Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского
Серия «Биология, химия». Том 24 (63). 2011. № 4. С. 110-118.

УДК 612.001.+ 612.112.3.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФАГОЦИТОЗА. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАГОЦИТАРНОМ ПРОЦЕССЕ

Климова Е.М.[1], Иваненко М.О.[2]

[1]НИИ биологии ХНУ имени В.Н. Каразина, Харьков, Украина
[2]Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», Харьков, Украина
E-mail: radimir07@mail.ru

Освещены исторические аспекты создания и развития фагоцитарной теории. Описаны основные стадии фагоцитарного процесса и рассмотрены методические подходы, используемые для оценки этих стадий.
Ключевые слова: фагоцитарная теория, адгезия, поглощение, дегрануляция, киллинг.

Более 100 лет прошло с момента открытия фагоцитарной теории, созданной нашим соотечественником, лауреатом Нобелевской премии И.И. Мечниковым.

В 1883 г. И.И. Мечников изложил основы фагоцитарной теории в докладе «О целебных силах организма» в Одессе на VII съезде естествоиспытателей и врачей [1]. В данном докладе были впервые высказаны основные положения фагоцитарной теории, которые И. И. Мечников развивал в последующем на протяжении всей своей жизни. Хотя сам факт поглощения живыми клетками других частиц был описан многими натуралистами задолго до этого, однако только И.И. Мечниковым было предложено толкование роли фагоцитов в защите организма от болезнетворных микробов.

О наличии в многоклеточных организмах специальных образований, способных элиминировать чужеродные частицы из крови, стало известно в середине XIX века. Немецкий ученый Ф.Д. Реклингаузен впервые ввел животным в кровь взвешенные частицы киновари, туши и изучил их распределение "в тончайших питающих сосудах". Впоследствии Дж.Ф. Конгейм описал так называемые "киноварные клетки" в печени и селезенке. В конце 70-х годов XIX века К.В. Купфер опубликовал свои наблюдения над особыми, найденными им в печени клетками звездчатой формы, которые, как и некоторые другие типы клеток, способны активно захватывать витальные красители, жир и другой корпускулярный материал из кровеносного русла [2]. В это же время появились работы Panum (1874) и Roser (1881), в которых высказано предположение о том, что "белым кровяным тельцам принадлежит известная роль в освобождении организма от патогенных микробов" [3], которое авторы, однако не смогли подтвердить экспериментально.

Последующие многолетние исследования И.И. Мечникова позволили создать стройную концепцию о наличии в организме специализированной, барьерфиксирующей системы клеточных элементов.

На протяжении 17 лет И.И. Мечников изучает внутриклеточное пищеварение. Еще в 1865 г. он обнаружил внутриклеточного пищеварения у низших червей — земляных планарий (Geodesmus bilineatus).Дальнейшие многочисленные исследования позволили выявить внутриклеточное пищеварение у низших реснитчатых червей (Mesostomum и Planaria), у кишечнополостных (Coelenterala), у иглокожих, губок и других животных [4]. Становится очевидным, что это не частные случаи, а определенная закономерность развития.

И.И. Мечников показал, что в многоклеточном организме существует большая группа клеток мезодермального происхождения, способных поглощать и разрушать микробы, эритроциты и корпускулярные вещества разной природы. Проведенные с использованием сравнительно-эмбриологических методов исследования представителей различных отделов животных позволили констатировать факт наличия подобных клеток на всех этапах филогенеза – как у беспозвоночных, так и позвоночных животных. Разрабатывая теорию происхождения многоклеточности, И.И. Мечников предположил существование гипотетического доисторического организма – паренхимеллы, у которого появляются первые специализированные клетки, участвующие одновременно как в защите колонии, так и в процессах пищеварения. По мере эволюции и усложнения организации данный тип клеток постепенно переключился на выполнение защитных функций, в основе которых лежали древние пищеварительные свойства [4].

Во время проведения указанных исследований мысль о роли внутриклеточного пищеварения в защите организма от микробов не приходит к И.И. Мечникову; она не возникает даже тогда, когда в 1879 г. он наблюдает, что клетки иглокожих и кишечнополостных, имеющих пищеварительную полость, содержат посторонние частицы и скапливаются вокруг введенных в организм зерен кармина. Не приходит эта мысль И.И. Мечникову и в 1880 г., когда он впервые изучает инфекционное заболевание, желая найти средство для борьбы с вредителями хлебных злаков – жуками *Anisoplia austriaca*. Все эти исследования создают почву для рождения и развития фагоцитарной теории [5].

