

*Бердюгина О.В.<sup>1</sup>, Скорняков С.Н.<sup>1</sup>, Медвинский И.Д.<sup>1</sup>, Ершова А.В.<sup>1</sup>, Павлов В.А.<sup>1</sup>,  
Сабдаш Е.В.<sup>1</sup>, Бердюгин К.А.<sup>2</sup>*

## **Новый подход к оценке функционально-метаболической активности фагоцитов во фтизиатрической практике**

1 - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория диагностических и экспериментальных методов исследования, г. Екатеринбург, 2-Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

*Berdyugina O.V., Skorniyakov S.N., Medvinsky I.D., Ershova A.V., Pavlov V.A., Sabadash E.V.,  
Berdyugin K.A.*

## **New approach to the assessment of functional and metabolic activity of phagocytes in phthisiolytic practice**

### **Резюме**

Фагоцитоз – универсальный защитный механизм организма человека от патогенов. Новые способы оценки функционально-метаболической активности фагоцитов позволяют изучать реакцию организма на *M. tuberculosis*, что лежит в основе патогенетической терапии. Целью исследования стало изучение возможностей нового способа определения функционально-метаболической активности фагоцитов крови с применением метода проточной цитофлюориметрии. Данное исследование проводилось с участием 25 человек: 15 больных с диагнозом туберкулома легкого и 10 доноров крови. Статистическая обработка проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 и STATISTICA v 6.0. Установлены изменения фагоцитарной активности клеток и основных показателей клеточного звена иммунной системы у пациентов с туберкуломами. Отмечалось значительное снижение числа фагоцитирующих клеток, уменьшение количества основных иммунокомпетентных клеток – NK-, B- и T-клеток, а также их субпопуляций. Снижение было разнонаправленным и зависело от гендерного признака.

**Ключевые слова:** фагоцитоз, проточная цитофлюориметрия, туберкулез

### **Summary**

Phagocytosis – the protective mechanism of the person from pathogens. New ways of an assessment of metabolic activity of phagocytes cells give the chance to study reaction of an organism to *M. tuberculosis*. Studying of a new way of determination of metabolic activity of phagocytes of blood by a method of a flowing cellular fluoerimetriya became a research objective. Research was conducted with participation of 25 people: 15 patients with the diagnosis tuberculoma a lung and 10 donors of blood. Statistical processing is carried out with Microsoft Office Excel 2007 program and STATISTICA use. Changes of phagocytes activity of cages, the main indicators of a cellular link of immune system at patients with tuberculoma are noted. The quantity of phagocytes cells cages decreases. Reduction of quantity of NK-, B- and T-cells and their subpopulations is noted. Decrease multidirectional also depends on a sex of the person.

**Key words:** phagocytosis, flowing cellular fluoerimetriya, tuberculosis

### **Введение**

Фагоцитоз – универсальный защитный механизм организма человека от большого количества патогенов [1, 2]. Процесс поглощения, переваривания и последующего представления антигенов клеткам иммунной системы стадийный и зависит от большого количества факторов вне- и внутриклеточной кооперации [3, 4].

В результате эволюции, патогены получили ряд приспособительных свойств, позволяющих избегать распознавания их макроорганизмом. Например, *M. tuberculosis* ингибирует процесс слияния лизосомы и фагосомы макрофага после ее захвата, что препятствует развитию специфического иммунного ответа [5, 6], в результате этого у больного развивается хроническое системное

воспаление [7]. Новые способы оценки функционально-метаболической активности фагоцитов позволяют изучать реакцию организма на *M. tuberculosis*, что лежит в основе патогенетической терапии туберкулеза [8].

**Целью** нашего исследования стало изучение возможностей нового способа определения поглотительной и функционально-метаболической активности фагоцитов периферической крови с использованием метода проточной цитофлюориметрии в практике лечения больных с туберкуломами.

## Материал и методы

Данное исследование было проведено с участием 25 человек.

