

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТОВ КРОВИ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ЛЕГКИХ

Бердюгина О.В., Ершова А.В.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства
здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Ведущая роль фагоцитов в противостоянии *Mycobacterium tuberculosis* установлена. Различные варианты течения туберкулезного воспалительного процесса актуализируют необходимость изучения их функционально-метаболических особенностей у больных с разными формами туберкулеза легких, что явилось целью данного исследования. Обследовано 124 человека, из которых 25 были практически здоровыми людьми, а 99 имели один из трех вариантов туберкулезного воспалительного процесса: 31 — ограниченный специфический — туберкулема, 44 — инфильтративный туберкулез легких, 24 — фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Оценивали маркеры активации нейтрофилов и моноцитов (phagotest, bursttest — продукцию супероксид-аниона, CD11b⁺, CD11c⁺, HLA-DR-Ag), а также основные показатели клеточного иммунитета (CD45⁺CD3⁺, CD45⁺CD19⁺, CD45⁺CD3⁺CD16⁺56⁺). Статистическая обработка проведена в среде «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistica for Windows v. 6.1». Установлено выраженное снижение доли моноцитов, способных к генерации супероксид-аниона, которое составляло 10,1% при фиброзно-кавернозном туберкулезе в сравнении с пациентами, имеющими туберкулемы и инфильтративный туберкулез. Также при фиброзно-кавернозном туберкулезе была повышена экспрессия маркеров адгезии CD11b — в среднем на 49,0% и CD11c — на 73,5% в сравнении с вышеописанными группами больных. Выявлен факт большего снижения поглотительной функции гранулоцитов у больных с активными формами туберкулеза, в сравнении с ограниченными (туберкулемы) вариантами патологического процесса. Фиброзно-кавернозный туберкулез сопровождался повышением абсолютного числа гранулоцитов, вырабатывающих как супероксид-анион, так и экспрессирующих CD11b⁺ и CD11c⁺. Выяснено, что снижение количества лимфоцитов у больных с туберкулемами носило относительный характер и соответствовало росту количества гранулоцитов и моноцитов в периферической крови пациентов. Проведенное исследование позволило установить, что каждая форма туберкулезного воспалительного процесса характеризуется индивидуальной «картиной» иммунологических изменений. У больных с туберкулемами отмечается снижение фагоцитарной и функционально-метаболической активности моноцитов, на гранулоцитах увеличивается количество молекул адгезии 11b и 11c, выявляется увеличение числа Т-лимфоцитов, снижение числа НК-клеток. Инфильтратив-

Адрес для переписки:

Бердюгина Ольга Викторовна
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Министерства
здравоохранения РФ
620039, Россия, г. Екатеринбург, ул. XXII партсъезда, 50.
Тел./факс: 8 (343) 333-44-66.
E-mail: berolga73@rambler.ru

Address for correspondence:

Berdyugina Olga V.
Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of
Healthcare of the Russian Federation
620039, Russian Federation, Yekaterinburg,
XXII Partsjezd str., 50.
Phone/Fax: 7 (343) 333-44-66.
E-mail: berolga73@rambler.ru

Образец цитирования:

О.В. Бердюгина, А.В. Ершова, «Функционально-
метаболические особенности фагоцитов крови при
разных формах туберкулезного воспалительного процесса
легких» // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 1.
С. 21-32. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-21-32

© Бердюгина О.В., Ершова А.В., 2016

For citation:

O.V. Berdyugina, A.V. Yershova, "Functional and metabolic
features of blood phagocytes at different forms of tubercular
inflammatory process of lungs", *Medical Immunology (Russia)*
/Meditsinskaya Immunologiya, 2016, Vol. 18, no. 1, pp. 21-32.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-21-32

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-1-21-32>

ный туберкулез сопровождается ростом популяции моноцитов с повышением на них экспрессии HLA-DR, гранулоциты характеризуются усилением экспрессии молекул адгезии 11b⁺ и 11c⁺, число Т-лимфоцитов снижается. При фиброзно-кавернозном туберкулезе наблюдается лейкоцитоз, моноцитоз, гранулоцитоз. Основными функциональными особенностями моноцитов при данной форме туберкулезного воспалительного процесса становится значительное число клеток, экспрессирующих на своей поверхности молекулы адгезии 11b⁺ и 11c⁺, функционально-метаболическая активность гранулоцитов, а также популяция клеток, экспрессирующих CD11b⁺ увеличивается, отмечается рост числа В-клеток.

Ключевые слова: моноциты, гранулоциты, фагоцитоз, молекулы адгезии, супероксид-анион, HLA-DR, туберкулез легких

FUNCTIONAL AND METABOLIC FEATURES OF BLOOD PHAGOCYTES AT DIFFERENT FORMS OF TUBERCULAR INFLAMMATORY PROCESS OF LUNGS

Berdyugina O.V., Yershova A.V.

Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. A leading role of phagocytes in prevention of *M. tuberculosis* infection is well established. Various clinical variants of tubercular inflammatory process necessitate further studies of functional and metabolic features of blood phagocytes in the patients with different forms of lung tuberculosis, being the main goal of this study. We have observed a total of 124 persons including 25 healthy subjects, and 99 patients with tuberculosis who manifested with different types of tubercular inflammatory process, i.e., 31 patients had a limited specific process (tuberculoma); in 44 patients, an infiltrative lung tuberculosis was diagnosed, and 24 patients had fibro-cavernous tuberculosis of lungs. We studied activation markers of neutrophils and monocytes (phagotest, burst-test, CD11b⁺, CD11c⁺, HLA-DR-Ag), as well as main indicators of cellular immunity (CD45⁺CD3⁺, CD45⁺CD19⁺, CD45⁺CD3⁺CD16⁺56⁺). Statistical evaluation was carried out in the «Microsoft Office Excel 2007» and «Statistica for Windows v. 6.1» environment. A considerable decrease in proportion of superoxide anion-producing monocytes was found in 10% of the patients with fibro-cavernous tuberculosis as compared to the patients with tuberculoma and infiltrative tuberculosis. Similarly, the fibro-cavernous tuberculosis was characterized by higher expression of adhesion markers, e.g., CD11b, by 49%, and CD11c, by 73.5%, when compared with the two other groups of patients.