Гипотеза родилась у И.И. Мечникова в Мессине в начале 1883 г. Открытие, круто изменившее ход его жизни, было связано с наблюдениями за личинками морской звезды. Наблюдая за этими прозрачными животными, И.И.Мечников заметил, как подвижные клетки окружают и поглощают чужеродные тела, подобно тому, как это происходит при воспалительной реакции у людей. Если чужеродное тело было достаточно мало, блуждающие клетки, которые он назвал фагоцитами, могли полностью поглотить пришельца. И.И. Мечников был не первым ученым, наблюдавшим, что лейкоциты у животных пожирают вторгшиеся организмы, включая, бактерии. В то время считалось, что процесс поглощения служит, главным образом, для распространения чужеродного вещества по всему телу через кровеносную систему. И.И. Мечников придерживался иного мнения, т.к. смотрел на происходящее глазами эмбриолога. У личинок морских звезд подвижные фагоциты

не только окружают и поглощают вторгшийся объект, но также резорбируют и уничтожают другие ткани, в которых организм более не нуждается. Лейкоциты человека и подвижные фагоциты морской звезды эмбриологически гомологичны, т.к. происходят из мезодермы. Отсюда И.И. Мечников сделал вывод, что фагоциты, в действительности, выполняют защитную или санитарную функцию [4, 6–8]. Данное открытие в одно мгновение изменило судьбу И.И. Мечникова. "Случайный" опыт сразу породил "богатую перспективу исследований в области научной медицины, которая прежде была мне совершенно чужда", – вспоминает он и заключает: "Таким образом, в Мессине совершился перелом в моей научной жизни. До того зоолог, я сразу сделался патологом. Я попал на новую дорогу, которая сделалась содержанием моей последующей деятельности" [9].

Искусственно заражая дафний грибком *Monospora bicuspidate*, И.И. Мечников наблюдал проникновение иглообразных спор во внутренние участки тела и их прорастание. Благодаря полной прозрачности тела дафний все этапы этого заболевания можно было проследить с большой точностью. Оказалось, что и здесь на первый план выступает деятельность амебоидных клеток (фагоцитов). Они собираются к месту проникновения спор, окружают их, фагоцитируют. Налицо еще одно, очень яркое проявление защитной роли фагоцитов. Изучая разную степень пораженности дафний, И.И. Мечников под микроскопом мог проследить все этапы встречи фагоцитов со спорами грибка. Если активность защитных клеток велика, споры подвергались фагоцитозу, животное освобождалось от грибка, «выздоравливало» и снова начинало свои характерные скачущие движения в воде. Если подвижные клетки были слабы, споры грибка интенсивно размножались, дафнии погибали [5]. И.И. Мечников впоследствии писал: «… болезнь должна рассматриваться как борьба между патогенными агентами – поступившими извне микробами – и фагоцитами самого организма. Излечение будет означать победу фагоцитов, а воспалительная реакция будет признаком их действия, достаточного для предотвращения атаки микробов» [10].

И.И. Мечников отвёл фагоцитам ведущую роль в борьбе с инфекционными болезнями, он утверждал, что «...иммунитет в инфекционных болезнях должен быть приписан активной целлюлярной деятельности. Среди клеточных элементов фагоциты должны занять первое место. Чувствительность и подвижность, способность поглощать твердые тела и вырабатывать вещества, могущие разрушать и переваривать микробов – вот главные факторы деятельности фагоцитов. Если эти свойства в достаточной мере развиты и парализуют патогенное действие микробов, тогда животное от природы иммунно ... когда фагоциты не обнаруживают наличия всех или одного из этих свойств в достаточной степени, то животное восприимчиво к инфекции...» [11].

Дальнейшее развитие науки показало, что фагоцит, осуществляет элиминацию не только патогенных микробов, но и всего чужеродного с антигенными свойствами, что может внедриться или возникнуть в макроорганизме. Это дало основание академику Р.В. Петрову дать следующее определение иммунитета: «Иммунитет – способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности» [12].

В целом можно сказать, что иммунитет осуществляет защиту организма от проникновения чужеродных экзогенных (микроорганизмов) или возникновения чужеродных эндогенных агентов, т.е. осуществляет в основном антиинфекционную и противоопухолевую защиту. В этом заключается сущность иммунологического надзора, выполняемого клетками иммунной системы [13].