В первую группу ретроспективно было включено 15 больных с диагнозом впервые выявленный туберкулез легкого, туберкулома. Все пациенты прошли стандартное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование согласно порядку оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Минздравсоцразвития России №1224н от 29 декабря 2010 года). Они получили лечение в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации города Екатеринбурга в период с 2011 по 2012 год. Среди обследованных было 8 женщин и 7 мужчин. Средний возраст больных составил 31,8 года и находился в диапазоне от 21 до 50 лет. На момент обследования пациенты не имели другой острой патологии, хроническая – находилась в стадии ремиссии. Этиологические агенты были как чувствительными, так и лекарственно устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза.

Вторая группа (контрольная) состояла из 10 доноров крови, практически здоровых людей и была сопоставима с первой группой по возрасту и гендерному распределению.

Кровь для анализа у обследуемых забиралась однократно утром натощак из локтевой вены. Для оценки поглотительной и функционально-метаболической активности фагоцитов использовали антикоагулянт литий-гепарин, для определения субпопуляций лейкоцитов – ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты). Все исследования проводились непосредственно после процедуры взятия крови.

Поглотительную способность нейтрофилов и моноцитов оценивали методом проточной цитофлюориметрии на приборе COULTER®Epics®XL (Beckman Coulter, USA) согласно инструкции, прилагаемых к наборам Phagotest® (производство ORPEGEN Pharma, BD Bioscience) и BurstTestKit – PhagoBurst (Glycotope Biotechnology, GmbH), в состав которых входили FITC-меченные (флуоресцеин изотиоцианат) опсонизированные бактерии (*E. coli*). Измерялось общее количество фагоцитирующих моноцитов и гранулоцитов (поглощение одной или более бактерий одной клеткой), а также количество клеток, подвергшихся «окислительному взрыву».

Субпопуляции лимфоцитов также определялись

методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител Beckman Coulter, USA. Лизис эритроцитов осуществлялся с использованием автоматической станции пробоподготовки Coulter® Q-Prep (Beckman Coulter, USA). Подсчет абсолютного числа клеток проводили с применением флуоресфер Flow-Count (Beckman Coulter, USA). Контроль качества осуществляли с помощью калибровочных частиц Flow-Check (Beckman Coulter, USA). Для исключения аутофлуоресценции образцов использовали изотипический контроль IgG1-FITC/IgG1-PE (Beckman Coulter, USA). Для детекции лейкоцитов применяли линейный дифференцировочный маркер CD45+ (кластер дифференцировки). Подсчитывали общее количество Т-лимфоцитов (CD45+CD3+), число Т-цитотоксических клеток (CD45+CD3+CD8+), Т-хелперов (CD45+CD3+CD4+), Т-NK-клеток (CD45+CD3+CD16+56+), определяли количество В- (CD45+CD19+) и NK-клеток (CD45+CD3-CD16+56+). Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft® Windows® 7 Professional, USA) и программы «STATISTICA» v. 6.0 (StatSoft, USA). Вычисляли основные статистические константы, совокупность данных представляли в виде среднего значения (1), диапазона средней величины и среднеквадратичного отклонения (2) минимального значения выборки (3), максимального значения выборки (4) и медианы (5). Показатели больных сравнивали с данными контрольной группы, дополнительно устанавливали гендерные различия. Ввиду наличия малой выборки в исследовании, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием непараметрических методов (критерий Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова и Вальда – Вольфовица), уровень значимости принимался равным  $p < 0,001$ .

## Результаты и их обсуждение

Известно, что при нарушении слияния фагосомы и лизосомы внутри макрофага, вызванного инфицированием *M. tuberculosis*, происходит изменение фагоцитарных реакций: «процессинг» и представление антигена другим клеткам иммунной системы не осуществляется, «классический» иммунный ответ на внедрение микобактерии не развивается. Это позволяет патогену долгое время находиться в «тени» и размножаться, используя макрофаг в качестве защитника [5].

С нашей точки зрения, макрофаг является ключевой клеткой, участвующей в элиминации *M. tuberculosis* и от него во многом зависит восприимчивость организма к инфекции.

