

УДК 616.24-002.5:615.015.8]:612.112.3

©Коллектив авторов

## **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

***О.Т. Титаренко, М.Е. Дьякова\*, Д.С. Эсмедляева, М.В. Павлова, А.В. Елькин,  
Н.П. Алексеева, Б.Б. Бондаренко***

ФГУ “Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий”,  
ул. Политехническая, 32, 194064 Санкт-Петербург; тел.: +7-812-297-86-31;  
факс: +7-812-297-16-26; эл. почта: spbniif\_all@mail.ru

Функциональную активность циркулирующих фагоцитирующих клеток (мононуклеаров и нейтрофилов) исследовали у 30 больных с инфильтративным туберкулёзом лёгких – ИТЛ и 30 с фиброзно-кавернозным (ФКТ), сопоставимых по биологическим свойствам МБТ, распространенности процесса и выраженности интоксикации. Установлены различия, определяемые формой туберкулёзного процесса в легких, выражающиеся в увеличении кислород-зависимой активности, значимо большей при ФКТ, и резервного биоцидного потенциала, большего при ИТЛ. Соответствует этому и динамика уровней в сыворотке крови маркеров активности мононуклеаров неоптерина и нейтрофилов – эластазоподобной активности. Подтверждено участие аденозиндезаминазы (АДА) и неоптерина в реализации внутриклеточных кислород-зависимых процессов. Результаты многофакторного анализа совокупности изучавшихся характеристик функции фагоцитов при сопоставляемых формах туберкулеза лёгких отражают различия их участия в патологическом процессе: ведущую роль мононуклеаров при впервые выявленном ИТЛ и нейтрофилов при хронической прогрессирующей форме – ФКТ.

**Ключевые слова:** туберкулёз, лекарственная устойчивость, активность фагоцитов, НСТ-тест, аденозиндезаминаза, неоптерин.

**ВВЕДЕНИЕ.** По мере детализации представлений об эволюции туберкулёзного процесса многие биохимические показатели, используемые для оценки остроты и тяжести специфического воспаления, стали рассматриваться в качестве маркеров состояния различных звеньев его патогенеза, соотношения механизмов повреждения и защиты, состояния клеточного иммунитета [1, 2]. Трудности исследований в данном направлении связаны с необходимостью учёта многочисленных переменных, включающих характеристики как микроорганизма (массивность бактериовыделения, жизнеспособность МБТ, их чувствительность/резистентность к химиопрепаратам), так и больного, определяющие ответы организма на инфекцию и особенности поражения органа [3, 4]. Активация циркулирующих фагоцитирующих клеток относится к первым патогенетическим звеньям воспаления, предшествующим последующему включению других механизмов, ответственных в конечном итоге за клинические особенности и исход процесса. Изменения соотношения различных его составляющих в ходе эволюции воспаления, определяемые в том числе динамикой взаимодействия участвующих в нём клеточных и гуморальных факторов, органов и систем определяют сложность их анализа и интерпретации [5].

В клинической фтизиатрии особенности функционального взаимодействия фагоцитирующих клеток в совокупности их характеристик при различных

---

\* - адресат для переписки

формах лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза легких до настоящего времени не изучались, что и определило цель настоящего исследования.

**МЕТОДИКА.** Обследовано 60 больных с бактериовыделением: 30 с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом легких (ИТЛ) (16 мужчин и 14 женщин, в возрасте  $29,6 \pm 2,09$  лет) и 30 с фиброзно-кавернозным (ФКТ) в стадии прогрессирования (16 мужчин и 14 женщин, в возрасте  $35,9 \pm 1,63$  лет). Во всех случаях имели место выраженные клинические симптомы интоксикации и рентгенологические признаки активации воспалительного процесса. Продолжительность заболевания у 88% больных превышала 2 года (у 59% от 2 до 5 лет, у 29% свыше 5 лет). Полисегментарные поражения лёгких имели место у 80% больных с ИТЛ и 78% с ФКТ. У всех больных обнаружены мультирезистентные МБТ. Умеренное и обильное бактериовыделение выявлено у 72% пациентов с ИТЛ и у 90% с ФКТ, высокая жизнеспособность МБТ – в 64% случаев при ИТЛ и 73% при ФКТ. Лекарственную устойчивость к противотуберкулёзным препаратам и жизнеспособность оценивали по критериям скорости и массивности роста на среде Левенштейна-Йенсена и Финн-П [6].