Представления И.И. Мечникова о роли и месте фагоцитов в борьбе с инфекционными агентами получили широкое развитие в современной науке.

В настоящее время процесс фагоцитоза рассматривают как ряд последовательных взаимосвязанных и взаимообусловленных стадий. К ним относятся движение, адгезия, поглощение, дегрануляция, образование активных форм кислорода и азота, киллинг и расщепление объекта фагоцитоза.

Стимулом для движения фагоцитов к очагу инфекции являются хемоаттрактанты. К ним относятся N-формилпептиды бактериального происхождения, компоненты комплемента (С3а и С5а), лейкотриены, тромбоцитактивируюший фактор, интерлейкин-8 и т.д. Все эти вещества могут накапливаться в воспалительном очаге и способствуют движению фагоцитов. Как правило, хемоаттрактанты не только стимулируют движение, но и усиливают экспрессию на мембране фагоцитов молекул адгезии, движение (хемотаксис) и адгезия являются взаимосвязанными процессами, протекающими практически одновременно [13]. С.Бойден был одним из первых в области изучения хемотаксиса. Он предложил использовать камеру из двух отсеков, разделенных микропористым фильтром с размером пор, позволяющим лейкоцитам проходить через него только в результате активной миграции. В нижний отсек камеры помещают хемотоксическое вещество, в верхний – лейкоцитарную взвесь. Количественная оценка хемотаксиса по методу Бойдена заключается в подсчете, после соответствующей окраски, числа лейкоцитов, проникших сквозь фильтр [14].

Новый подход для изучения хемотаксиса фагоцитов [15] заключается в исследовании миграции клеток в микропространстве между агарозой и пластиком из лунки, куда они были внесены, по направлению к лунке, содержащей хемоаттрактант. Подробно методика описана В.М. Земсковым и др. [16]. Достаточно простой метод оценки хемотаксиса лейкоцитов, доступный практически любой лаборатории клинической иммунологии, разработали Б.В. Пинегин, М.З. Саидов и И.Г. Ольков. Метод заключается в изучении миграции лейкоцитов из клеточной суспензии, помещенной в лунку 96-луночного планшета, в плоские капилляры, содержащие агарозу и хемоаттрактант – синтетический формилтрипептид. Применение плоских капилляров создает возможность точно (в мм) измерить фронт движения лейкоцитов с помощью малого увеличения светового микроскопа [17].

Для характеристики адгезивных свойств фагоцитов существует несколько современных подходов. При наличии соответствующего оборудования наиболее простым методом является идентификация молекул адгезии с помощью моноклональных антител (МАТ) к антигенам CD18, CD11a, CD11b, CD11c, CD62L, CD62E с использованием проточной цитометрии. При наличии МАТ молекулы

адгезии можно идентифицировать с помощью непрямого иммунофлюоресцентного метода с применением люминесцентного микроскопа.

Оценивается функциональная активность адгезивных молекул фагоцитов, используется их способности прикрепляться к пластику, стеклу, культуре эпителиальных клеток. Фагоцитарные клетки метят каким-либо радиоактивным изотопом (чаще всего хромом-51), инкубируют с эпителиальными клетками, удаляют неприкрепившиеся фагоциты и определяют уровень радиоактивности эпителиальных клеток [18].

С помощью спектрофотометра определяют способность фагоцитирующих клеток прикрепляться к пластику [19]. Сущность его заключается в окрашивании по Романовскому-Гимзе монослоя прилипающих клеток в лунках 96-луночного плоскодонного планшета, экстракции краски и определении оптической плотности этой краски при 650 нм. Существует линейная зависимость между числом прилипших клеток и оптической плотностью. Применение этого метода показало его высокую информативность при целом ряде патологических состояний.

Следующий этап фагоцитоза – это поглощение. Для изучения поглощения используют бактериальные клетки (*St. aureus* или *E. coli*), дрожжи, латексные частицы. Более интенсивно фагоциты поглощают частицы, обработанные сывороткой, содержащей опсонины: Ig G, комплемент, фибронектин, С-реактивный белок и др. В этом случае поглощение частиц в основном происходит через Fc- и CR-рецепторы фагоцитов, представленные соответственно на 75-90% и 90% нейтрофилов. В качестве источника опсонинов берут 10-15 сывороток здоровых доноров. Нейтрофилы могут поглощать латексные частицы и при отсутствии опсонинов [20]. На поверхности этих частиц, вероятно, имеются структуры, с помощью которых они присоединяются к нейтрофилам и индуцируют поглощение.