Изучая функционально-метаболические особенности моноцитов (табл. 1), предшественников тканевых макрофагов, у больных с туберкуломами нами было установлено, что количество моноцитов, способных к фагоцитозу у больных было снижено в среднем на 17,7% ( $p < 0,0001$ ). У женщин эти изменения проявлялись значительно и составляли 23,5% (табл. 1). Другим результа-

Таблица 1. Фагоцитарная активность моноцитов обследованных пациентов

Исследованные показатели	Единицы измерения	Контрольная группа n=10	Туберкулома		
			Все пациенты n=15	Мужчины n=7	Женщины n=8
Моноциты (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	0,51 <sup>1</sup>	0,51	0,51	0,51
		(0,28-0,75) <sup>2</sup>	(0,35-0,68)	(0,38-0,65)	(0,31-0,71)
		0,16 <sup>3</sup>	0,26	0,33	0,26
		0,85 <sup>4</sup>	0,83	0,70	0,83
		0,45 <sup>5</sup>	0,48	0,52	0,48
Моноциты (доля от лейкоцитов)	%	6,91	8,53	7,72	9,25
		(4,58-9,24)	(6,03-11,04)	(5,37-10,08)	(6,69-11,80)
		2,00	4,49	4,49	6,18
		10,00	14,50	11,00	14,50
		7,00	8,19	7,59	8,59
				*p<0,0001	
				**p<0,0001	
Фагоцитирующие моноциты (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	0,34	0,28	0,30	0,26
		(0,15-0,54)	(0,14-0,42)	(0,12-0,49)	(0,17-0,35)
		0,09	0,11	0,11	0,16
		0,69	0,65	0,65	0,42
		0,29	0,26	0,26	0,24
		*p<0,0001			
Фагоцитирующие моноциты (доля от моноцитов)	%	65,12	55,63	58,56	53,08
		(51,34-78,90)	(35,68-75,59)	(31,81-85,31)	(40,14-66,01)
		39,30	22,00	22,00	36,20
		81,80	99,00	99,00	70,80
		63,80	55,30	61,50	52,80
		*p<0,0001		*p<0,0001	
Моноциты, продуцирующие супероксиданион (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	0,35	0,23	0,22	0,25
		(0,12-0,57)	(0,09-0,37)	(0,12-0,31)	(0,07-0,42)
		0,09	0,06	0,11	0,06
		0,71	0,44	0,36	0,44
		0,30	0,23	0,23	0,23
		*p<0,0001	*p<0,0001	*p<0,0001	
Моноциты, продуцирующие супероксиданион (доля от моноцитов)	%	64,22	48,96	48,37	49,48
		(42,79-85,65)	(19,14-78,78)	(18,71-78,03)	(17,47-81,48)
		29,80	12,10	16,10	12,10
		91,70	93,90	84,40	93,90
		65,80	49,50	42,00	51,35
		*p<0,0001			

Где 1 – среднее значение, 2 – среднее ± стандартное отклонение.

3 – минимальное значение, 4 – максимальное значение, 5 – медиана. \*p – в сравнении с контрольной группой

\*\*p – гендерное различие

том нарушения метаболизма моноцитов стало снижение продукции супероксиданиона в ответ на стимуляцию E. coli. В сравнении с контрольной группой добровольцев снижение составляло 34,3% (табл. 1). Интересно отметить, что такие изменения не влияли на количества моноцитов крови, абсолютные значения у здоровых и больных людей значимых отличий не имели (табл. 1). Вместе с тем, доля моноцитов среди других лейкоцитов была увеличена, такая зависимость отмечалась, в значительной степени, у больных женщин (табл. 1).

Другими клетками, участвующими в элиминации M. tuberculosis являются нейтрофилы. При исследовании крови больных с туберкуломами мы установили, что количество полиморфноядерных клеток у них было снижено на 21,4% (табл. 2). Необходимо отметить, что и в этом случае изменения были более выраженными в группе женщин, где этот показатель снижался на 33,0%. У мужчин с туберкуломами отличий в количестве клеток с контрольной группы не отмечалось (табл. 2). Изучение

фагоцитирующих свойств нейтрофилов показало снижение числа активных клеток на 32,2%: у мужчин – на 15,4%, у женщины более значимо – в 1,9 раза (табл. 2). Значительные отклонения наблюдались и при изучении функционально-метаболического потенциала клеток. Резервные возможности продукции супероксиданиона, используемого для разрушения патогена были понижены у больных с туберкуломами на 36,2%, при этом у мужчин снижение составило 21,2%, у женщин, также как и в ранее описанных случаях, было выражено значительно – в 2,0 раза (табл. 2).