A considerable decrease of absorbing granulocyte function was found in the patients with active forms of tuberculosis, as compared with limited clinical forms (tuberculoma). Fibro-cavernous tuberculosis was associated with increased absolute numbers of granulocyte that produce both superoxide anion, and express surface CD11b⁺ and CD11c⁺. We have revealed a relative decrease in lymphocyte quantities in the patients from tuberculoma which corresponded to increased granulocyte quantities of granulocytes and monocytes in the patients' blood. The conducted study allowed us to make a conclusion that each clinical form of tuberculosis is characterized by a specific immunological pattern.

In the patients with tuberculoma, we have revealed a decrease of phagocytic, functional and metabolic activities of monocytes is noted, along with increased quantities of CD11b⁺ and CD11c⁺ adhesion molecules on granulocytes, increased numbers of T-lymphocytes, and decreased amounts of NK-cells. Infiltrative tuberculosis is characterized by increased contents and higher HLA-DR expression of the monocytes, with enhanced expression of CD11b⁺ and CD11c⁺ adhesion molecules on the granulocytes, and decreased number of T-lymphocytes. In the fibro-cavernous tuberculosis we observed leukocytosis, monocytosis, granulocytosis. The main functional feature of this clinical form is an increased amount of CD 11b⁺ and CD 11c⁺-bearing leukocytes, higher functional and metabolic activity of granulocytes, as well as expansion of CD11b⁺ expressing cell population and increased numbers of B-cells in peripheral blood.

Keywords: monocytes, granulocytes, phagocytosis, adhesion molecules, superoxide-anion, HLA-DR, lung tuberculosis

Введение

Известно, что в организме человека основную роль в борьбе с *Mycobacterium tuberculosis* играют фагоциты [6, 9, 17]. Это обусловлено тем, что при нарушении слияния фагосомы и лизосомы внутри макрофага, вызванного инфицированием, происходит изменение фагоцитарных реакций с трансформацией «процессинга» [11, 12, 18]. Следствием последнего становится отмена презентации антигена другим клеткам иммунной системы [3, 8]. Отсутствие классического иммунного ответа на внедрение патогена позволяет ему длительное время выживать интрацеллюлярно, используя макрофаг в качестве защитника, что и приводит к развитию туберкулеза [7, 20].

Известно, что исход взаимодействия макроорганизма и *M. tuberculosis* может быть различным: от заболевания в острой или хронической форме до выздоровления, и это в значительной степени зависит от иммунологической реактивности пациента [1, 5]. При хроническом процессе в месте массивной гибели пораженных фагоцитов наблюдается формирование гранулемы, как способа, выработанного иммунной системой для ограничения дальнейшей диссеминации патогенна [10]. В том случае, когда ее формирование оказывается недостаточным, может развиваться диссеминированный туберкулез, что значительно ухудшает прогноз заболевания и затрудняет лечение [14, 15]. Сравнительная оценка иммунологических показателей у больных разными формами туберкулезного воспалительного процесса: при наличии сформированного отграниченного специфического процесса — туберкулемы [16], у пациентов с преимущественно экссудативным характером процесса — инфильтративным туберкулезом легких [13], а также у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких [2] позволяет выявить комплекс реакций, характеризующих результат взаимодействия иммунной системы организма и патогена в разных условиях [4, 19].

Целью данной работы стало изучение функционально-метаболических особенностей фагоцитов крови у больных с разными формами туберкулезного воспалительного процесса легких.

Материалы и методы

Работа основана на анализе клинико-лабораторных данных 124 человек, из которых 99 были пациентами ФГБУ «УНИИФ» Министерства здравоохранения РФ (директор — д.м.н. С.Н. Скорняков), 25 — практически здоровыми людьми. Медицинскую помощь больным, принявшим участие в исследовании, оказывали с 2011 по 2013 годы в отделениях лечения боль-

ных туберкулезом легких (заведующая — Г.Е. Залетаева), лечения туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью — МЛУ (заведующая — к.м.н. Е.И. Кильдюшева), туберкулезного легочно-хирургического отделения (заведующие — П.Ф. Гапонюк, с 2013 года — к.м.н. А.В. Неретин). Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 55 лет, отрицательные клинико-лабораторные данные наличия вирусных гепатитов В, С, вируса иммунодефицита человека. Критериями исключения стали: отказ больного от участия в исследовании, для контрольной группы — наличие любых острых или хронических заболеваний. Клинико-рентгенологический статус пациента устанавливался при поступлении его в учреждение и на этапах лечения в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Минздравсоцразвития РФ № 572 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным туберкулезом» от 21.07.2006 г.). Больные туберкулезом имели один из трех вариантов туберкулезного воспалительного процесса. Первая группа была представлена 31 пациентом, больным туберкулезом легких с формированием ограничения специфического процесса — туберкулемы, в том числе вызванной лекарственно устойчивыми изолятами *M. tuberculosis*. Средний возраст обследованных составил $32,4 \pm 1,6$ года, из них 18 мужчин (58%) и 13 (42%) женщины. Сопутствующая патология встречалась у 18 больных (58%). Вторая группа была представлена 44 больным с преимущественно экссудативным характером процесса — инфильтративным туберкулезом легких — средний возраст которых составлял $35,4 \pm 4,6$ года. В этой группе 26 пациентов (59,1%) были мужчины, 18 (40,9%) — женщины. Сопутствующая патология встречалась у 35 больных (79,5%). В третью группу вошли 24 больных ФКТ легких, возбудители заболевания были либо с МЛУ, либо с широкой лекарственной устойчивостью к 3–7 противотуберкулезным препаратам. Их средний возраст составил $33,6 \pm 2,0$ года. В этой группе 17 (70,8%) пациентов были мужчины, 7 (29,2%) — женщины. Четвертая группа была контрольной и состояла из 25 человек. Их средний возраст был 36,0 лет, 60% группы были мужчины, 40% — женщины. Кровь для исследования забиралась у обследуемых при поступлении в стационар до начала лечения однократно. Для оценки маркеров активации нейтрофилов и моноцитов, а также основных показателей клеточного иммунитета использовалась цельная кровь с антикоагулянтом K_3EDTA в концентрации 1,6 мг/мл, для определения фагоцитарной активности клеток — кровь с гепарином лития в концентрации 16 МЕ/мл. Общий анализ крови выполнялся