Для оценки стадии поглощения является подсчет в окрашенных препаратах числа частиц, захваченных нейтрофилами. Анализ таких препаратов может проводиться с помощью светового, люминесцентного микроскопов и проточного цитометра. В последнем случае применяли меченые пекарские дрожжи [21]. При анализе нескольких тысяч клеток метод проточной цитометрии позволяет получать максимально объективные результаты [22].

Поглотительная способность нейтрофилов играет определенную роль в оценке их функциональной активности, поэтому изучение стадии поглощения особенно важно при выявлении снижения киллинга или образования активных форм кислорода и должно обязательно входить в комплексную оценку фагоцитарного процесса.

Дегрануляция заключается в слиянии фагосомы – вакуоли, содержащей объект фагоцитоза, с лизосомами с образованием фаголизосомы. В ней происходят киллинг и разрушение захваченной частицы. Первыми вливают свое содержимое в фагосому специфические (или вторичные) гранулы, содержащие лизоцим, лактоферрин, белок, связывающий витамин В12, и т.д; вторыми – азурофильные (или первичные) гранулы, содержащие набор самых разнообразных гидролаз. Дегрануляцию оценивают путем определения ферментов, выброшенных в окружающую среду при инкубации опсонизированных частиц с фагоцитами в присутствии цитохолазина В.

Это вещество, подавляет функцию двигательного аппарата клетки и тем самым подавляет стадию поглощения. В этом случае фагоциты освобождают содержимое своих гранул в окружающую среду, где их и можно идентифицировать соответствующими методами. Более простым является определение миелопероксидазы – фермента первичных гранул и лизоцима – фермента вторичных гранул. Определение активности миелопероксидазы осуществляется по способности окислять ряд субстратов в присутствии перекиси водорода. В этом случае используется стандартный субстрат иммуноферментных реакций – ортофенилендиамин с оценкой результатов на многоканальном фотометре при 492 нм, что позволяет быстро получать результаты и значительно повысить объем исследования [23].

Киллинг микроорганизмов, поглощенных как нейтрофилами, так и моноцитами-макрофагами, осуществляется с помощью кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов [24]. Для оценки киллинга используется достаточно широкий спектр методов. Например микроскопический метод идентификации дегенеративных, полуразрушенных форм микробов в препаратах из лейкоцитарной взвеси, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Для этих целей можно использовать практически любые микроорганизмы (Candida). При применении стафилококка штамма С – 52 в препаратах видны плохо окрашенные округлые формы или, напротив, сморщенные, четко окрашенные кокки. Использование данного метода в клинической практике позволяет четко определить бактерицидную активность нейтрофилов в периферической крови [25].

На проточном цитометре надежным и современным методом оценки киллинга является применение флюоресцентных красителей, дифференцированно окрашивающих живые и убитые микробные клетки [26-27]. Применение последнего позволяет в одном измерении (2-3 мин) анализировать до 10 000 клеток, что дает возможность получать максимально объективные результаты.

Характеризует завершенность фагоцитарного процесса анализ продуктов расщепления или деградации микробной клетки. После образования фаголизосомы гидролазы нейтрофила начинают расщеплять поглощенный объект. Некоторые продукты этого расщепления выделяются в окружающую среду, некоторые остаются в клетке. Для оценки стадии расщепления чаще всего используют радиометрический метод с применением St. aureus, меченных ^{3}H-глюкозой или ^{14}C-аминокислотами. Определение киллинга и расщепления микроба – интегральный показатель завершенности фагоцитарного процесса.

Процесс фагоцитоза сопровождается респираторным взрывом, т.е. образованием активных форм кислорода. С помощью НАДФН-оксидазной системы кислород окисляется до супероксидазного радикала. Последний под влиянием супероксидисмутазы образует перекись водорода. При ее восстановлении супероксидным радикалом происходит образование гидроксильного радикала. Параллельно с этим может образовываться синглетный кислород, несущий в отличие от кислорода на одной орбите два электрона [28]. Все эти химические соединения обладают выраженными микробоцидными свойствами, и их идентификация представляет собой важное звено в оценке функциональной