Следующими в развитие патологического процесса вовлекаются лимфоциты. Полученные нами данные позволяют говорить о достоверном снижении общего количества этих клеток (табл. 3). В частности, отмечалось снижение числа Т-лимфоцитов на 12,1%, наиболее характерное для мужчин.

Другим важным фактом было отмеченное снижение всех исследованных субпопуляций Т-клеток. Абсолют-

Таблица 2. Фагоцитарная активность полиморфноядерных нейтрофилов обследованных пациентов

Исследованные показатели	Единицы измерения	Контрольная группа n=10	Туберкулома		
			Все пациенты n=15	Мужчины n=7	Женщины n=8
Гранулоциты (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	4,54 <sup>1</sup>	3,57	4,18	3,04
		(2,55-6,52) <sup>2</sup>	(2,24-4,90)	(2,80-5,57)	(1,95-4,12)
		2,33 <sup>3</sup>	1,76	2,82	1,76
		8,48 <sup>4</sup>	6,94	6,94	4,42
		3,66 <sup>5</sup>	3,64	3,72	3,05
			*p<0,0001		*p<0,0001
Гранулоциты (доля от лейкоцитов)	%	59,13	57,17	60,31	54,39
		(50,91-67,34)	(48,08-66,22)	(51,77-68,85)	(45,26-63,52)
		44,00	41,69	49,89	41,69
		70,00	72,08	70,70	72,08
		59,35	54,88	60,00	53,44
			*p<0,0001		*p<0,0001
Фагоцитирующие гранулоциты (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	4,10	2,78	3,47	2,17
		(2,29-5,90)	(1,27-4,28)	(1,76-5,17)	(1,11-3,24)
		2,19	0,23	0,23	0,73
		7,08	5,83	5,83	4,05
		3,49	2,84	3,70	2,11
			*p<0,0001		*p<0,0001
Фагоцитирующие гранулоциты (доля от гранулоцитов)	%	90,38	72,87	75,27	70,78
		(81,48-99,28)	(46,73-99,02)	(43,23-100,00)	(48,94-92,61)
		72,70	8,10	8,10	37,80
		97,60	99,70	99,70	95,30
		93,95	84,00	87,20	71,70
			*p<0,0001		*p<0,0001
Гранулоциты, продуцирующие супероксиданion (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	3,45	2,20	2,72	1,74
		(1,08-5,81)	(0,72-3,67)	(0,95-4,50)	(0,66-2,81)
		0,53	0,67	0,90	0,67
		8,45	4,74	4,74	4,16
		3,04	1,72	3,01	1,49
			*p<0,0001		*p<0,0001
Гранулоциты, продуцирующие супероксиданion (доля от гранулоцитов)	%	72,59	60,87	62,49	59,46
		(42,32-100)	(30,45-91,30)	(28,36-96,61)	(30,33-88,59)
		17,10	24,10	24,10	26,70
		99,60	98,20	98,20	98,20
		88,40	61,70	68,30	57,55
			*p<0,0001		*p<0,0001

Где 1 – среднее значение, 2 – среднее ± стандартное отклонение, 3 – минимальное значение, 4 – максимальное значение, 5 – медиана  
\*p – в сравнении с контрольной группой, \*\*p – гендерное различие

ное количество Т-хелперов уменьшалось на 7,5%, у мужчин даже значительнее – на 20,6% (табл. 4). Количество Т-цитотоксических клеток также было пониженным и составило 0,57\*10<sup>9</sup>/л, что на 19,7% ниже, чем у доноров крови (табл. 4). Число этих клеток было меньше у женщин – на 25,7%, что достоверно ниже контроля. Количество Т-НК-клеток также было ниже контрольных значений, изменения были обнаружены только в когорте женщин (в 2 раза в сравнении с донорами крови, p<0,0001).

Такие разнонаправленные сдвиги отражались на величине иммунорегуляторного индекса. В целом, у больных он был повышен на 17,2%, однако при гендерном сопоставлении обнаружено, что у мужчин он был снижен на 12,4%, а у женщин – повышен на 37,9% в сравнении с контрольной группой (табл. 4).