Функциональное состояние циркулирующих фагоцитирующих клеток (мононуклеаров и нейтрофилов) оценивали по состоянию их бактерицидной функции, используя показатели окислительного метаболизма по результатам теста с восстановлением нитросинего тетразолия в формазан [7]. Определяли базисные спонтанные показатели – НСТсп. и после индукции кислородного взрыва зимозаном – НСТинд. В качестве характеристики резервного биоцидного потенциала клеток использовали коэффициент стимуляции (КС) - соотношение НСТинд./НСТсп. Одновременно в клетках и сыворотке крови определяли активность аденозиндезаминазы (АДА), 2-дезоксАДА и изоферментов АДА – АДА-1 и АДА-2. В качестве показателя секреторной функции мононуклеаров и маркера их активности исследовали уровень неоптерина сыворотки крови, а для нейтрофилов - их эластазоподобную активность (ЭПА). Кроме того, в сыворотке крови исследовали уровни ингибиторов протеаз –  $\alpha_1$ -протеазного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина (общего, его свободной и связанной формы -  $\alpha_2$ -МГобщ,  $\alpha_2$ -МГсвоб.,  $\alpha_2$ -МГсвяз.).

Активность АДА и 2-дезоксАДА в сыворотке и клетках крови определяли методом Giusti G. [8]. По результатам их одновременного исследования рассчитывали АДА-1 и АДА-2. Для определения неоптерина использовали иммуноферментный набор “MP Biomedicals Germany GmbH” (чувствительность метода выше 1,2 нмоль/л). Активность  $\alpha_1$ -ПИ определяли методом В.Ф. Нартиковой и Т.Е. Пасхиной [9],  $\alpha_2$ -МГ – методом Г.М. Боголюбовой и соавт. [10], ЭПА – методом Visser L. и Blout E.R. [11], уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) - по М.Я. Малаховой [12].

Статистическую обработку данных, представленных в виде средней $\pm$ ошибка средней, проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Оценку достоверности различий величин показателей проводили с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, проверка значимости результатов корреляционного анализа - по критерию Фишера. Для характеристики структуры изучавшегося патологического явления в совокупности описывающих его признаков применялся многофакторный анализ (метод главных компонент).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Больные обеих групп, судя по уровню ВНСММ, были сходны по степени интоксикации: при референтном уровне, составляющем  $10,8 \pm 0,53$  усл.ед., при ИТЛ он достигал  $23,8 \pm 1,52$  усл.ед., при ФКТ –  $24,9 \pm 1,17$  усл.ед. При близких частотах характеристик массивности бактериовыделения, жизнеспособности МБТ и распространенности процесса в лёгких по результатам корреляционного анализа отмечены некоторые различия в их соотношении в зависимости от формы туберкулезного процесса. Так, при высоко значимой связи между массивностью бактериовыделения и жизнеспособностью МБТ в обеих группах (при ИТЛ  $r=0,91$ ;  $p=0,000...$ ;

при ФКТ  $r=0,86$ ;  $p=0,000...$ ) для ИТЛ обнаружена положительная связь между жизнеспособностью МБТ и распространенностью процесса ( $r=0,36$ ;  $p=0,05$ ), а для ФКТ отрицательная связь между ними ( $r=-0,45$ ;  $p=0,029$ ) и массивностью бактериовыделения и распространенностью ( $r=-0,42$ ;  $p=0,044$ ).

