

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ЗАВИСИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ ИНТЕГРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ИММУННЫМИ КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНОГО ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СУЩЕСТВОВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕМЫ ЛЕГКОГО?

Бердюгина О.В.

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Неснижаемое количество больных туберкулезом в последние годы в стране и в мире обусловлено устойчивостью возбудителя и изменением механизмов восприятия бактерии иммунной системой человека, что требует пристального изучения. Слияние клеток между собой в процессе формирования туберкулем включает большое количество адгезивных событий. Показано, что интегрин $\alpha 1\beta 1$ важен для целостности гранулемы во время хронической фазы инфекции. Доказано, что за туберкулемами необходимо осуществлять наблюдение, в том числе с детекцией клеток, экспрессирующих CD11c, так как они поддерживают непрерывное примирование Т-клеток на различных стадиях инфекции. Целью данного исследования стало изучение вопроса: существует ли различие в экспрессии интегрина рецепторов иммунными клетками периферической крови больного на разных этапах существования туберкулемы легкого? В исследовании приняли участие 38 человек: первая группа (контрольная) из 15 практически здоровых людей; вторая группа из 11 человек с туберкулемами легких; диагноз впервые был установлен за 2-10 месяцев до проведения настоящего исследования; третья группа из 12 человек с туберкулемами легких; диагноз впервые был установлен за 12-219 месяцев до данного исследования. Всем участникам выполнялось общеклиническое исследование крови с использованием анализатора 5 Diff Mythic 22 AL (Cormay, Польша). Маркеры адгезии CD11b, CD11c детектировали на приборе фирмы Beckman Coulter (США) Coulter Epicx XL. Определяли следующие популяции клеток периферической крови: CD14-CD13^{low}CD11b⁺, CD14-CD13^{low}CD11c⁺, CD14⁺CD11b⁺, CD14⁺CD11c⁺, CD45⁺CD3-CD16⁺CD56⁺, CD45⁺CD3-CD16⁺CD56⁺CD11b⁺. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась в операционной среде Windows 10 (Microsoft Corp., США), с использованием компьютерной программы Statistica v. 12.5 (StatSoft, США). В качестве критериев оценки различий между сравниваемыми группами использовали Kruskal–Wallis one-way analysis of variance (p_{k-w}) при уровне значимости различий $p < 0,017$, а также Wald–Wolfowitz test (p_{w-w}) при уровне значимости различий $p < 0,05$. Дополнительно реализованы кластерный и факторный виды анализа. Исследуя роль β_2 -интегринов установлено, что они играют важное значение в поддержании существования туберкулезных гранул. Отличительным для туберкулем легких, выявленных за 0,5 года

Адрес для переписки:

Бердюгина Ольга Викторовна,
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (904) 988-43-82.
E-mail: berolga73@rambler.ru

Address for correspondence:

Berdyugina Olga V.
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian
Academy of Sciences
620049, Russian Federation, Yekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (904) 988-43-82.
E-mail: berolga73@rambler.ru

Образец цитирования:

О.В. Бердюгина «Существует ли зависимость экспрессии интегрина рецепторов иммунными клетками периферической крови больного от длительности существования туберкулемы легкого?» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 5. С. 867-878. doi: 10.15789/1563-0625-ITA-2088
© Бердюгина О.В., 2020

For citation:

Berdyugina O.V. "Is there a dependence between expression of integrin receptors by peripheral blood immune cells and duration of tuberculous granuloma existence in the patients?", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 867-878. doi: 10.15789/1563-0625-ITA-2088
DOI: 10.15789/1563-0625-ITA-2088

до исследования стали увеличение общего числа гранулоцитов и гранулоцитов, экспрессирующих CD11b, снижение популяции лимфоцитов, NK-клеток и NK-клеток, экспрессирующих CD11c. Характерными изменениями, наблюдаемыми при изучении периферической крови больных с туберкулемами легких, выявленными за 9,5 лет до исследования были: увеличение популяции лейкоцитов, общего числа моноцитов, а также моноцитов, экспрессирующих CD11b и CD11c.

Ключевые слова: туберкулема, периферическая кровь, проточная цитометрия, CD11b, CD11c, моноциты, нейтрофилы, NK-клетки, кластерный анализ, факторный анализ

IS THERE A DEPENDENCE BETWEEN EXPRESSION OF INTEGRIN RECEPTORS BY PERIPHERAL BLOOD IMMUNE CELLS AND DURATION OF TUBERCULOUS GRANULOMA EXISTENCE IN THE PATIENTS?

Berdyugina O.V.