Изучая состав других популяций лимфоцитов нами

установлено, что и они имели меньший количественный состав, чем у здоровых добровольцев. В частности, число В-лимфоцитов было снижено в среднем на 39,3%, у мужчин – на 32,1%, у женщин – в 1,8 раза (табл. 3). Такие изменения вполне объяснимы и связаны со снижением числа Т-хелперов (CD4+), которые вместе с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8+) сенсибилизируются, выделяя хемокины и цитокины, и при их сниженном количестве не вызывают значительного притока макрофагов, повышения их бактерицидной активности, а также не способствуют увеличению популяции В-лимфоцитов, как это должно происходить в условиях адекватной реакции иммунной системы. Сходные изменения были выявлены на популяции НК-клеток. Количество клеток также было снижено на 15,4% (у мужчин менее выражено – на 7,7%, у женщин – на 19,3% (табл. 3).

Таблица 3. Основные субпопуляции лимфоцитов обследованных пациентов

Исследованные показатели	Единицы измерения	Контрольная группа n=10	Туберкулома		
			Все пациенты n=15	Мужчины n=7	Женщины n=8
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	7,47 <sup>1</sup> (5,01-9,93) <sup>2</sup> 5,30 <sup>3</sup> 12,40 <sup>4</sup> 6,00 <sup>5</sup>	6,25 (4,21-8,29) 3,20 10,60 6,50 *p<0,0001	6,99 (4,88-9,09) 4,40 10,60 7,20 *p<0,0001	5,61 (3,73-7,49) 3,20 8,50 5,50 *p<0,0001 **p<0,0001
Лимфоциты (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	2,34 (1,80-2,86) 1,46 2,80 2,31	2,17 (1,25-3,08) 0,97 3,32 2,22 *p<0,0001	2,29 (1,32-3,26) 0,99 3,29 2,83	2,06 (1,14-2,98) 0,96 3,32 2,13
Лимфоциты (доля от лейкоцитов)	%	32,96 (24,50-41,42) 18,00 48,00 33,00	34,27 (25,41-43,13) 19,69 52,08 34,09 *p<0,0001	31,95 (23,78-40,12) 22,20 40,69 29,29	36,30 (26,83-45,78) 19,69 52,08 36,55 **p<0,0001
Т-лимфоциты, CD45+CD3+ (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	1,82 (1,34-2,30) 1,11 2,63 1,95	1,60 (0,76-2,43) 0,75 2,92 1,27 *p<0,0001	1,55 (0,64-2,46) 0,75 2,67 1,02	1,63 (0,79-2,47) 0,78 2,92 1,53
Т-лимфоциты, CD45+CD3+ (доля от лимфоцитов)	%	77,54 (69,50-85,59) 65,20 85,20 82,40	80,00 (72,62-87,38) 61,40 88,10 81,05	75,50 (67,03-83,97) 61,40 82,60 77,10	83,21 (78,41-88,02) 74,80 88,10 84,60 *p<0,0001 **p<0,0001
В-лимфоциты, CD45+CD19+ (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	0,28 (0,14-0,42) 0,11 0,52 0,26	0,17 (0,63-0,28) 0,06 0,43 0,15 *p<0,0001	0,19 (0,05-0,33) 0,07 0,43 0,14 *p<0,0001	0,16 (0,07-0,25) 0,06 0,31 0,16 *p<0,0001
В-лимфоциты, CD45+CD19+ (доля от лимфоцитов)	%	11,86 (6,88-16,83) 4,20 19,80 10,30	9,70 (4,84-14,56) 2,50 16,20 10,70 *p<0,0001	10,56 (5,39-15,73) 2,50 14,50 13,80	9,09 (4,14-14,03) 2,90 16,20 9,90 *p<0,0001
НК-клетки, CD45+CD3-16+56+ (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	0,26 (0,10-0,42) 0,08 0,50 0,22	0,22 (0,07-0,38) 0,08 0,47 0,22 *p<0,01	0,24 (0,08-0,41) 0,09 0,46 0,17	0,21 (0,05-0,38) 0,01 0,48 0,26
НК-клетки, CD45+CD3-16+56+ (доля от лимфоцитов)	%	11,02 (4,37-17,67) 3,80 25,20 9,40	11,09 (3,20-18,99) 0,70 31,70 9,60 *p<0,01	13,94 (3,40-24,48) 3,90 31,70 12,50	9,06 (3,71-14,40) 0,70 17,60 8,30 *p<0,0001