Изучаемые фагоцитирующие клетки характеризуются существенным различием базисной бактерицидной активности в зависимости от формы поражения лёгких: при ИТЛ биоцидные свойства (НСТсп.) и мононуклеаров и нейтрофилов соответствовало таковым в референтной группе, тогда как при ФКТ в обоих случаях они были в среднем вдвое выше (табл. 1). Установлена значимая зависимость между базисной и зимозан-индуцированной кислород-зависимой активностью: при ИТЛ для мононуклеаров  $r=0,68$  ( $p=0,0004$ ), для нейтрофилов  $r=0,62$  ( $p=0,0002$ ); при ФКТ  $r=0,67$  ( $p=0,000...$ ) и  $r=0,84$  ( $p=0,000...$ ) соответственно. Однако, судя по величине КС, при ИТЛ выраженность прироста метаболической активности клеток, то есть их резервный биоцидный потенциал для мононуклеаров оказался существенно больше, чем при ФКТ, при котором он не отличался от регистрируемого в референтной группе. Наряду с этим для нейтрофилов их резервный потенциал в анализируемых группах был идентичен. Таким образом, и мононуклеары и нейтрофилы при ИТЛ характеризует сохраненная (на уровне референтной) базисная биоцидная способность и существенное её повышение при ФКТ. Нельзя исключить, что в последнем случае в повышение показателей НСТ теста вносит вклад и свойственный данной категории больных неспецифический бактериальный компонент воспаления [13, 14]. В связи с наиболее выраженной при ФКТ активацией фагоцитов представляются актуальными приводимые в литературе данные об их гибели, наряду с МБТ, что в итоге уменьшает их защитный эффект, обусловленный, в том числе, взаимодействием с лимфоцитами [15].

Таблица 1. Показатели НСТ-теста и активности АДА в фагоцитирующих клетках крови у обследованных больных.

Показатели	Группы обследованных		
	Референтная группа	ИТЛ (n=30)	ФКТ (n=29)
<b>Мононуклеары</b>			
НСТ сп. (ед.опт.пл./10 <sup>6</sup> )	165,3±17,1	176,07±13,08	354,0±23,7•*
НСТ инд. (ед.опт.пл./10 <sup>6</sup> )	309,5±16,8	402,82±22,77•	651,1±56,1•*
КС	2,0±0,3	2,44±0,14•	1,91±0,14*
АДА (Ед/10 <sup>6</sup> кл.)	3,42±0,35	1,98±0,33•	2,4±0,32•
2-дезоксигАДА (Ед/10 <sup>6</sup> кл.)	2,19±0,25	1,34±0,23•	1,66±0,19
АДА-1 Ед / 10 <sup>6</sup> кл.	2,65±0,28	1,48±0,30•	1,91±0,22•*
АДА-2 Ед / 10 <sup>6</sup> кл.	0,77±0,19	0,51±0,16	0,51±0,15
<b>Нейтрофилы</b>			
НСТ сп. (ед.опт.пл./10 <sup>6</sup> )	120,4±12,8	145,64±10,93	312,3±26,7•*
НСТ инд. (ед.опт.пл./10 <sup>6</sup> )	217,0±22,6	296,92±19,81•	584,0±50,2•*
КС	1,8±0,07	2,15±0,12	1,92±0,09
АДА (Ед/10 <sup>6</sup> кл.)	1,77±0,23	0,93±0,14•	1,31±0,22•
2-дезоксигАДА (Ед/10 <sup>6</sup> кл.)	1,41±0,19	0,64±0,09•	1,01±0,17•
АДА-1(Ед/10 <sup>6</sup> кл.)	1,69±0,22	0,78±0,11•	1,17±0,2•
АДА-2 (Ед/10 <sup>6</sup> кл.)	0,14±0,06	0,16±0,05	0,14±0,06

Примечание: • - отличия значимы по сравнению с референтными значениями ( $p<0,05$ ); \* - различие значимо между ИТЛ и ФКТ.

## АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА

Клеткам обоих видов независимо от вариантов поражения лёгких оказалось свойственно значимое по сравнению с референтными показателями уменьшение активности АДА за счёт АДА-1 при нормальной активности АДА-2. Выявленные различия соотношений между внутриклеточной активностью АДА и её изоферментов с показателями НСТсп. и НСТинд. при обсуждаемых формах туберкулёза лёгких (при ИТЛ связь установлена только для мононуклеаров, а при ФКТ - только для нейтрофилов), отражают, на наш взгляд, разное соучастие исследуемых клеток в зависимости от характера воспалительного процесса (табл. 2). При этом подтверждается высказанное нами ранее положение об участии АДА в реализации внутриклеточных кислород-зависимых процессов [16].

Таблица 2. Плеяды корреляций внутриклеточных характеристик фагоцитирующих клеток в зависимости от формы туберкулёза лёгких.

