pulmonary persistence in mucoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Front Cell Infect Microbiol</i> , 2023, vol. 15, no. 13, pp. 1125901.	doi: <i>10.3389/fcimb.2023.1125901</i> . PMID: 37009499; PMCID: PMC10050686.
15	González-Alsina A., Martín-Merinerо H., Mateu-Borrás M., Verd M., Doménech-Sánchez A., Goldberg J.B., Rodríguez de Córdoba S., Albertí S. Factor H-related protein 1 promotes complement-mediated opsonization of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Front Cell Infect Microbiol</i> , 2024, vol. 14, pp. 1328185.	González-Alsina A., Martín-Merinerо H., Mateu-Borrás M., Verd M., Doménech-Sánchez A., Goldberg J.B., Rodríguez de Córdoba S., Albertí S. Factor H-related protein 1 promotes complement-mediated opsonization of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Front</i>	doi: <i>10.3389/fcimb.2024.1328185</i> . PMID: 38510967; PMCID: PMC10951071.

		<i>Cell Infect Microbiol</i> , 2024, vol. 14, pp. 1328185.	
3	Amiel E., Lovewell R. R., O'Toole G. A., Hogan D. A., Berwin B. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> evasion of phagocytosis is mediated by loss of swimming motility and is independent of flagellum expression. <i>Infect. Immun</i> , 2010, vol. 78, no. 7, pp. 2937–2945.	Amiel E., Lovewell R. R., O'Toole G. A., Hogan D. A., Berwin B. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> evasion of phagocytosis is mediated by loss of swimming motility and is independent of flagellum expression. <i>Infect. Immun</i> , 2010, vol. 78, no. 7, pp. 2937–2945.	doi: 10.1128/IAI.00144-10.
5	Domenico P., Salo R. J., Cross A. S., Cunha B. A. Polysaccharide capsule-mediated resistance to opsonophagocytosis in <i>Klebsiella</i>	Domenico P., Salo R. J., Cross A. S., Cunha B. A. Polysaccharide capsule-mediated resistance to opsonophagocytosis in <i>Klebsiella</i>	doi: 10.1128/iai.62.10.4495-4499.1994.

	<i>pneumoniae. Infect. Immun. 1994, vol. 62, no. 10, pp. 4495–4499.</i>	<i>pneumoniae. Infect. Immun. 1994, vol. 62, no. 10, pp. 4495–4499.</i>	
16	Kolenchukova O. A., Belenuk V. D. Phagocyte activity in response to exposure to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains. <i>Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy</i> , 2022, vol. 67, no. 1-2, pp. 4-8.	Kolenchukova O. A., Belenuk V. D. Phagocyte activity in response to exposure to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains. <i>Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy</i> , 2022, vol. 67, no. 1-2, pp. 4-8.	doi: 10.37489/0235-29902022-67-1-2-4-8.
17	Kolenchukova O. A., Sarmatova N. I, Moshev A. V Phagocytic activity of blood monocytes in response to methicillin-resistant strains of <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Infektsiya i immunitet</i> , 2020, vol. 10, no. 3, pp. 551-557.	Kolenchukova O. A., Sarmatova N. I, Moshev A. V Phagocytic activity of blood monocytes in response to methicillin-resistant strains of <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Infektsiya i</i>	doi.org/10.15789/2220-7619-PAO-1181.

		<i>immunitet</i> , 2020, vol. 10, no. 3, pp. 551-557.	
18	Onyishi C.U., Desanti G.E., Wilkinson A.L., Lara-Reyna S., Frickel E.M., Fejer G., Christophe O.D., Bryant C.E., Mukhopadhyay S., Gordon S., May R.C. Toll-like receptor 4 and macrophage scavenger receptor 1 crosstalk regulates phagocytosis of a fungal pathogen. <i>Nat Commun</i> , 2023, vol. 14, no. 1, pp. 4895.	Onyishi C.U., Desanti G.E., Wilkinson A.L., Lara-Reyna S., Frickel E.M., Fejer G., Christophe O.D., Bryant C.E., Mukhopadhyay S., Gordon S., May R.C. Toll-like receptor 4 and macrophage scavenger receptor 1 crosstalk regulates phagocytosis of a fungal pathogen. <i>Nat Commun</i> , 2023, vol. 14, no. 1, pp. 4895.	<i>doi</i> : 10.1038/s41467-023-40635-w. <i>PMID</i> : 37580395; <i>PMCID</i> : PMC10425417.
19	Tandon A., Harioudh M.K., Verma N.K., Saroj J., Gupta A., Pant G., Tripathi J.K., Kumar A., Kumari T., Tripathi A.K., Mitra K., Ghosh J.K. Characterization of	Tandon A., Harioudh M.K., Verma N.K., Saroj J., Gupta A., Pant G., Tripathi J.K., Kumar A., Kumari T., Tripathi A.K., Mitra K., Ghosh J.K.	<i>doi</i> : 10.1021/acsinfecdis.3c00

	<p>a Myeloid Differentiation Factor 2-Derived Peptide that Facilitates THP-1 Macrophage-Mediated Phagocytosis of Gram-Negative Bacteria. <i>ACS Infect Dis</i>, 2024, vol. 10, no. 3, pp. 845-857.</p>	<p>Characterization of a Myeloid Differentiation Factor 2-Derived Peptide that Facilitates THP-1 Macrophage-Mediated Phagocytosis of Gram-Negative Bacteria. <i>ACS Infect Dis</i>, 2024, vol. 10, no. 3, pp. 845-857.</p>	<p>274. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38363869.</p>
--	--	--	---