на гематологическом анализаторе 5 Diff Mythic 22 AL (Cormay, Poland). Поглотительная способность нейтрофилов и моноцитов оценивалась методом проточной цитофлуориметрии на приборе COULTER®Epics®XL (Beckman Coulter, USA) с использованием набора Phagotest (Glycotope Biotechnology, Germany), метаболическая активность — с использованием тест-системы Bursttest (Glycotope Biotechnology, Germany). Хемотаксическую функцию фагоцитов определяли по экспрессии на моноцитах и нейтрофилах маркеров молекул адгезии CD11b⁺ и CD11c⁺, антиген-презентирующую функцию — по экспрессии HLA-DR-Ag. Дополнительно изучали основные субпопуляции лимфоцитов, используя моноклональные антитела фирмы Beckman Coulter (USA). Лизис эритроцитов осуществляли с помощью станции пробоподготовки Coulter® Q-Prep (Beckman Coulter, USA) и реагентов Immunoprep одноименной компании. Контроль качества проводили при помощи калибровочных частиц Flow Check. Для детекции лейкоцитов использовали линейный дифференцировочный маркер CD45⁺. Подсчитывали общее количество Т-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺), В-лимфоцитов (CD45⁺CD19⁺) и NK-клеток (CD45⁺CD3⁺CD16⁺56⁺). Статисти-

ческая обработка данных проведена с использованием программ «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistica for Windows v. 6.1». Проверку гипотезы о нормальном распределении, а также о согласии ее с распределением генеральной совокупности выполняли, используя χ^2 Пирсона. Для оценки полученных результатов были использованы непараметрические методы. Вычислялись: среднее арифметическое значение величины (M), среднее квадратическое отклонение (σ), статистическая медиана (Me), минимальное (Min), максимальное значение (Max). Оценку значимости различий между выборками проводили попарно, применяли критерий U Манна–Уитни. При величине $p < 0,05$ нулевая гипотеза (отсутствие отличий между выборками) отвергалась, и статистические различия между группами считались значимыми.

Результаты

Изучение популяционного состава и функционально-метаболических особенностей моноцитов, предшественников тканевых макрофагов, у больных различными формами туберкулезного воспалительного процесса показало нижеследующее. Абсолютное и относительное количество

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Исследуемые показатели	Единицы измерения	Контрольная группа, n = 25	Больные с туберкулезом легкого, n = 31	Больные инфильтративным туберкулезом легкого, n = 45	Больные ФКТ легкого, n = 24
Моноциты	10 ⁹ /л	0,41 ¹ (0,28-0,54) ² 0,16 ³ 0,75 ⁴ 0,40 ⁵	0,52 (0,36-0,68) 0,26 0,86 0,48	0,54 (0,29-0,80) 0,17 1,18 0,51 *p < 0,05	0,64 (0,24-1,05) 0,14 1,98 0,52 *p < 0,05
	%	6,9 (4,5-9,3) 2,0 11,0 7,0	7,3 (4,5-10,1) 4,0 15,0 7,0	8,5 (5,3-11,73) 3,0 17,0 8,0	8,2 (5,6-10,8) 4,0 14,0 8,0
Фагоцитирующие моноциты (Phago test)	10 ⁹ /л	0,33 (0,20-0,45) 0,17 0,69 0,29	0,28 (0,17-0,39) 0,11 0,65 0,26 *p < 0,05	0,31 (0,13-0,50) 0,07 1,04 0,28	0,33 (0,18-0,48) 0,14 0,65 0,30
	%	73,9 (66,5-81,3) 58,7 90,2 75,3	57,0 (37,8-76,1) 22,0 99,0 57,9 *p < 0,05	51,8 (37,9-66,1) 23,5 78,8 52,2 *p < 0,05	50,2 (33,1-67,3) 19,6 76,2 53,2 *p < 0,05

Таблица 1 (окончание)

Исследуемые показатели	Единицы измерения	Контрольная группа, n = 25	Больные с туберкулезом легкого, n = 31	Больные инфильтративным туберкулезом легкого, n = 45	Больные ФКТ легкого, n = 24
Моноциты, продуцирующие супероксид-анион O ₂ ⁻ (Burst test)	10 ⁹ /л	0,35 (0,22-0,48) 0,20 0,71 0,32	0,28 (0,16-0,40) 0,06 0,45 0,31 *p < 0,05	0,32 (0,13-0,51) 0,12 0,98 0,28	0,31 (0,12-0,51) 0,07 1,00 0,26
	%	76,0 (65,5-86,5) 55,2 91,7 79,0	58,6 (34,5-82,7) 12,0 94,0 65,7 *p < 0,05	57,4 (42,1-72,7) 22,1 86,6 59,0 *p < 0,05	52,7 (35,5-70,0) 24,3 86,8 53,4 *p < 0,05
CD14 ⁺ CD11b ⁺	10 ⁹ /л	0,38 (0,26-0,50) 0,21 0,65 0,35	0,49 (0,32-0,63) 0,32 0,79 0,43	0,50 (0,23-0,77) 0,17 1,13 0,46	0,73 (0,21-1,24) 0,30 1,97 0,58 *p < 0,05
	%	92,8 (84,9-100,0) 79,7 99,9 97,5	96,8 (94,9-98,7) 93,9 99,0 97,1	94,2 (84,2-100,0) 64,4 99,9 98,5	94,4 (87,6-100,0) 79,9 99,8 97,9
CD14 ⁺ CD11c ⁺	10 ⁹ /л	0,31 (0,18-0,43) 0,12 0,57 0,30	0,34 (0,21-0,47) 0,22 0,56 0,30	0,39 (0,18-0,61) 0,14 0,99 0,32	0,59 (0,10-1,09) 0,20 1,94 0,36 *p < 0,05
	%	72,8 (55,6-90,0) 46,1 96,7 70,4	69,1 (53,0-85,1) 47,0 91,2 67,4	74,8 (57,3-92,3) 42,1 99,5 73,0	77,9 (60,9-94,9) 51,4 97,9 78,5
CD14 ⁺ HLA-DR ⁺	10 ⁹ /л	0,089 (0,033-0,145) 0,002 0,190 0,089	0,082 (0,004-0,161) 0,007 0,221 0,047 *p < 0,05	0,135 (0,021-0,248) 0,009 0,420 0,098 *p < 0,05	0,090 (0,00-0,188) 0,017 0,322 0,044 ***p < 0,05
	%	23,3 (8,1-38,4) 0,4 52,0 24,1	16,7 (0,5-32,9) 1,3 46,7 12,0	20,2 (9,5-30,9) 1,7 42,7 18,6	11,5 (3,0-20,0) 3,6 31,7 8,5 *p < 0,05 ***p < 0,05