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Over recent years, the number of patients with tuberculosis has not decreased in the country and in worldwide. This is due to high resistance of the pathogen and changing mechanisms of bacterial perception by the human immune system thus requiring closer examination of the issue. Cell fusion during the formation of pulmonary tuberculous granuloma involves a large number of adhesive events. Importance of $\alpha 1\beta 1$ integrin has been shown for the granuloma integrity during the chronic phase of infection. It has been proven that pulmonary tuberculous granuloma should be monitored, including with the detection of cells expressing CD11c, since they support the continuous priming of T cells at different stages of infection. The aim of this study was to answer the question, if there is a different expression of integrin receptors by immune cells from the patient's peripheral blood at different stages of the existence of pulmonary tuberculous granuloma? The study involved 38 people: the first group (control) consisted of 15 practically healthy people; a second group included 11 subjects with pulmonary tuberculous granuloma; the condition was first diagnosed 2 to 10 months before the present study. A third group consisted of 12 patients with pulmonary tuberculous granuloma, with primary diagnosis established 12 to 219 months before this study. All the participants underwent a general clinical blood tests using a 5 Diff Mythic 22 AL analyzer (Cormay, Poland). The adhesion markers CD11b, CD11c were detected with a Coulter Epicx XL instrument (Beckman Coulter, USA). The following peripheral blood cell populations were determined: CD14⁻CD13^{low}CD11b⁺, CD14⁻CD13^{low}CD11c⁺, CD14⁺CD11b⁺, CD14⁺CD11c⁺, CD45⁺CD3⁻CD16⁺CD56⁺, CD45⁺CD3⁻CD16⁺CD56⁺CD11b⁺. Statistical processing of the results was performed in the Windows 10 operating environment (Microsoft Corp., USA), using Statistica v. 12.5 software (StatSoft, USA). Kruskal–Wallis one-way analysis of variance (p_{k-w}), with differences significant at $p < 0.017$, as well as the Wald–Wolfowitz test (p_{w-w}) at a significance level of $p < 0.05$ were used as criteria for assessing differences between the compared groups. In addition, cluster and factor analysis were implemented. When studying the role of $\beta 2$ -integrins, we have found that they play an important role in maintaining the existence of pulmonary tuberculous granuloma. An increase in total number of granulocytes, and CD11b-expressing granulocytes, a decrease in the population of lymphocytes, NK cells and NK cells expressing CD11c proved to be distinctive in cases of pulmonary tuberculous granuloma detected 0.5 years before the study. Characteristic changes observed in the study of peripheral blood in the patients with pulmonary tuberculous granuloma detected 9.5 years before the study were as follows: an increase in the leukocyte population, total monocyte number, as well as CD11b- and CD11c-expressing monocytes.

Keywords: tuberculous granuloma, peripheral blood, flow cytometry, CD11b, CD11c, monocytes, neutrophils, NK cells, cluster analysis, factor analysis

Работа выполнена по теме из Плана НИР ИИФ УрО РАН № гос. регистрации АААА-А18-118020590108-7.

Введение

Интегрины, экспрессируемые клетками иммунной системы, осуществляют непосредственный контакт с линкерными поверхностями других клеток или белков внеклеточного матрикса [11]. На наружной мембране в процессе активации появляется значительное число молекул, например, поверхность активированного макрофага покрывается 371 798 антигенами CD11b [10].

Интегрин $\alpha\text{M}\beta\text{2}$ (альфа-М/бета-2, CD11b), являющийся рецептором фибриногена и C3b компонента комплемента, принимает участие в регуляции процессов миграции и фагоцитоза, а именно: захвата частиц, покрытых компонентом, их поглощения, генерации супероксидных анионов, дегрануляции [15]. CD11b опосредует активацию клеток, хемотаксис и цитотоксичность [5]. Роль $\beta\text{-интегринов}$ в модулировании передачи сигналов через TLR (toll-like receptor, толл-подобный рецептор) сложна: полагают, что в воспалении, опосредованном TLR4, функция $\alpha\text{M}\beta\text{2}$ зависит вида клетки, на которой он экспрессирован [11]. Функции интегрин CD11b могут изменяться в зависимости от присутствия цитокинов, а именно: при наличии IL-2 (interleukin, интерлейкин) – продляют продолжительность жизни иммунных клеток, при TNF α (tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли) – вызывают апоптоз и избирательное удаление [6]. $\alpha\text{M}\beta\text{2}$ локализован преимущественно на моноцитах, гранулоцитах и NK-клетках [2].

Широко известен тот факт, что оба рецептора комплемента CR3 (CD11b/CD18) и CR4 (CD11c/CD18) принадлежат к семейству бета2-интегринов. Поскольку основной лиганд CR3 и CR4 идентичен, изучение индивидуальной функции этих интегринов представляет достаточно сложную задачу [10]. Между тем, имеются данные, что интегрин альфа-X (αX , CD11c) путем взаимодействия с фрагментом бета-2 и формирования молекулы $\alpha\text{X}\beta\text{2}$ обеспечивает, в отличие от CD11b, участие и межклеточные взаимодействия в реакциях воспаления [11]. Этот интегрин определяет процесс адгезии моноцитов при хемотаксисе и экспрессирован преимущественно на микро- и макрофагоцитах.

Неснижаемое количество больных туберкулезом в последние годы в стране и в мире обусловлено устойчивостью возбудителя и изменением механизмов восприятия бактерии иммунной системой человека, что требует пристального изучения [7]. В патогенезе формирования тубер-

кулем важную роль играют моноциты-макрофаги, обеспечивающие процесс ограничения патологического процесса [13]. Многоядерные гигантские клетки признаны общей чертой существования туберкулем [9]. Слияние клеток между собой в процессе формирования туберкулем включает большое количество адгезивных событий. Показано участие в этом процессе нескольких рецепторов клеточной поверхности: SIRP α (signal-regulatory protein, сигнального регуляторного белка), CD47, CD44, E-кадгерина, тетраспанинов, DC-STAMP (dendritic cell specific transmembrane protein, трансмембранного белка, экспрессируемого дендритными клетками) и других, а также некоторых интегринов [4]. Установлено, что инфекционный процесс в туберкулемах динамичен: бактерии регулярно перемещаются в новые клетки даже во время хронической стадии инфекции [8]. Есть данные, свидетельствующие, что поглощение *M. tuberculosis* мононуклеарами частично опосредовано рецепторами комплемента, включая CR3 [3]. Показано, что интегрин $\alpha\text{I}\beta\text{1}$ важен для целостности гранулемы во время хронической фазы инфекции [14]. Доказано, что за туберкулемами необходимо осуществлять наблюдение, в том числе с детекцией клеток, экспрессирующих CD11c, так как они поддерживают непрерывное примирование Т-клеток на различных стадиях инфекции [12].