активности фагоцитарных клеток. Для оценки функциональной активности фагоцитов в клинической иммунологии имеется большой набор цито- и биохимических тестов. Наиболее простым и в то же время очень надежным является НСТ-тест. Сущность метода заключается в образовании нерастворимых окрашенных зерен формазана при восстановлении нитросинего тетразолия (НСТ) супероксидным радикалом, образующимся при активации фагоцитов. В качестве активаторов рекомендуется использовать опсонизированный зимозан или активатор протеинкиназы С – форболмиристат ацетат. Метод высокоинформативен для оценки функциональной активности фагоцитов, прогнозирования тяжести заболевания, контроля над эффективностью антибактериального лечения, дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных заболеваний и т.д. [29]. С целью объективизации предложен спектрофотометрический вариант НСТ-теста [30], заключающийся в растворении зерен формазана с помощью органических растворителей и учета интенсивности окраски при 670 нм.

Получены доказательства высокого уровня корреляции между образованием активных форм кислорода и киллингом [31]. Поэтому определение хемолюминесцентного ответа фагоцитов может использоваться как один из критериев способности нейтрофилов и моноцитов-макрофагов к завершенному фагоцитозу.

ВЫВОДЫ

Оценка фагоцитарной активности является частью комплексного лабораторного исследования больного. Детальное изучение фагоцитарного процесса с помощью лабораторных методов может быть основанием для постановки или подтверждения окончательного диагноза.

Таким образом, учение И.И. Мечникова о фагоцитозе по-прежнему занимает весомое место среди теорий иммунитета. Новое поколение иммунологов еще долго будет обращаться к классическим работам И.И. Мечникова для получения вдохновения и стимула к изучению различных аспектов сложной, но интереснейшей науки о механизмах поддержания структурно-функционального гомеостаза в многоклеточных организмах [13]. Наследие Мечникова с годами стало не просто достоянием истории, оно продолжает жить в современной науке.

Список литературы

1. Мечников И.И. О целебных силах организма / И.И. Мечников. – Прот. VII съезда естествоиспытателей и врачей, Одесса – 1883. – С. 21–22.
2. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – Новосибирск: Наука. – 1983. – 256 с.
3. Мечников И.И. Вопросы иммунитета / Мечников И.И. – Избр. тр., М.: – 1951. – 522 с.
4. Зильбер Л.А. Фагоцитарная теория И.И. Мечникова / Зильбер Л.А. – М.: – 1951. – 673 с.
5. Залкинд С.Я. Илья Ильич Мечников / Залкинд С.Я. – М. – 1957. – 159 с.
6. Гайсинович А.Е. 100 лет фагоцитарной теории И.И. Мечникова / А.Е. Гайсинович // Природа – 1983. – № 8 – С. 20–26.
7. Мечникова О.Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова / Мечникова О.Н. – М.: – 1926. – 232 с.
8. Резник С.Е. Мечников / Резник С.Е. – М.: – 1973. – 365 с.