Примечание. 1 – M, 2 – M±σ, 3 – Min, 4 – Max, 5 – Me, *p – в сравнении с контрольной группой, **p – в сравнении с группой больных инфильтративным туберкулезом.

изучаемых клеток было увеличено у больных с туберкулемами в сравнении с практически здоровыми людьми незначительно, в других случаях более значимо, в частности: при инфильтративном туберкулезе — на 31,7% ($p < 0,05$), при ФКТ — на 56,1% ($p < 0,05$) — таблица 1.

Между группами обследованных больных достоверных различий выявлено не было, однако при ФКТ общее число моноцитов было заметно выше, чем при других формах туберкулеза: на 23,1% и 18,0% в сравнении с числом этих клеток у больных с туберкулемами и инфильтративным туберкулезом соответственно.

Абсолютное число моноцитов, проявляющих фагоцитарную активность, по результатам нашего исследования, у больных инфильтративным и ФКТ легких не имело значимых отличий от показателей здоровых лиц. У пациентов с туберкулемами популяция этих клеток была снижена на 15,2% ($p < 0,05$). Вместе с тем относительное количество фагоцитирующих моноцитов было снижено у всех больных: при туберкулемах — на 22,9% ($p < 0,05$), при инфильтративном туберкулезе — на 29,9%, при ФКТ — на 32,1% относительно того же показателя в группе сравнения. Во всех случаях это снижение носило достоверный характер. Различие в количестве этих клеток между группами больных было менее существенным: в сравнении с ограниченными формами туберкулеза (туберкулема) при инфильтративном туберкулезе и ФКТ показатель поглотительной способности моноцитов был снижен на 9,1% и 11,9% соответственно.

Метаболическая активность моноцитов имела следующие особенности. Абсолютное количество клеток, продуцирующих супероксид-анион, не имело значимых отличий от значений в контрольной группе у больных инфильтративным и ФКТ легких, вместе с тем у пациентов с туберкулемами популяция этих клеток была снижена на 20,0% ($p < 0,05$). Относительное число этих клеток изменялось синхронно показателям поглотительной активности, а именно — достоверно снижалось во всех исследуемых группах в сравнении с контролем: при туберкулемах это понижение составило 22,9% ($p < 0,05$), при инфильтративном туберкулезе — 24,5% ($p < 0,05$), при ФКТ — 30,7% ($p < 0,05$).

Изучение экспрессии комплементсвязывающего интегрин CD11b на моноцитах показало, что количество несущих клеток было увеличено в сравнении с контролем и в абсолютном и в относительном выражении во всех исследуемых группах пациентов, однако достоверных величин данное различие достигало только в группе больных с ФКТ. Число CD11b-экспрессирующих

моноцитов у пациентов этой группы было в 1,9 раза выше, чем в контрольной группе.

Что касается экспрессии другой молекулы адгезии — интегрин αX (CD11c), то и в этом случае мы наблюдали сходную картину: у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с формированием ограниченного специфического процесса — туберкулемы — число моноцитов, экспрессирующих интегрин αX , отличалось от контрольной группы незначительно, при инфильтративном туберкулезе — немного повышалось, а у пациентов с ФКТ абсолютное количество этих клеток было в 1,9 раза выше, чем в группе практически здоровых людей (различие было статистически достоверным). Существенных различий между пациентами с такими формами туберкулезного воспалительного процесса, как туберкулема и инфильтративный туберкулез, в экспрессии молекул адгезии на моноцитах обнаружено не было. Группа больных ФКТ отличалась от двух других групп больных с туберкулезным воспалительным процессом повышенной экспрессией обоих маркеров адгезии: CD11b — в среднем на 49,0%, CD11c — на 73,5%.

Антигенпрезентирующая функция моноцитов (по данным экспрессии HLA-DR-антигена) у больных с туберкулемами и ФКТ была снижена в сравнении с контрольной группой, соответственно, на 28,3% и 25,3% ($p < 0,05$). Экссудативное воспаление, наблюдавшееся при инфильтративном туберкулезе, сопровождалось значительным увеличением количества моноцитов, экспрессирующих HLA-DR-антиген. Популяция этих клеток в крови была увеличена в 1,5 раза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Изучение популяции гранулоцитов позволило выявить следующие особенности для больных с разными формами туберкулезного воспалительного процесса (табл. 2).

Общее количество исследуемых клеток было несколько повышено у больных с туберкулемами и инфильтративным туберкулезом, при ФКТ повышение числа клеток было более значимым и достоверным: их количество в 1,6 раза превышало значения контрольной группы. Между группами значимых отличий отмечено не было, однако наблюдалась тенденция к гранулоцитозу у пациентов с ФКТ в сравнении с больными, имеющими туберкулемы (в среднем на 35,0%).