Целью данного исследования стало изучение вопроса: существует ли различие в экспрессии интегриновых рецепторов иммунными клетками периферической крови больного на разных этапах существования туберкулемы легкого?

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 38 человек: здоровые добровольцы и люди, больные туберкулезом легких. Последние были дифференцированы на две группы, в зависимости от того, какой диапазон времени прошел с момента установления диагноза до настоящего исследования: длительный или нет, что соответствовало срокам существования туберкулем легких.

Контрольная группа (группа № 1) была представлена 15 практически здоровыми людьми, 8 из которых были мужчины (53,3%), 7 – женщины (46,7%), средний возраст на момент обследования составил 27,1 года.

Вторую группу исследования (группа № 2) составили больные с туберкулемами легких; диагноз был установлен впервые за 2-10 месяцев (60-300 суток) до проведения настоящего исследования, что в среднем составило 6 месяцев (180 суток). В группу входило 11 человек, 6 из которых были мужчины (54,5%), 5 – женщины

(45,5%), средний возраст пациентов составил 32,9 лет.

Третья группа (группа № 3) была представлена больными с туберкулемами легких; диагноз впервые был установлен за 12–219 месяцев (365–6570 суток) до данного исследования. В эту когорту были включены 12 человек, 7 мужчин (58,3%) и 5 женщин (41,7%), средний возраст которых составил 34,8 лет.

Здесь и далее по тексту для стандартизации изложения материала было принято считать, что в группе № 2 диагноз был установлен за полгода до выполнения исследования, а в группе № 3 – за 9,5 лет до изучения, то есть временная разница наблюдений составила 19 раз. Во всех случаях возбудитель заболевания имел множественную лекарственную устойчивость. Среди обследованных не было инфицированных вирусом иммунодефицита человека.

Всем участникам выполнялось общеклиническое исследование крови, которую получали из периферической вены верхней конечности методом флеботомии натошак. В качестве антикоагулянта использовали этилендиаминтетрауксусную кислоту (ethylenediaminetetraacetic acid, K₂EDTA) в концентрации 1,6 мг/мл. Определение общего количества лейкоцитов и изучение основных популяций клеток крови выполняли, используя анализатор 5 Diff Mythic 22 AL (Cormay, Польша). Маркеры адгезии CD11b, CD11c детектировали на приборе фирмы Beckman Coulter (США) Coulter Epix XL. Пробоподготовку биологического материала проводили на станции Coulter Q-Prep фирмы Beckman Coulter (США) с использованием реагентов того же производителя. Определяли следующие популяции клеток периферической крови: CD14⁺CD13^{low}CD11b⁺, CD14⁺CD13^{low}CD11c⁺, CD14⁺CD11b⁺, CD14⁺CD11c⁺, CD45⁺CD3⁻CD16⁺CD56⁺, CD45⁺CD3⁻CD16⁺CD56⁺CD11b⁺.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась в операционной среде Windows 10 (Microsoft Corp., США), с использованием компьютерной программы Statistica v. 12.5 (StatSoft, США). Предварительно оценивали нормальность распределения данных для чего использовали ряд критериев: Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова, асимметрии и эксцесса, построения плоскостных, 2D, а также нормализованных вероятностных графиков. В качестве критериев оценки различий между сравниваемыми группами использовали Kruskal–Wallis one-way analysis of variance (p_{k-w}) при уровне значимости различий $p < 0,017$ (между тремя несвязанными группами № 1, № 2 и № 3), а также Wald–Wolfowitz test (p_{w-w}) при уровне значимости различий $p < 0,05$ (между двумя несвязанными

группами № 2 и № 3). Для установления зависимости между изученными лабораторными показателями и клиническими данными выполнялся факторный анализ. Дополнительно реализован кластерный анализ.

Результаты и обсуждение

Изучению полученных данных предшествовала оценка характера их распределения. Установлено, что большая часть выборок лабораторных показателей, однако далеко не все, не подчинялись закону Гаусса. Это дало основание полагать, что для оценки различий между группами возможно использование непараметрических критериев.

Оценивая лейкопоз в исследованных группах (табл. 1), было обнаружено, что у больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования, отмечалось увеличение популяции лейкоцитов в периферической крови на 15,7% ($p_{k-w} < 0,016$) в сравнении с контрольной группой.

Популяция гранулоцитов была наибольшей у пациентов с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования.

Экспрессия молекул адгезии имела особенности. Количество клеток, экспрессирующих CD11b, было повышено у больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования на 22,7% ($p_{k-w} < 0,016$) в сравнении с контрольной группой. Популяция нейтрофилов, несущих на клеточной поверхности CD11c, была снижена и в группе больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования, и у пациентов с туберкулемами, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования в 3,3 и 2,6 раза соответственно ($p_{k-w} < 0,016$). Изменения зарегистрированы в сравнении с контрольной группой.