Значимые корреляции	Мононуклеары		Нейтрофилы	
	ИТЛ	ФКТ	ИТЛ	ФКТ
АДА-НСТ сп.	0,42 (p=0,02)	—	—	0,48 (p=0,007)
АДА-НСТ инд.	0,40 (p=0,028)	—	—	0,49 (p=0,006)
АДА-1-НСТ сп.	—	—	—	0,45 (p=0,01)
АДА-1 – НСТ инд.	0,40 (p=0,028)	—	—	0,45 (p=0,01)
АДА-2 – НСТ инд.	0,33 (p=0,07)	—	—	—

Описанные выше изменения внутриклеточной активности АДА у больных обеих групп сочетались с существенным увеличением активности АДА в сыворотке крови: при ИТЛ в среднем на 66,0%, при ФКТ – на 42,0% (табл. 3). Последнее ассоциировано преимущественно с ростом активности АДА-2, на что указывает не только параллельное увеличение средних значений показателей, но и степень связи между ними: при ИТЛ  $r=0,9$  ( $p=0,000...$ ), при ФКТ  $r=0,96$  ( $p=0,000...$ ), тогда как между активностью АДА и АДА-1 теснота связи составила  $r=0,49$  ( $p=0,006$ ) и  $r=0,56$  ( $p=0,003$ ) соответственно. Наряду с этим выявлены различия в числе и характере корреляций для активности АДА и её изоферментов в сыворотке крови: для ИТЛ – АДА с АДА-1 мононуклеаров ( $r=0,4$ ;  $p=0,0026$ ), АДА-2 с АДА, АДА-1 мононуклеаров ( $r=0,41$  и  $0,46$ ;  $p=0,024$  и  $0,01$  соответственно), а при ФКТ только для АДА-2 с НСТсп. мононуклеаров ( $r=0,45$ ;  $p=0,012$ ). Приведенные данные являются косвенным подтверждением значимости участия мононуклеаров в патогенезе туберкулёзного процесса в лёгких, поскольку именно макрофаги рассматриваются в качестве основного источника АДА-2 в сыворотке крови [17, 18].

Подтверждением сказанному является и выявленное повышение содержания в сыворотке крови маркера функциональной активности мононуклеаров – неоптерина (табл. 3). Уровень его превышал референтные значения в среднем на 48,0% при ИТЛ, а при ФКТ на 175% (в обоих случаях  $p=0,05$ ). При этом при ФКТ установлена тесная связь между уровнем неоптерина и значениями НСТсп. и НСТинд. мононуклеаров ( $r=0,51$ ;  $p=0,004$ ), что позволяет присоединиться к мнению о том, что уровень неоптерина в сыворотке крови отражает не только активацию моноцитов и макрофагов, но и интенсивность в них кислородного взрыва [19, 20].

Одновременное исследование в сыворотке крови ЭПА, отражающей дегрануляционную (секреторную) функцию нейтрофилов, выявило её сходное повышение в сопоставляемых группах в сравнении с референтными значениями (табл. 3): при ИТЛ на 11% ( $p=0,02$ ), при ФКТ на 18% ( $p=0,03$ ). В то же время установленная только для ИТЛ прямая тесная связь между уровнем неоптерина и ЭПА сыворотки крови, вероятно, отражает большую при нём, чем при ФКТ сопряженность функционирования исследуемых клеток.



Таблица 3. Средние значения изучавшихся биохимических показателей в сыворотке крови у обследованных больных.

Показатели	Референтная группа	ИТЛ n=30	ФКТ n=29
Неоптерин, нмоль/л	5,95±0,51	8,78±0,60●	16,4±2,17●*
ЭПА, мБ	172,16±5,15	191,36±8,93●	202,76±14,3●
АДА, ед/л	14,2±0,26	23,55±2,42●	20,2±0,95●
2-дезоксигАДА, ед/л	5,6±0,16	7,6±0,66●	6,6±0,36●
АДА-1, ед/л	3,94±0,2	3,8±0,51	3,1±0,29
АДА-2, ед/л	10,6±0,36	19,73±2,39●	17,1±0,72●
$\alpha_1$ -ПИ, нмоль/л	1,6±0,12	1,99±0,14●	2,87±0,11●*
$\alpha_2$ -МГ общ., нмоль/мин	2,55±0,12	1,87±0,11●	2,16±0,11* <sup>(p=0,06)</sup>
$\alpha_2$ -МГ своб., нмоль/мин	1,11±0,08	0,97±0,11●	0,57±0,07●*
$\alpha_2$ -МГ связ., нмоль/мин	1,46±0,09	0,91±0,08●	1,57±0,13
$\alpha_2$ -МГ связ./ $\alpha_2$ -МГ своб.	1,43±0,13	1,67±0,41	4,54±0,76●*
ВНСММ усл. ед.	10,8±0,53	23,76±1,52●	24,9±1,17●