Абсолютное количество фагоцитирующих гранулоцитов не имело значимых отличий от данных контрольной группы при всех изученных формах туберкулеза легких, однако относительное число этих клеток было снижено у больных с туберкулемами — на 8,5%. При инфильтративном и ФКТ снижение этого показателя было более значимым и составляло 16,8% и 15,9%, соответственно, от-

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГРАНУЛОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ЛЕГКИХ

Исследуемые показатели	Единицы измерения	Контрольная группа, n = 25	Больные с туберкулемами легкого, n = 31	Больные инфильтративным туберкулезом легкого, n = 45	Больные ФКТ легкого, n = 24
Гранулоциты	10 ⁹ /л	3,49 ¹ (2,14-4,83) ² 1,91 ³ 6,21 ⁴ 3,39 ⁵	4,12 (2,83-5,40) 1,76 6,94 4,25	4,28 (2,22-6,35) 0,66 10,07 3,76	5,56 (2,81-8,31) 2,51 14,09 4,84 *p < 0,05
	%	58,8 (48,3-69,3) 41,0 80,0 60,8	59,4 (50,5-68,3) 40,0 75,0 60,0	62,1 (51,6-72,6) 29,0 79,0 62,5	66,4 (56,6-76,2) 44,0 87,0 67,0
Фагоцитирующие гранулоциты (Phago test)	10 ⁹ /л	3,41 (1,81-5,01) 1,53 7,08 2,99	3,51 (2,15-4,87) 0,73 5,86 3,72	3,28 (1,69-4,87) 0,60 6,27 3,05	3,75 (2,07-5,42) 1,53 8,37 3,57
	%	88,9 (82,7-95,0) 72,7 97,6 89,3	81,3 (64,5-98,2) 38,0 99,7 87,6	74,0 (55,2-92,8) 28,8 96,9 80,0 *p < 0,05	74,8 (55,1-94,4) 30,0 95,6 77,9 *p < 0,05
Гранулоциты, продуцирующие супероксид-анион (Burst test)	10 ⁹ /л	3,57 (1,82-5,32) 1,75 8,45 3,14	3,21 (1,44-4,98) 0,67 6,58 3,07	3,74 (1,62-5,86) 0,45 9,88 3,23	5,10 (2,50-7,70) 2,15 12,78 4,25 **p < 0,05
	%	95,0 (88,7-100,0) 72,3 99,6 97,0	79,0 (53,1-100,0) 26,7 99,4 94,8 *p < 0,05	86,3 (65,4-100,0) 23,1 98,9 94,9 *p < 0,05	91,6 (78,9-100,0) 35,9 98,5 94,8 **p < 0,05
CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11b ⁺	10 ⁹ /л	3,18 (1,60-4,76) 1,61 6,20 2,91	4,52 (3,29-5,74) 2,33 5,81 4,70	4,46 (2,29-6,62) 1,82 10,04 4,61	5,58 (2,56-8,59) 2,48 13,65 5,48 *p < 0,05
	%	95,4 (87,6-100,0) 71,0 99,9 98,7	93,0 (80,7-100,0) 68,8 99,7 99,4	92,0 (80,7-100,0) 67,0 99,9 98,5	98,2 (96,1-100,0) 93,2 99,8 99,4 ***p < 0,05

Исследуемые показатели	Единицы измерения	Контрольная группа, n = 25	Больные с туберкулемами легкого, n = 31	Больные инфильтративным туберкулезом легкого, n = 45	Больные ФКТ легкого, n = 24
CD14 ⁺ CD13 ^{low} CD11c ⁺	10 ³ /л	0,67 (0,01-1,32) 0,05 2,09 0,36	1,08 (0,00-2,25) 0,01 3,23 0,43	1,09 (0,00-2,19) 0,03 3,64 0,61	1,85 (0,33-3,37) 0,36 5,17 1,40 *p < 0,05
	%	17,1 (6,0-28,2) 2,4 37,6 14,5	22,1 (0,6-43,5) 0,1 58,6 11,5	20,5 (4,8-36,2) 2,3 49,0 11,6	32,5 (12,4-52,6) 7,5 69,1 29,5 *p < 0,05 **p < 0,05 ***p < 0,05
CD14 ⁺ CD13 ^{low} HLA-DR ^{low}	10 ³ /л	0,004 (0,000-0,016) 0,000 0,046 0,000	0,003 (0,000-0,007) 0,000 0,009 0,004	0,007 (0,000-0,015) 0,000 0,030 0,004	0,007 (0,000-0,018) 0,000 0,033 0,004
	%	0,14 (0,00-0,48) 0,00 1,30 0,00	0,08 (0,00-0,15) 0,00 0,20 0,10 *p < 0,05	0,13 (0,00-0,26) 0,00 0,40 0,10	0,14 (0,00-0,33) 0,00 0,50 0,10

Примечание. 1-M, 2-M±σ, 3-Min, 4-Max, 5-Me, *p – в сравнении с контрольной группой, **p – в сравнении с группой больных с туберкулемами, ***p – в сравнении с группой больных инфильтративным туберкулезом.

носителем данных здоровых людей; в этих двух группах отличие от контроля было достоверным.

Функционально-метаболическая активность гранулоцитов, оцениваемая по способности к окислительному взрыву, у больных туберкулезом легких, с формированием ограничения специфического процесса – туберкулемы, а также у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, была сходной с данным у здоровых лиц, тогда как у больных ФКТ легких она была повышена на 42,9% (p < 0,05). При этом доля гранулоцитов, продуцирующих активные формы кислорода, от общего числа этих клеток была снижена в группе больных с туберкулемами и инфильтративным туберкулезом легких на 16,8% и 9,2%, соответственно, по сравнению с группой здоровых людей. Данные эти носили статистически достоверный характер. При ФКТ снижение количества этих клеток было незначительным (всего на 3,6%) и статистически недостоверным, вместе с тем тенденция к снижению также отмечалась. В частности, у пациентов с ФКТ значительно чаще встречались значения ниже нормы (85-90%), чем в контрольной группе. Наименьшая величина отмеченная у больного с ФКТ была

35,9% клеток, тогда как в контрольной группе – 72,3%. Существенные отличия выявлены также между группами: установлено, что при ФКТ количество метаболически-активных гранулоцитов достоверно превышало этот показатель у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких (туберкулемы) – на 58,9% в абсолютных значениях и на 15,9% – в относительных.