Наличие обоих мембранных антигенов CD11b и CD11c обеспечивает прочность адгезии клетки на поверхности эндотелия для извлечения ее из циркуляторного русла. Это служит предпосылкой к контакту с микроорганизмами, покрытыми iC3b и их фагоцитозом с активацией НАДФ-зависимой оксидазы, что ранее уже было описано у больных, инфицированных *M. tuberculosis* [3]. Можно полагать, что, если отношение абсолютного количества гранулоцитов, экспрессирующих CD11b к абсолютному количеству гранулоцитов, экспрессирующих CD11c у больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования, больше, чем у пациентов с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования, и составля-

ТАБЛИЦА 1. ДАННЫЕ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

TABLE 1. STATISTICAL ANALYSIS DATA IN COMPARISON GROUPS

| Показатель, единицы измерения Indicator, units of measure | Контрольная группа (№ 1) Control group (No. 1) | Больные с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования (№ 2) Patients with pulmonary tuberculous granulomas, which were discovered on average 0.5 years before the study (No. 2) | Больные с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования (№ 3) Patients with tuberculosis granulomas, which were discovered on average 9.5 years before the study (No. 3) |
|--|---|--|--|
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l | 5,40 4,60-5,95 5,63 | 5,50 4,80-6,85 6,00 | 6,25 5,38-8,40 6,76 p _{k-w} < 0,016 (№ 1) |
| Гранулоциты, % Granulocytes, % | 58,75 46,50-65,00 57,04 | 57,70 46,00-64,00 56,11 | 53,70 50,35-57,90 55,55 |
| Гранулоциты, 10 ⁹ /л Granulocytes, 10 ⁹ /l | 3,11 2,00-4,01 3,36 | 3,80 2,45-4,74 3,55 p _{k-w} < 0,016 (№ 1) | 3,45 2,49-4,67 3,76 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11b, % Granulocytes with expression CD11b, % CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11b ⁺ | 98,65 93,25-99,55 95,37 | 99,70 99,45-99,80 97,72 p _{k-w} < 0,016 (№ 1) | 99,35 98,45-99,72 96,60 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л Granulocytes with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11b ⁺ | 2,91 1,89-3,65 3,18 | 3,57 2,21-4,46 3,45 p _{k-w} < 0,016 (№ 1) | 3,47 2,42-4,63 3,66 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11c, % Granulocytes with expression CD11c, % CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11c ⁺ | 14,50 11,40-18,70 17,09 | 4,20 2,05-7,50 12,93 p _{k-w} < 0,016 (№ 1) | 4,55 3,35-8,03 7,15 p _{k-w} < 0,005 (№ 1) |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11c, 10 ⁹ /л Granulocytes with expression CD11c, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11c ⁺ | 0,36 0,29-1,04 0,67 | 0,11 0,04-0,32 0,62 p _{k-w} < 0,016 (№ 1) | 0,14 0,08-0,41 0,28 p _{k-w} < 0,016 (№ 1) |

Примечание. Данные представлены в формате: Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), M – медиана, межквартильный размах, среднее арифметическое величины. Уровень значимости: p_{k-w} (Kruskal–Wallis one-way analysis of variance) p < 0,017 (между тремя несвязанными группами № 1, № 2 и № 3); p_{w-w} (Wald–Wolfowitz test) p < 0,05 (между двумя несвязанными группами № 2 и № 3).

Note. The data are presented in the format: Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), M – median, interquartile range, arithmetic mean. Significance level: p_{k-w} (Kruskal–Wallis one-way analysis of variance) p < 0.017 (between three unrelated groups No. 1, No. 2 and No. 3); p_{w-w} (Wald–Wolfowitz test) p < 0.05 (between two unrelated groups No. 2 and No. 3).

ТАБЛИЦА 2. ДАННЫЕ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

TABLE 2. STATISTICAL ANALYSIS DATA IN COMPARISON GROUPS

| Показатель, единицы измерения Indicator, units of measure | Контрольная группа (№ 1) Control group (No. 1) | Больные с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования (№ 2) Patients with pulmonary tuberculous granulomas, which were discovered on average 0.5 years before the study (No. 2) | Больные с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования (№ 3) Patients with tuberculosis granulomas, which were discovered on average 9.5 years before the study (No. 3) |
|--|---|--|--|
| Моноциты, % Monocytes, % | 7,00 6,13-8,50 7,46 | 9,45 8,25-10,00 8,94 | 8,60 6,50-10,25 8,34 $p_{k-w} < 0,015$ (№ 1) |
| Моноциты, $10^9/л$ Monocytes, $10^9/l$ | 0,38 0,34-0,44 0,40 | 0,47 0,40-0,61 0,52 | 0,50 0,44-0,53 0,56 $p_{k-w} < 0,013$ (№ 1) |
| Моноциты, экспрессирующие CD11b, % Monocytes with expression CD11b, % CD14 ⁺ CD11b ⁺ | 97,50 84,10-98,60 92,80 | 94,30 93,85-95,45 94,58 | 95,20 93,38-96,63 94,65 $p_{w-w} < 0,049$ (№ 2) |
| Моноциты, экспрессирующие CD11b, $10^9/л$ Monocytes with expression CD11b, $10^9/l$ CD14 ⁺ CD11b ⁺ | 0,35 0,29-0,43 0,38 | 0,44 0,37-0,56 0,48 | 0,46 0,42-0,50 0,52 $p_{k-w} < 0,016$ (№ 1) |
| Моноциты, экспрессирующие CD11c, % Monocytes with expression CD11c, % CD14 ⁺ CD11c ⁺ | 70,35 66,33-87,30 72,78 | 70,30 47,90-75,30 64,30 | 65,85 56,55-79,18 64,72 $p_{w-w} < 0,049$ (№ 2) |
| Моноциты, экспрессирующие CD11c, $10^9/л$ Monocytes with expression CD11c, $10^9/l$ CD14 ⁺ CD11c ⁺ | 0,30 0,22-0,39 0,31 | 0,26 0,23-0,45 0,34 | 0,35 0,27-0,40 0,34 $p_{k-w} < 0,016$ (№ 1) |