9. Мечников И.И. Страницы воспоминаний / И.И. Мечников. – М.: – 1946. – 279 с.
10. Мечников И.И. Очерк современного состояния вопроса о воспалении / И.И. Мечников. – М.:– 1946. – 197 с.
11. Мечников И.И. Лекции о сравнительной патологии воспаления, читанные в апреле и мае 1891г. в Пастеровском Институте / Мечников И.И. – СПб.: К.Л. Риккера – 1892. – 162 с.
12. Петров Р.В. Иммунология / Петров Р.В. – М.: Медицина – 1987. – 414 с.
13. Волянский Ю.Л. Развитие идей И.И. Мечникова в современном естествознании. / Ю.Л. Волянский, Р.М. Хаитов, В.И. Мальцев // Здоров'я України Мед. газета Украины – 2005.– №10 (199) – С. 60–61.
14. Boyden S. The chemotactic of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes / S. Boyden // J. exp. Med. – 1962. – Vol. 115 – P. 453– 466.
15. Nelson R.D. Chemotaxis under agarose: a new and simpl method for measuring chemotaxis and spontanequs migration of human polymorphonuclean leukocytes and monocytes. / R.D. Nelson // J. Immunol. – 1975. – № 115. – P. 1650–1655.
16. Земсков В.М. Изучение функционального состояния фагоцитов человека: (Кислородный метаболизм и подвижность клеток): Метод, рекомендации / В.М. Земсков, А.М. Барсуков, А.А. Безносенко. – М.: – 1988.
17. Пинегин Б.В. Простой метод оценки хемотаксиса и ингибиции хемотаксиса лейкоцитов периферической крови человека / Б.В. Пинегин, М.З. Саидов, И.Г. Ольков // Иммунология. – 1994. – №1. – С. 58–59.
18. Gimbrone M.A. Interaction of platelet and leukocytes with vascular endothelium: in vitro studies / M.A. Gimbrone, M.R. Buchanan // Ann N Y Acad Sci – 1982. – Vol. 401. — P. 71–83.
19. Бутаков А.А. Спектрофотометрическое определение адгезивной способности полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови / А.А. Бутаков, В.К. Оганезов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1991.– № 5 – С. 71–72.
20. Raichvarg D. Determination of a new phagocytic index: influence of the bacteria strain and leukocyte species / D. Raichvarg, D.Hatat // Biomedicine. – 1980. – Vol.33. – P. 52–55.
21. Bushmann H. Assesment of phagocytic activity of granulocytes using laser flow cytometry / H. Bushmann, M. Winter // J.Immunol. Methods. – 1989. – Vol. 124. – P.231–234.
22. Koo M.K. Simultaneous analysis of steady-state intracellular pH and cell morphology by automated laser scanning cytometry / M.K. Koo, C.H. Oh, A.L. Holme, S. Pervaiz // Cytometry – 2007. – 71(2) – P.87–93.
23. Саидов М.З. Спектрофотометрический способ определения активности миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках / М.З. Саидов, Б.В. Пинеги // Лабораторное дело – 1991. – № 3. – С. 56–60.
24. Salmon J.E. Phagocytosis of concanavalin A-treated erythrocytes is mediated by the Fc gamma receptor / S.J. Ealmon, R.P. Kimberly // J Immunol. – 1986. – Vol. 15. – P. 456–462.
25. Кузьменко О.В. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови крыс с различной реакцией на стресс / О.В Кузьменко, Н.А. Никифорова, М.О. Иваненко // Весник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия: биология. – 2010. – Вип. 11 – С.173–177.
26. Мазуров Д.В. Оценка внутриклеточного киллинга стафилококка фагоцитами периферической крови с помощью проточной цитометрии / Д.В. Мазуров, С.В. Дамбаева, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000 – №2. – С. 57–59.
27. Мазуров Д.В. Оценка поглощения гранулоцитами и моноцитами периферической крови методом проточной цитометрии / Д.В. Мазуров, К.Ф. Хамидуллина, Б.В. Пинегин // Иммунология – 2000. – №1 – С.57–61.
28. Martin L. Quantitative analysis of opsonophagocytosis and of killing of Candida albicans by human peripheral blood leukocytes by using flow cytometry / L. Martin, S. Bhakdi // Journal of clinical microbiology. – 1991. – 29(9). – P. 2013–2023.
29. Klebanoff S.J. Viricidal effect of polymorphonuclear leukocytes on human immunodeficiency virus-1. Role of the myeloperoxidase system / S.J. Klebanoff, R.W. Coombs // Journal of Clinical Investigation – 1992. – 89(6). – P. 2014–2017.
30. Маянский А.Н. Клинические аспекты фагоцитоза / А.Н. Маянский, О.И. Пикуза – Казань: Магариф. – 1993. – 122 с.
31. Raichvarg D. Determination of a new phagocytic index: influence of the bacteria strain and leukocyte species / D. Raichvarg, D. Hatat // Biomedicine. – 1980. – Vol. 33. – P.52–55.

Климова О.М. Історичні аспекти вивчання фагоцитозу. Сучасні уявлення про фагоцитарний процес / О.М. Климова, М.О. Іваненко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія". – 2011. – Т. 24 (63), № 4. – С. 110-118.
Висвітлено історичні аспекти створення та розвитку фагоцитарної теорії. Описано головні стадії фагоцитарного процесу та розглянуто методичні підходи, використовувані для оцінки цих стадій.
Ключові слова: фагоцитарна теорія, адгезія, поглинання, дегрануляції, кіллінг.

Klimova E.M. Historical aspects of phagocytosis studying. Modern view to the phagocytosis process / E.M. Klimova, M.O. Ivanenko // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No 4. – P. 110-118.
Historical aspects of creation and development of the phagocytosistheory are shined. The basic stages of phagocytosis process are described and the methodical approaches for phagocytic activity definition are considered.
***Keywords*:** phagocytosis theory, adhesion, absorption, degranulation, killinh.

Поступила в редакцию 11.09.2011 г.