Примечание: ● - отличия значимы по сравнению с референтными значениями ( $p < 0,05$ ); \* - различие значимо между ИТЛ и ФКТ.

Что касается уровня в сыворотке крови  $\alpha_1$ -ПИ - основного ингибитора эластазы, то он оказался повышен в различной степени: при ИТЛ на 24% ( $p=0,04$ ), при ФКТ на 79% ( $p=0,000...$ ). При этом значимых связей его уровней с обсуждаемыми ранее показателями, включая ЭПА, у больных обеих групп установлено не было. Поскольку  $\alpha_1$ -ПИ относят к острофазным белкам, более существенное увеличение его при ФКТ в фазе прогрессирования, видимо, отражает особенности (остроту) свойственные специфическому воспалительному процессу при этой форме поражения лёгких, на что указывают, как отмечено выше, и показатели кислород-зависимой активности циркулирующих фагоцитирующих клеток.

Исходя из функции  $\alpha_1$ -ПИ, нельзя исключить, что рост его активности в крови препятствует увеличению ЭПА, чем и нивелируется степень её роста при ИТЛ и ФКТ, столь различных по клинико-лабораторным характеристикам.

При исследовании другой антипротеазы –  $\alpha_2$ -МГ, считающегося ввиду широкой активности по отношению к различным гидролазам “панингибитором”, также выявлены различия при сопоставляемых формах туберкулеза лёгких. Если у больных ФКТ отмечена лишь тенденция к снижению  $\alpha_2$ -МГ (на 15,0% по сравнению с референтными значениями;  $p=0,06$ ), то при ИТЛ снижение на 27,0%, оказалось статистически значимым ( $p=0,045$ ). При этом при ФКТ этот сдвиг происходил в первую очередь за счёт выраженного уменьшения доли  $\alpha_2$ -МГсвоб. (на 49,0%), а при ИТЛ как за счёт свободной,

## АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА

так и связанной формы (на 13,0% и 38,0%, в обоих случаях  $p < 0,05$ ). Соответственно установлена значимая положительная связь и при ИТЛ и при ФКТ между уровнями общего и связанного  $\alpha_2$ -МГ ( $r = 0,38$  и  $0,76$ ; при  $p = 0,036$  и  $0,000...$  соответственно). В то же время характер связи между уровнями связанного и свободного  $\alpha_2$ -МГ позволяет говорить о различиях процесса конформации  $\alpha_2$ -МГ – перехода из свободной формы  $\alpha_2$ -МГ в связанную: при ИТЛ  $r = +0,38$ ;  $p = 0,042$ ; при ФКТ  $r = -0,44$ ;  $p = 0,02$ . Значимость выявленных различий определяется тем, что формам  $\alpha_2$ -МГ свойственны разные возможности в отношении взаимодействия и транспорта про- и противовоспалительных цитокинов и реализации их локальных и системных эффектов [21, 22]. В частности, считается, что при их оптимальном соотношении, равном 1,0, обеспечивается санация поражённых тканей путём адекватного протеолиза [23]. В нашем исследовании у больных ИТЛ соотношение уровней связанного и свободного  $\alpha_2$ -МГ оказалось идентично референтному и существенно возрастало при ФКТ - в среднем 3,1 раза за счёт снижения  $\alpha_2$ -МГсвоб.