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ет, соответственно, 32,5 (в группе № 2) и 24,8 (в группе № 3), следовательно, преобладающее значение на ранних этапах формирования туберкулемы имеют именно интегрин $\alpha M\beta 2$, опосредующие фагоцитарные реакции. Такое вовлечение гранулоцитов в патологический процесс является косвенным свидетельством его повышенной активности в сравнении с наблюдениями, зафиксированными в группе больных с туберкулемами

легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования.

Другая группа клеток, которая была изучена, — моноциты периферической крови — в наибольшем количестве была представлена у больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования (табл. 2); количество клеток у этих пациентов было больше, чем в контрольной группе на 31,6% ($p_{k-w} < 0,013$).

ТАБЛИЦА 3. ДАННЫЕ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

TABLE 3. STATISTICAL ANALYSIS DATA IN COMPARISON GROUPS

| Показатель, единицы измерения Indicator, units of measure | Контрольная группа (№ 1) Control group (No. 1) | Больные с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования (№ 2) Patients with pulmonary tuberculous granulomas, which were discovered on average 0.5 years before the study (No. 2) | Больные с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования (№ 3) Patients with tuberculosis granulomas, which were discovered on average 9.5 years before the study (No. 3) |
|---|---|--|--|
| Лимфоциты, % Lymphocytes, % | 34,25 28,00-43,75 35,50 | 30,25 29,25-38,25 32,37 | 32,30 28,80-38,50 33,53 $p_{w-w} < 0,045$ (№ 2) |
| Лимфоциты, $10^9/л$ Lymphocytes, $10^9/l$ | 1,89 1,62-2,10 1,87 | 1,65 1,52-2,25 1,83 $p_{k-w} < 0,016$ (№ 1) | 2,10 1,82-2,67 2,27 $p_{w-w} < 0,045$ (№ 2) $p_{k-w} < 0,016$ (№ 2) |
| НК-клетки, % NK-cells, % CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ | 13,70 10,25-16,55 13,19 | 9,50 7,30-11,35 9,65 $p_{k-w} < 0,016$ (№ 1) | 8,50 7,25-13,95 12,17 |
| НК-клетки, $10^9/л$ NK-cells, $10^9/l$ CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ | 0,25 0,16-0,38 0,26 | 0,13 0,12-0,17 0,17 $p_{k-w} < 0,016$ (№ 1) | 0,25 0,18-0,27 0,27 $p_{w-w} < 0,045$ (№ 2) $p_{k-w} < 0,016$ (№ 2) |
| НК-клетки, экспрессирующие CD11b, % NK-cells with expression CD11b, % CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺ | 96,50 92,75-100,00 96,60 | 88,03 79,15-100,00 88,02 $p_{k-w} < 0,016$ (№ 1) | 90,98 83,65-100,00 90,99 |
| НК-клетки, экспрессирующие CD11b, $10^9/л$ NK-cells with expression CD11b, $10^9/l$ CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺ | 0,23 0,13-0,37 0,25 | 0,18 0,14-0,21 0,19 $p_{k-w} < 0,016$ (№ 1) | 0,17 0,16-0,33 0,29 |

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Известно, что моноциты периферической крови имеют высокую экспрессию CD11b [10]. Согласно результатам наших исследований, в контрольной группе более чем 97% изученных клеток имели поверхностный интегрин $\alpha M\beta 2$ (табл. 2). У больных туберкулезом больше всего клеток с фенотипом CD14⁺CD11b⁺ было в группе с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования. Их количество

было на 31,4% больше, чем у здоровых людей ($p_{k-w} < 0,016$), и на 4,5% больше, чем у больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования ($p_{w-w} < 0,049$).

Моноцитов, экспрессирующих CD11c в отличие от тех, что имели интегрин $\alpha M\beta 2$, как отмечалось некоторыми авторами [11], было меньше: согласно данным настоящего исследования примерно на 25,5%. Количество моноцитов, экспрес-