Абсолютное количество гранулоцитов, экспрессирующих CD11b⁺ у всех изученных больных было выше, чем в группе здоровых людей: при туберкулемах и инфильтративном туберкулезе на 42,1% и 40,3%, соответственно, в сравнении с контролем, а при ФКТ достигало статистически значимых величин в сравнении с группой здоровых лиц и составляло 75,5%. В последней группе количество CD11b⁺гранулоцитов превышало значения больных с туберкулемами и инфильтративным туберкулезом на 23,5% и 25,1% соответственно. Необходимо отметить, что большая часть гранулоцитов экспрессирует молекулу CD11b, которая является рецептором для фрагмента iC3b третьего компонента комплемента. Вместе с тем при инфильтративном туберкулезе доля таких клеток была минимальной (в сред-

нем 92%), при ФКТ – максимальной (в среднем 98,2%). Различие между этими двумя группами составило 6,7% и было статистически достоверным.

Изучение экспрессии молекулы CD11c на гранулоцитах показало сходную с интегрином α M (CD11b) закономерность. Туберкулемы и инфильтративный туберкулез сопровождались увеличением количества гранулоцитов, экспрессирующих белок CD11c на своей поверхности, в данном случае в 1,6 раза в сравнении с контрольной группой. ФКТ характеризовался достоверным повышением CD11c на гранулоцитах в 2,8 раза в сравнении со здоровыми людьми. Значимые различия между группами также были выявлены. У больных с ФКТ количество гранулоцитов, экспрессирующих CD11c, было на 71,3% выше, чем у пациентов с инфильтративным туберкулезом и туберкулемами ($p < 0,05$).

Экспрессия HLA-DR-Ag⁺ на гранулоцитах была крайне неравномерной. В контрольной группе разброс количества этих клеток составил от 0 до $0,046 \times 10^9$ /клеток на литр, у подавляющего числа обследованных активированных клеток обнаружено не было. Среднее их количество

увеличивалось при инфильтративном туберкулезе и ФКТ в сравнении с контрольной группой (на 75%) и группой больных туберкулемами (в 1,3 раза), однако различия не были статистически достоверными. Доля гранулоцитов, экспрессирующих HLA-DR-Ag, от общего числа гранулоцитов была снижена при туберкулемах относительно всех остальных изученных групп на 42,9%.

Дополнительно, для оценки клеточного звена иммунной системы, изучили соотношение основных субпопуляций лимфоцитов (табл. 3). Было установлено, что абсолютное число лимфоцитов варьировало во всех изученных группах в пределах статистической достоверности, тогда как относительное их число снижалось во всех трех группах больных туберкулезом: при туберкулемах незначительно, при инфильтративном туберкулезе на 14,6%, и при ФКТ это снижение уже было достоверным и достигло 25,9% в сравнении с контрольной группой. При ФКТ различие было достоверным не только в сравнении с группой здоровых людей, но и с больными туберкулемами – оно составило 23,3%. Несмотря на отсутствие выявленных достоверных отличий, обращает на себя внимание фактическое раз-

ТАБЛИЦА 3. ОСНОВНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Исследованные показатели	Единицы измерения	Контрольная группа, n = 25	Больные с туберкулемами легкого, n = 31	Больные инфильтративным туберкулезом легкого, n = 45	Больные ФКТ легкого, n = 24
Лимфоциты	10^9 /л	2,06 ¹ (1,57-2,54) ² 1,38 ³ 3,09 ⁴ 1,92 ⁵	2,26 (1,48-3,04) 0,97 3,69 2,22	1,88 (1,21-2,54) 0,80 3,45 1,73	2,02 (1,31-2,73) 0,69 3,85 1,84
	%	34,3 (25,2-43,5) 18,0 50,0 32,8	33,1 (24,3-41,9) 16,0 56,0 32,0	29,3 (19,6-39,1) 14,0 58,0 30,0	25,4 (16,3-34,5) 8,0 46,0 24,0 * $p < 0,05$ ** $p < 0,05$
Т-лимфоциты, CD45 ⁺ CD3 ⁺	10^9 /л	1,58 (1,19-1,96) 1,07 2,63 1,60	1,71 (1,02-2,40) 0,75 2,92 1,63	1,33 (0,89-1,77) 0,39 2,21 1,35 * $p < 0,05$ ** $p < 0,05$	1,45 (0,90-2,01) 0,51 2,58 1,42
	%	76,2 (69,2-83,2) 65,2 85,7 75,6	78,4 (70,5-86,2) 58,7 88,4 78,5	71,8 (59,9-83,6) 31,7 89,7 72,9 ** $p < 0,05$	70,9 (61,7-80,1) 54,2 83,8 73,4 ** $p < 0,05$

Исследованные показатели	Единицы измерения	Контрольная группа, n = 25	Больные с туберкулемами легкого, n = 31	Больные инфильтративным туберкулезом легкого, n = 45	Больные ФКТ легкого, n = 24
В-лимфоциты, CD45 ⁺ CD19 ⁺	10 ⁹ /л	0,24 (0,13-0,35) 0,10 0,52 0,23	0,25 (0,10-0,40) 0,06 0,64 0,24	0,24 (0,08-0,39) 0,03 0,59 0,19	0,35 (0,11-0,60) 0,11 0,96 0,28 *p < 0,05 ***p < 0,05
	%	11,4 (7,7-15,1) 4,2 19,8 10,6	12,1 (5,4-18,7) 2,5 33,2 11,5	12,4 (53-19,5) 2,9 29,1 10,9	17,1 (9,0-25,3) 3,5 34,6 15,9 *p < 0,05
NK-клетки, CD45 ⁺ CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺	10 ⁹ /л	0,261 (0,124-0,397) 0,067 0,503 0,241	0,207 (0,087-0,328) 0,008 0,464 0,169 *p < 0,05	0,245 (0,092-0,398) 0,057 0,578 0,216	0,249 (0,080-0,419) 0,054 0,650 0,201
	%	12,4 (6,8-18,0) 3,8 25,2 12,9	9,1 (5,0-13,2) 0,7 17,6 8,4 *p < 0,05	12,9 (6,7-19,1) 4,2 27,0 10,7	12,9 (4,1-21,6) 2,3 29,6 9,1

Примечание. 1 – M, 2 – M±σ, 3 – Min, 4 – Max, 5 – Me, *p – в сравнении с контрольной группой, **p – в сравнении с группой больных с туберкулемами, ***p – в сравнении с группой больных инфильтративным туберкулезом.