Полученные результаты позволяют говорить о разной степени участия циркулирующих фагоцитов (мононуклеаров и нейтрофилов) в специфическом воспалительном процессе в зависимости от клинической формы туберкулеза легких. При том, что судя по полученным данным, при ФКТ степень вклада нейтрофилов является больше, чем при ИТЛ, в целом ведущая роль в межклеточных отношениях и в характеристике воспалительного процесса при обеих формах заболевания принадлежит мононуклеарам. Последнее подтверждают и результаты многофакторного анализа. Согласно им структуру первых двух факторов (F1 и F2), информационный вклад которых в суммарную характеристику изучаемого явления составляют 35,5% и 26,7% соответственно (табл. 4), определяют показатели функционального состояния мононуклеаров: для F1 - уровень неоптерина и НСТинд. мононуклеаров, для F2 – активность АДА-2 сыворотки крови, источником которой признаны моноциты/макрофаги и уровень которой обратно пропорционален функциональной активности Т-лимфоцитов [24]. Кроме того, с высоким весом в структуру F2 входит и величина соотношения свободного к связанному  $\alpha_2$ -МГ. Это представляется закономерным с учётом того, что обе формы, находясь в комплексе с биологически активными соединениями (цитокинами), обладают различными регуляторными характеристиками, контролирующими воспалительный ответ [23].

Таблица 4. Структура факторов, дифференцирующих больных ИТЛ и ФКТ.

<b>Признаки</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>
<b>АДА-2 крови</b>	<b>0,059</b>	<b>0,793</b>
<b>Неоптерин крови</b>	<b>-0,852</b>	<b>-0,140</b>
<b>Соотношение <math>\alpha_2</math>-МГсвоб / <math>\alpha_2</math>-МГсвяз.</b>	<b>0,250</b>	<b>0,665</b>
<b>НСТ инд. мононуклеаров</b>	<b>-0,843</b>	<b>0,001</b>

Корреляционный анализ индивидуальных значений обоих факторов, включенных в исследование больных, выявил тесную, но противоположную по знаку связь: при ИТЛ  $r = 0,661$  ( $p = 0,0001$ ), при ФКТ  $r = -0,398$  ( $p = 0,04$ ). Этим объективно подтверждается, с одной стороны, взаимозависимость характеристик изучавшихся звеньев патогенеза специфического воспаления в лёгких, с другой их неоднозначность, ассоциированная с клинической формой заболевания.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комплексное изучение функции циркулирующих фагоцитирующих клеток – мононуклеаров и нейтрофилов у больных ИТЛ и ФКТ в фазе прогрессирования, сходных по лекарственной устойчивости и жизнеспособности МБТ, выраженности бактериовыделения, степени

интоксикации и распространённости процесса, выявило их различия в зависимости от формы туберкулёза лёгких. Установлена существенно более высокая кислород-зависимая метаболическая активность обоих видов клеток при ФКТ при сохранённом у больных с обеими формами поражения лёгких их высоком биоцидном резервном потенциале, оценивавшимся по степени прироста индуцированного зимозаном кислородного взрыва. Это нашло подтверждение и в результатах исследования а сыворотке крови маркеров активности мононуклеаров – неоптерина и АДА-2 и нейтрофилов – эластазоподобной активности. Подтверждено и представление об участии АДА фагоцитов в реализации внутриклеточных кислород-зависимых процессов.