ТАБЛИЦА 4. МАТРИЦА ФАКТОРНЫХ НАГРУЗОК ГРУППЫ № 1

TABLE 4. MATRIX OF FACTOR LOADS OF GROUP No. 1

| Показатель Indicator | Фактор I Factor I | Фактор II Factor II | Фактор III Factor III |
|---|----------------------|------------------------|--------------------------|
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l | 0,956468 | 0,109682 | 0,041865 |
| Гранулоциты, % Granulocytes, % | 0,649656 | 0,740392 | 0,004104 |
| Гранулоциты, 10 ⁹ /л Granulocytes, 10 ⁹ /l | 0,910733 | 0,337779 | 0,041646 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11b, % Granulocytes with expression CD11b, % CD14 ⁻ CD13 ^{low} CD11b ⁺ | 0,482081 | -0,270025 | 0,283347 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л Granulocytes with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD14 ⁻ CD13 ^{low} CD11b ⁺ | 0,924798 | 0,293893 | 0,072438 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11c, % Granulocytes with expression CD11c, % CD14 ⁻ CD13 ^{low} CD11c ⁺ | 0,708526 | 0,301448 | -0,207470 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11c, 10 ⁹ /л Granulocytes with expression CD11c, 10 ⁹ /l CD14 ⁻ CD13 ^{low} CD11c ⁺ | 0,868335 | 0,331446 | -0,095861 |
| Моноциты, % Monocytes, % | -0,425578 | -0,742745 | 0,397220 |
| Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l | 0,757520 | -0,490338 | 0,317333 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11b, % Monocytes with expression CD11b, % CD14 ⁺ CD11b ⁺ | 0,666771 | -0,140143 | 0,503554 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л Monocytes with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD11b ⁺ | 0,790171 | -0,444665 | 0,368430 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11c, % Monocytes with expression CD11c, % CD14 ⁺ CD11c ⁺ | 0,759375 | -0,261236 | 0,353490 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11c, 10 ⁹ /л Monocytes with expression CD11c, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD11c ⁺ | 0,825247 | -0,415198 | 0,303720 |
| Лимфоциты, % Lymphocytes, % | -0,668867 | -0,711788 | -0,082581 |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l | 0,402819 | -0,843726 | -0,076662 |
| НК-клетки, % NK cells, % CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ | 0,420290 | -0,413710 | -0,774879 |
| НК-клетки, 10 ⁹ /л NK cells, 10 ⁹ /l CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ | 0,533824 | -0,551626 | -0,628192 |
| НК-клетки, экспрессирующие CD11b, % NK cells with expression CD11b, % CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺ | -0,586404 | -0,217442 | 0,528792 |
| НК-клетки, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л NK cells with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺ | 0,515023 | -0,564550 | -0,630123 |
| Expl. Var. | 9,271952 | 4,344381 | 2,690699 |
| Prp. Totl. | 0,487997 | 0,228652 | 0,141616 |

Примечание. Expl. Var. – дисперсия фактора; Prp. Totl. – доля дисперсии, приходящаяся на фактор.

Note. Expl. Var., the variance of the factor; Prp. Totl., the proportion of variance attributable to the factor.

ТАБЛИЦА 5. МАТРИЦА ФАКТОРНЫХ НАГРУЗОК ГРУППЫ № 2

TABLE 5. MATRIX OF FACTOR LOADS OF GROUP No. 2

| Показатель Indicator | Фактор I Factor I | Фактор II Factor II | Фактор III Factor III |
|---|----------------------|------------------------|--------------------------|
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l | -0,320224 | 0,921317 | 0,184065 |
| Гранулоциты, % Granulocytes, % | 0,766649 | 0,612563 | 0,129086 |
| Гранулоциты, 10 ⁹ /л Granulocytes, 10 ⁹ /l | 0,168041 | 0,967177 | 0,161253 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11b, % Granulocytes with expression CD11b, % CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11b ⁺ | -0,226032 | 0,197884 | -0,873781 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л Granulocytes with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11b ⁺ | 0,166952 | 0,969343 | 0,146162 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11c, % Granulocytes with expression CD11c, % CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11c ⁺ | -0,726888 | -0,368881 | 0,239617 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11c, 10 ⁹ /л Granulocytes with expression CD11c, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11c ⁺ | -0,666509 | 0,388014 | 0,225185 |
| Моноциты, % Monocytes, % | -0,778951 | -0,287495 | -0,305106 |
| Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l | -0,726120 | 0,670813 | 0,080474 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11b, % Monocytes with expression CD11b, % CD14 ⁺ CD11b ⁺ | -0,208020 | 0,762658 | 0,084082 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л Monocytes with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD11b ⁺ | -0,702698 | 0,699417 | 0,032450 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11c, % Monocytes with expression CD11c, % CD14 ⁺ CD11c ⁺ | -0,856653 | -0,235211 | 0,009195 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11c, 10 ⁹ /л Monocytes with expression CD11c, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD11c ⁺ | -0,875743 | 0,399970 | 0,117435 |
| Лимфоциты, % Lymphocytes, % | -0,802713 | -0,587396 | -0,061036 |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l | -0,946877 | 0,249046 | 0,176792 |
| НК-клетки, % NK cells, % CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ | 0,502459 | -0,466269 | 0,725407 |
| НК-клетки, 10 ⁹ /л NK cells, 10 ⁹ /l CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ | -0,501276 | -0,453353 | 0,694440 |
| НК-клетки, экспрессирующие CD11b, % NK cells with expression CD11b, % CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺ | -0,822438 | -0,106321 | -0,463170 |
| НК-клетки, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л NK cells with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺ | -0,793768 | -0,355512 | 0,342517 |
| Expl. Var. | 8,293086 | 6,211364 | 2,466377 |
| Prp. Totl. | 0,436478 | 0,326914 | 0,129809 |

Примечание. См. примечание к таблице 4.

Note. As for Table 4.