личие, обнаруженное в количестве лимфоцитов при продуктивных (туберкулемы) и экссудативных (инфильтративный) формах воспалительного процесса – при инфильтративном туберкулезе лимфоцитов было на 16,8% меньше, чем при туберкулемах.

Анализ субпопуляций лимфоцитов показал разнонаправленные сдвиги при различных формах туберкулезного процесса. Общее количество Т-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺) незначительно возрастает при туберкулемах и в абсолютном, и в относительном выражении (на 8,2 и 2,9% соответственно в сравнении с контролем). При инфильтративном и ФКТ количество этих клеток, напротив, несколько снижается в сравнении с группой здоровых лиц (на 15,8% и 8,2% в абсолютных и на 5,8 и 7,0% в относительных значениях). При инфильтративном и ФКТ относительное количество Т-лимфоцитов было снижено в сравнении с больными туберкулемами, соответственно, на 8,4% и 9,6% (p < 0,05).

Количество В-лимфоцитов (CD45⁺CD19⁺) при туберкулемах и инфильтративном туберкулезе существенно не изменялось. При ФКТ их

количество достоверно увеличивалось в 1,5 раза в сравнении как с контролем, так и с двумя группами больных: с туберкулемами и инфильтративным туберкулезом легких.

Количество NK-клеток (CD45⁺CD3⁺CD16⁺56⁺) снижалось при туберкулемах более чем на 20%. У пациентов с инфильтративным и ФКТ этот показатель не отличался от контроля и был выше, чем при туберкулемах, соответственно, на 15,5 и 16,9%.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования позволили установить, что несмотря на столь значительное снижение доли моноцитов, проявляющих функционально-метаболическую активность при разных формах туберкулезного воспалительного процесса, их абсолютное количество у больных инфильтративным и ФКТ легких оставалось практически таким же, как и у здоровых лиц. Нами это связывалось с компенсаторной реакцией – повышением общего числа моноцитов крови – ответом организма на массивное поражение клеток патогеном.

У больных с туберкулемами снижение числа этих клеток, по-видимому, можно объяснить вовлечением их в процесс поддержания отграниченного патологического процесса. Стоит отметить также, что при ФКТ наблюдалось наиболее выраженное снижение доли моноцитов, способных к генерации супероксид-аниона, которое составляло 10,1% в сравнении с пациентами, имеющими туберкулемы, а также инфильтративный туберкулез. Исследование экспрессии на моноцитах молекул адгезии – CD11b и CD11c, определяющих хемотаксис и играющих важную роль в воспалительной реакции, показало, что существенных различий между пациентами с такими формами туберкулезного воспалительного процесса, как туберкулема и инфильтративный туберкулез, обнаружено не было. Группа больных ФКТ отличалась от двух других групп больных с туберкулезным воспалительным процессом повышенной экспрессией обоих маркеров адгезии: CD11b – в среднем на 49,0%, CD11c – на 73,5%. По всей видимости, причиной такого повышения маркеров адгезии является выраженная воспалительная реакция, вызванная наличием *M. tuberculosis*, опосредованная рекрутингом моноцитов с участием цитокинов и активацией хемотаксиса. Наблюдаемое снижение антигенпрезентирующей функции моноцитов (по данным экспрессии HLA-DR-антигена) у больных с туберкулемами и ФКТ может быть обусловлено в первом случае ослаблением воспалительной реакции в результате отграничения патологического процесса при инкапсулировании туберкулемы, во втором случае – «истощением резерва» моноцитов в результате хронического течения воспалительного процесса.

Изучение полученных данных позволило установить факт большего угнетения поглотительной функции гранулоцитов у больных с активными формами туберкулеза, в сравнении с ограниченными (туберкулемы) вариантами патологического процесса. Отмечено снижение относительной поглотительной и метаболической функции фагоцитов, наблюдавшееся у больных инфильтративным туберкулезом и у пациентов с туберкулемами, компенсировавшееся приростом их общего количества. У лиц с ФКТ выявлялось повышенное абсолютное число гранулоцитов, вырабатывающих супероксид-анион, что расценивается нами, с одной стороны, как стремление организма компенсировать функциональную неполноценность фагоцитарного звена путем увеличения абсолютного числа клеток для борьбы с патогеном, с другой – не исключено, что это сопровождалось активной воспалительной реакцией, сопровождающей массивное распростране-

ние инфекции. Миграция гранулоцитов в очаг воспаления осуществляется под действием медиаторов. На гранулоцитах, также как и на моноцитах, мы оценивали экспрессию молекул адгезии. Абсолютное количество гранулоцитов, экспрессирующих CD11b⁺ и CD11c⁺ у всех изученных больных было выше, чем в группе здоровых людей, достигая наибольших значений у больных с ФКТ. Причиной выявленных изменений является триггерное участие CD11c в респираторном взрыве гранулоцитов.