Результаты многофакторного статистического анализа совокупностей изучавшихся характеристик функции фагоцитов (внутриклеточных и их продуцентов) свидетельствуют о неоднозначности межклеточных взаимоотношений, ассоциированных с формами туберкулёза лёгких. Установлена ведущая роль мононуклеаров при впервые выявленном процессе – ИТЛ и наряду с ними нейтрофилов при хроническом прогрессирующем туберкулёзе лёгких – ФКТ, при большей сопряжённости функционирования обоих видов клеток при ИТЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Серебряная Б.А. (2006) Пробл. тубер., №8, 53-57.
2. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Кноринг Б.Е., Сахарова И.Я., Аветисян А.О., Ряснянская Т.Б. (2003) Труды Всероссийской н-п. конференции. Санкт-Петербург, с. 137-141.
3. Елькин А.В., Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С., Дьякова М.Е., Алексеева Н.П., Перова Т.Л. (2009) Пробл. тубер., №5, 31-34.
4. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Кноринг Б.Е., Скворцова Л.А., Васильева Г.Ю. (2008) Пробл. тубер., №12, 22-27.
5. Серов В.В. (1999) Общепатологические подходы к познанию болезни, М., Медицина.
6. Вишневский Б.И., Иванова Л.А., Колечко Н.Г. (1991) Пробл. тубер., №4, 51-55.
7. Фрейдлин И.С. (1984) Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека, Ленинград.
8. Giusti G. (1974) in: Methods of enzymatic analysis (H. Bergmeyer, ed.), New York, 2, 1092.
9. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. (1977) в: Современные методы в биохимии (под ред. В.Н. Ореховича), М., с. 188-191.
10. Боголюбова Г.М., Санковский А.А., Щербак И.Г. (1988) Лабор. дело, №11, 13-15.
11. Visser L., Blout E.R. (1972) in: The use of P-Nitrophenyl-N-Tertbutyloxycarbonyl L-Alaninate as substrate for Elastase, New York, 919.
12. Малахова М.Я. (1995) Пособие для врачей, С-Пб, изд.МАПО.
13. Зюзя Ю.Р., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е., Бурцева С.А., Ерохин В.В. (2004) Пробл. тубер., №8, 53-57.
14. Dubaniewicz A., Hoppe A. (2004) Ann. Academ. Med. Bialostocensis, 49, 252-255.
15. Малиев Б.М., Селицкая Р.П., Грачева М.П., Беляев Д.Л., Калинина М.В. (2005) Пробл. тубер., №6, 33-35.
16. Дьякова М.Е., Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С., Елькин А.В., Табанакова И.А., Алексеева Н.П. (2008) Вопр. биол., мед. и фарм. химии, №2, 15-19.
17. Zavialov A., Engstrom A. (2005) Biochem. J., 39, 51-57.
18. Sitkovsky M., Lukashev D., Apasov S. (2004) Annu. Rev.Immun., 22, 657-682.
19. Mohamed K.H., Mobasher A.A.M.T., Yousef A.-R.I., Salah A. (2001) Chest, 119, 776-780.

20. *Murr C., Euith L., Winder B.* (1999) *Anticancer Res.*, **19**(8), 1721-1728.
21. *Lauer D., Muller K., Cott C.* (2001) *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **47**, 4-9.
22. *Кнорринг Г.Ю.* (2005) *Цитокины и воспаление*, **4**(4), 45-49.
23. *Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г.* (2004) *Клин. лабор. диагн.*, №11, 18-21.
24. *Кноринг Б.Е., Титаренко О.Т., Сахарова И.Я., Дьякова М.Е., Логинова Г.П.* (2002) *Пробл. тубер.*, №7, 32-36.

Поступила: 02. 11. 2009.

PECULIARITIES OF THE CIRCULATING PHAGOCYTES FUNCTIONAL ACTIVITY  
IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF DRUG-RESISTANT  
PULMONARY TUBERCULOSIS

*O.T. Titarenko, M.E. Dyakova, D.S. Esmedlyeva, M.V. Pavlova, A.V. Yelkin,  
N.C. Alekseeva, B.B. Bondarenko*

Research Institute of Phthysiopulmonology, ul. Polytechnicheskaya, 32, St. Petersburg, 194064 Russia;  
tel.: +7-812-297-86-31; fax: +7-812-297-16-26; e-mail: spbniif\_all@mail.ru.

Functional activity of circulating phagocytes (macrophages - Ms and neutrophils - Ns) was studied in 30 patients with infiltrative (I) and 30 patients with fibro-cavernous (FC) pulmonary tuberculosis (PT). Difference of the functional activity of both types of cells depending on the PT form was revealed: more significant increase in the oxygen-depending activity in FCPT while bactericide potential estimated with a zymosane induced NST-test was more pronounced in IPT patients. These data correlate with the blood levels of neopterin and elastase, the markers of the M and N activity, respectively. Participation of intracellular ADA in realization of oxygen-depending processes was demonstrated.

Results of the multivariant analysis of the whole complex of the studied phagocyte characteristics, reflect their different roles in their pathological process a prevailing role of Ms in the firstly diagnosed acute tuberculosis process (IPT) and Ns in the chronic progressive process (FCT).

**Key words:** tuberculosis, drug-resistant, phagocyte activity, NST-test, adenosine deaminase, neopterin.