ТАБЛИЦА 6. МАТРИЦА ФАКТОРНЫХ НАГРУЗОК ГРУППЫ № 3

TABLE 6. MATRIX OF FACTOR LOADS OF GROUP No. 3

| Показатель Indicator | Фактор I Factor I | Фактор II Factor II | Фактор III Factor III |
|---|----------------------|------------------------|--------------------------|
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l | -0,946701 | 0,262409 | 0,108530 |
| Гранулоциты, % Granulocytes, % | -0,216635 | -0,563583 | 0,772597 |
| Гранулоциты, 10 ⁹ /л Granulocytes, 10 ⁹ /l | -0,942162 | 0,109856 | 0,290751 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11b, % Granulocytes with expression CD11b, % CD14 ⁻ CD13 ^{low} CD11b ⁺ | 0,090610 | 0,660584 | 0,143925 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л Granulocytes with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD14 ⁻ CD13 ^{low} CD11b ⁺ | -0,936242 | 0,127661 | 0,297024 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11c, % Granulocytes with expression CD11c, % CD14 ⁻ CD13 ^{low} CD11c ⁺ | -0,137750 | 0,223490 | 0,073343 |
| Гранулоциты, экспрессирующие CD11c, 10 ⁹ /л Granulocytes with expression CD11c, 10 ⁹ /l CD14 ⁻ CD13 ^{low} CD11c ⁺ | -0,814698 | 0,216567 | 0,239272 |
| Моноциты, % Monocytes, % | -0,285170 | -0,395879 | -0,767995 |
| Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l | -0,977183 | 0,145693 | -0,085468 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11b, % Monocytes with expression CD11b, % CD14 ⁺ CD11b ⁺ | 0,257396 | 0,712418 | 0,546492 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л Monocytes with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD11b ⁺ | -0,963397 | 0,175472 | -0,147799 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11c, % Monocytes with expression CD11c, % CD14 ⁺ CD11c ⁺ | 0,289797 | -0,833871 | 0,314840 |
| Моноциты, экспрессирующие CD11c, 10 ⁹ /л Monocytes with expression CD11c, 10 ⁹ /l CD14 ⁺ CD11c ⁺ | -0,293487 | -0,852038 | 0,141470 |
| Лимфоциты, % Lymphocytes, % | 0,625698 | 0,441294 | -0,541394 |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l | -0,723915 | 0,543098 | -0,151411 |
| НК-клетки, % NK cells, % CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ | -0,685348 | -0,506548 | -0,229669 |
| НК-клетки, 10 ⁹ /л NK cells, 10 ⁹ /l CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ | -0,943841 | -0,151096 | -0,172251 |
| НК-клетки, экспрессирующие CD11b, % NK cells with expression CD11b, % CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺ | -0,228565 | -0,150637 | -0,402185 |
| НК-клетки, экспрессирующие CD11b, 10 ⁹ /л NK cells with expression CD11b, 10 ⁹ /l CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺ | -0,969408 | -0,099342 | -0,202255 |
| Expl. Var. | 8,867103 | 3,887333 | 2,502656 |
| Prp. Totl. | 0,466690 | 0,204596 | 0,131719 |

Примечание. См. примечание к таблице 4.

Note. As for Table 4.

сирующих интегрин альфа-X, было наибольшим у больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования: число этих клеток превосходило показатели здоровых людей на 16,7% ($p_{k-w} < 0,016$). Не исключается, что это являлось косвенным свидетельством снижения активности воспалительного процесса в этой группе, поскольку обратный процесс – понижение числа клеток, экспрессирующих интегрин – коррелирует с повышенной восприимчивостью к инфекции, нарушением воспалительных реакций [11]. Необходимо отметить, что CD11b и CD11c могут конкурентно связываться с одним лигандом, весте с тем, появляются свидетельства, не исключающие сотрудничества этих интегринов в реализации патологических процессов [10].

Третья группа клеток, которая изучалась в данной работе – естественные киллеры (NK-клетки). Их пул (табл. 3), так же как и общее количество лимфоцитов, был снижен почти в 2 раза у больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования (в сравнении с контрольной группой, $p_{k-w} < 0,016$). Сходные изменения уже наблюдались нами ранее [1], однако у больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 9,5 лет до исследования количество NK-клеток не отличалось от группы здоровых людей, что представляет новые данные этой работы.

Популяция NK-клеток, экспрессирующих CD11b, была снижена в той же когорте – у больных с туберкулемами легких, выявленными в среднем за 0,5 года до исследования. В сравнении с числом CD3⁺CD16⁺CD56⁺CD11b⁺-клеток в контрольной группе их количество достигало величины только 78,3% ($p_{k-w} < 0,016$). Данные изменения также могут свидетельствовать о большей выраженности патологического процесса в недавно обнаруженных туберкулемах.

Применение кластерного анализа в изучении полученных данных позволило обнаружить два непересекающихся подмножества лабораторных показателей: 62,96% из которых включило показатели экспрессии поверхностных интегринов и 37,04% – объединило относительные величины популяций нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов – ключевых изучаемых популяций клеток.

Применение факторного анализа в оценке исследованных лабораторных показателей позволило установить группы диагностических критериев, внесших наибольший вклад в суммарную дисперсию выявленных изменений (табл. 4, 5, 6). У больных с туберкулемами легких, которые были обнаружены за 0,5 года до исследования наибольший вклад внесли значения (табл. 5): относительного количества гранулоцитов, а также гранулоцитов, экспрессирующих CD11c, отно-

сительного и абсолютного количества лимфоцитов, относительного и абсолютного количества NK-клеток, экспрессирующих CD11b. У больных с туберкулемами легких, выявленными за 9,5 лет до исследования наиболее значимыми показателями оказались (табл. 6): общее количество лейкоцитов, абсолютное количество моноцитов и моноцитов, экспрессирующих CD11b. Сравнивая в целом состав факторов, определяющих наибольший вклад в клиническую картину изученных групп, можно отметить значительное сходство показателей групп № 1 и № 3 (табл. 4, 6), что дает основание полагать, что выявленные изменения у больных с туберкулемами, которые были диагностированы достаточно давно стремятся к уровню значений контрольной группы. Очевидно, что в этом случае можно считать, что длительно существующие туберкулемы приобретают черты «нормы» или стремятся к ней.