Помимо фагоцитов, в патологический процесс при инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, вовлекаются и лимфоциты. Нами были исследованы основные их субпопуляции. Было выяснено, что снижение количества лимфоцитов у больных с туберкулемами носило относительный характер и соответствовало росту количества гранулоцитов и моноцитов в периферической крови пациентов.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что каждая форма туберкулезного воспалительного процесса, наблюдаемая нами в группах больных с туберкулемами, инфильтративным и ФКТ легких характеризовалась определенной индивидуальной «картиной» иммунологических изменений, характеризующих патологический процесс. У больных с туберкулемами отмечалось угнетение фагоцитарной активности моноцитов, вместе с тем выявлялось снижение функционально-метаболической активности данных клеток, оцениваемое по продукции супероксид-аниона и экспрессии маркера HLA-DR. На гранулоцитах увеличивалось количество молекул адгезии 11b и 11c. Отмечалось повышение числа Т-лимфоцитов, снижение числа НК-клеток. Инфильтративный туберкулез характеризовался увеличением популяции моноцитов с повышением на них экспрессии HLA-DR. На гранулоцитах увеличивалось количество молекул адгезии 11b и 11c, число Т-лимфоцитов снижалось. При ФКТ мы наблюдали лейкоцитоз, увеличение количества моноцитов и гранулоцитов. Основными функциональными особенностями моноцитов при данной форме туберкулезного воспалительного процесса стало значительное число клеток, экспрессирующих на своей поверхности молекулы адгезии 11b и 11c. Гранулоциты характеризовались увеличением функционально-метаболической активности клеток, оцениваемой по продукции ими супероксид-аниона, а также ростом популяции клеток, экспрессирующих CD11b⁺. При фиброзно-кавернозном туберкулезе увеличивалось количество В-клеток.

Список литературы / References

1. Мордык А.В., Батищева Т.Л., Брюханова Н.С., Пузырева Л.В. Влияние иммунологических нарушений на исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у социально сохраненных пациентов // Инфекция и иммунитет, 2014. Т. 4, №4. С. 353-358. [Mordyk A.V., Batishcheva T.L., Bryukhanova N.S., Puzyreva L.V. Influence of immunological disorders on an outcome for the first time diagnosed infiltrative tuberculosis in socially safe patients. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, Vol. 4, no. 4, pp. 353-358. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-353-358 (In Russ.)]
2. Ameglio F., Casarini M., Capoluongo E., Mattia P., Puglisi G., Giosuè S. Post-treatment changes of six cytokines in active pulmonary tuberculosis: differences between patients with stable or increased fibrosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2005, Vol. 9, no. 1, pp. 98-104.
3. Ariga H., Harada N. Evolution of IGRA researches. *Kekkaku*, 2008, Vol. 83, no. 9, pp. 641-652.
4. Bell L.C.K., Breen R., Miller R.F., Noursadeghi M., Lipman M. Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis. *International J. of Infectious Diseases*, 2015, Vol. 32, pp. 39-45.
5. Dorhoi A., Kaufmann S.H. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis. *Semin. Immunopathol.*, 2015, Vol. 5, pp. 1-14.
6. Duque C., Arroyo L., Ortega H., Montufar F., Ortiz B., Rojas M., Barrera L.F. Different responses of human mononuclear phagocyte populations to *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Tuberculosis*, 2014, Vol. 94, Issue 2, pp. 111-122.
7. Ferraz J.C., Melo F.B.S., Albuquerque M.F.P.M., Montenegro S.M.L., Abath F.G.C. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2006, Vol. 39, no. 11, pp. 1387-1397.
8. Flannagan R.S., Cosío G., Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nature Reviews Microbiology*, 2009, no. 7, pp. 355-366.
9. Hunter R.L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 2011, Vol. 91, no. 6, pp. 497-509.
10. Miranda M.S., Breiman A., Allain S., Deknuydt F., Altare F. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, Vol. 2012, pp. 1-14.
11. Ramachandra L., Smialek J. L., Shank S. S., Convery M., Boom W. H., Harding C. V. Phagosomal processing of *Mycobacterium tuberculosis* antigen 85b is modulated independently of mycobacterial viability and phagosome maturation. *Infection and Immunity*, 2005, Vol. 73, no. 2, pp. 1097-1105.
12. Sakamoto K. The Pathology of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Veterinary Pathology*, 2012, Vol. 49, no. 3, pp. 423-439.
13. Sakharova I.I., Ariél B.M., Skvortsova I.A., Knoring B.E., Vishnevski B.I., Aleshina G.M., Kokriakov V.N. Immunological parameters and mycobacterial biological properties in infiltrative pulmonary tuberculosis. *Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.*, 2005, no. 11, pp. 14-18.
14. Sharma S.K., Mohan A., Sharma A. Challenges in the diagnosis and treatment of miliary tuberculosis. *Indian J. Med. Res.*, 2012, Vol. 135, no. 5, pp. 703-730.
15. Tuberculosis / M. Monir Madkour, ed. Germany: Springer Science & Business Media, 2004. 930 p.
16. Ulrichs T., Kosmiadi G.A., Jörg S., Pradl L., Titukhina M., Mishenko V., Gushina N., Kaufmann S.H.E. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma. *J. Infect. Dis.*, 2005, Vol. 192, no. 1, pp. 89-97.
17. Van Crevel R., Ottenhoff T.H.M., Van der Meer J.W.M. Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, Vol. 15, no. 2, pp. 294-309.
18. Vergne I., Chua J., Singh S.B., Deretic V. Cell biology of *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. *Annu Rev. Cell Dev. Biol.*, 2004, Vol. 20, pp. 367-394.
19. Walzl G., Ronacher K., Hanekom W., Scriba T.J., Zumla A. Immunological biomarkers of tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*, 2011, Vol. 11, pp. 343-354.
20. Wang Q, Liu S., Tang Y., Liu Q., Yao Y. MPT64 Protein from *Mycobacterium tuberculosis* inhibits apoptosis of macrophages through NF- κ B-miRNA21-Bcl-2 pathway. *J. Plos*, 2014, Vol. 9, Issue 7, pp. 1-8.

Авторы:

Бердюгина О.В. — д.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория диагностических и экспериментальных методов исследования, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Ершова А.В. — научный сотрудник, лаборатория диагностических и экспериментальных методов исследования, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Berdyugina O.V., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Diagnostic and Experimental Research, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Yershova A.V., Research Associate, Laboratory of Diagnostic and Experimental Research, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 31.08.2015
Принята к печати 01.12.2015

Received 31.08.2015
Accepted 01.12.2015