Заключение

Исследуя роль β_2 -интегринов помимо их влияния на нейтрофилы и Т-лимфоциты в части рекрутирования в очаг воспаления [11], можно полагать, что они играют важное значение в подержании туберкулезных гранулем.

Установлено, что снижение экспрессии CD11c на гранулоцитах – является общим признаком наличия туберкулем.

Отличительным для туберкулем легких, выявленных за 0,5 года до исследования стали увеличение общего числа гранулоцитов и гранулоцитов, экспрессирующих CD11b, снижение популяции лимфоцитов, NK-клеток и NK-клеток, экспрессирующих CD11c.

Характерными изменениями, наблюдаемыми при изучении периферической крови больных с туберкулемами легких, выявленными за 9,5 лет до исследования были: увеличение популяции лейкоцитов, общего числа моноцитов, а также моноцитов, экспрессирующих CD11b и CD11c.

Отмечено значительное сходство значений изученных лабораторных показателей больных с туберкулемами легких, выявленными за 9,5 лет до исследования и данными здоровых людей, что свидетельствует о том, что длительно существующие туберкулемы приобретают черты «нормы» или стремятся к ней.

Благодарности

Автор выражает благодарность учреждению, на клинической базе которого было выполнено исследование: Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Список литературы / References

1. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Функционально-метаболические особенности фагоцитов крови при разных формах туберкулезного воспалительного процесса легких // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 1. С. 21-32. [Berdyugina O.V., Yershova A.V. Functional and metabolic features of blood phagocytes at different forms of tubercular inflammatory process of lungs. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 1, pp. 21-32. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-21-32.
2. Cassetta L., Baekkevold E.S., Brandau S., Bujko A., Cassatella M.A., Dorhoi A., Krieg C., Lin A., Loré K., Marini O., Pollard J.W., Roussel M., Scapini P., Umansky V., Adema G.J. Deciphering myeloid-derived suppressor cells: isolation and markers in humans, mice and non-human primates. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2019, Vol. 68, pp. 687-697.
3. Ernst J.D. Macrophage receptors for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.*, 1998, Vol. 66, no. 4, pp. 1277-1281.
4. Helming L., Gordon S. Molecular mediators of macrophage fusion. *Trends Cell Biol.*, 2009, Vol. 19, pp. 514-522.
5. Hyun Y., Choe Y.H., Park S.A., Kim M. LFA-1 (CD11a/CD18) and Mac-1 (CD11b/CD18) distinctly regulate neutrophil extravasation through hotspots I and II. *Exp. Mol. Med.*, 2019, Vol. 51, pp. 1-13.
6. Jawhara S., Pluskota E., Cao W., Plow E.F., Soloviev D.A. Distinct Effects of Integrins $\alpha X\beta 2$ and $\alpha M\beta 2$ on leukocyte subpopulations during inflammation and antimicrobial responses. *Infect. Immun.*, 2017, Vol. 85, no. 1, e00644-16. doi: 10.1128/IAI.00644-16.
7. Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: A narrative review. *Front. Pediatr.*, 2019, Vol. 7, 350. doi: 10.3389/fped.2019.00350.
8. Norris B.A., Ernst J.D. Mononuclear cell dynamics in *M. tuberculosis* infection provide opportunities for therapeutic intervention. *PLOS Pathog.*, 2018, Vol. 14, no. 10, e1007154. doi: 10.1371/journal.ppat.1007154.
9. Podolnikova N.P., Kushchayeva Y.S., Wu Y., Faust J., Ugarova T.P. The role of integrins $\alpha M\beta 2$ (Mac-1, CD11b/CD18) and $\alpha D\beta 2$ (CD11d/CD18) in macrophage fusion. *Am. J. Pathol.*, 2016, Vol. 186, no. 8, pp. 2105-2116.
10. Sándor N., Lukácsi S., Ungai-Salánki R., Orgován N., Szabó B., Horváth R., Erdei A., Bajtay Z. CD11c/CD18 dominates adhesion of human monocytes, macrophages and dendritic cells over CD11b/CD18. *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, no. 9, e0163120. doi: 10.1371/journal.pone.0163120.
11. Schittenhelm L., Hilkens C.M., Morrison V.L. $\beta 2$ Integrins as regulators of dendritic cell, monocyte, and macrophage function. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 1866. doi: 10.3389/fimmu.2017.01866.
12. Schreiber H.A., Harding J.S., Hunt O., Altamirano C.J., Hulseberg P.D., Stewart D., Fabry Z., Sandor M. Inflammatory dendritic cells migrate in and out of transplanted chronic mycobacterial granulomas in mice. *J. Clin. Invest.*, 2011, Vol. 121, no. 10, pp. 3902-3913.
13. Sia J.K., Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Microbiol. Spectr.*, 2019, Vol. 7, no. 4, 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.
14. Taylor J.L., Bielefeldt-Ohmann H., Pozzi A., Izzo A.A. Lack of alpha-1 integrin alters lesion morphology during pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, Vol. 88, no. 5, pp. 444-452.
15. Xu S., Wang J., Wang J.H., Springer T.A. How integrins recognize complement iC3b. *PNAS*, 2017, Vol. 114, no. 13, pp. 3403-3408. doi: 10.1073/pnas.1620881114.

Автор:

Бердюгина О.В. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Author:

Berdyugina O.V., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 25.06.2020
Принята к печати 13.07.2020

Received 25.06.2020
Accepted 13.07.2020