Где 1 – среднее значение, 2 – среднее ± стандартное отклонение,  
3 – минимальное значение, 4 – максимальное значение, 5 – медиана  
\*p – в сравнении с контрольной группой, \*\*p – гендерное различие

Воспалительная реакция в исследуемой нами группе больных не отмечалась, более того выявлялось достоверное снижение количества лейкоцитов (табл.

3). В целом у больных понижение составило 16,3%, из них у женщин – 24,9% (p<0,0001), у мужчин – 6,4% (p<0,0001).

Таблица 4. Основные субпопуляции т-лимфоцитов обследованных пациентов

Исследованные показатели	Единицы измерения	Контрольная группа n=10	Туберкулома		
			Все пациенты n=15	Мужчины n=7	Женщины n=8
Т-хелперы, CD3+CD4+ (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	1,07 <sup>1</sup> (0,83-1,31) <sup>2</sup> 0,68 <sup>3</sup> 1,32 <sup>4</sup> 1,16 <sup>5</sup>	0,99 (0,50-1,50) 0,45 1,96 0,87 *p<0,0001	0,85 (0,42-1,28) 0,45 1,41 0,76	1,10 (0,56-1,65) 0,56 1,96 0,99 **p<0,0001
Т-хелперы, CD3+CD4+ (доля от лимфоцитов)	%	46,30 (38,34-54,26)	49,42 (39,57-59,27) 30,40 64,40 50,45 *p<0,02	41,76 (32,45-51,07) 30,40 55,80 39,70	54,89 (48,86-60,91) 48,40 64,40 52,60 *p<0,0001 **p<0,0001
Т-цитотоксические, CD3+CD8+ (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	0,71 (0,39-1,04) 0,36 1,41 0,62	0,57 (0,22-0,92) 0,17 1,20 0,46 *p<0,0001	0,64 (0,23-1,05) 0,27 1,20 0,48	0,52 (0,20-0,84) 0,17 0,99 0,44 *p<0,0001
Т-цитотоксические, CD3+CD8+ (доля от лимфоцитов)	%	29,60 (21,61-37,59) 18,50 45,50 31,50	27,86 (20,39-35,32) 16,20 40,60 28,25 *p<0,0001	30,74 (23,31-38,17) 19,90 40,60 31,40	25,80 (18,49-33,11) 16,20 37,60 26,40 *p<0,0001 **p<0,0001
Т-NK-клетки, CD45+CD3+CD16+56+ (абсолютное количество)	10 <sup>9</sup> /л	0,04 (0,00-0,07) 0,00 0,09 0,01	0,03 (0,01-0,05) 0,01 0,07 0,02	0,04 (0,02-0,06) 0,02 0,07 0,03	0,02 (0,00-0,05) 0,01 0,07 0,02 *p<0,0001 **p<0,0001
Т-NK-клетки, CD45+CD3+CD16+56+ (доля от лимфоцитов)	%	1,81 (0,05-3,57) 0,00 5,30 1,20	1,48 (0,45-2,51) 0,10 3,60 1,30	1,80 (0,81-2,79) 0,80 3,60 1,55	1,24 (0,18-2,30) 0,10 3,30 0,95 **p<0,0001
Иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+	отн.ед.	1,69 (1,07-2,30) 0,80 2,60 1,60	1,98 (1,08-2,87) 0,90 3,90 1,85	1,48 (0,71-2,25) 0,90 2,80 1,20	2,33 (1,47-3,18) 1,30 3,90 2,20 *p<0,0001 **p<0,0001

Где 1 – среднее значение, 2 – среднее ± стандартное отклонение, 3 – минимальное значение, 4 – максимальное значение, 5 – медиана  
\*p – в сравнении с контрольной группой, \*\*p – гендерное различие

Таким образом, изменения фагоцитарной активности клеток и основных показателей клеточного звена иммунной системы по данным исследования методом проточной цитофлуориметрии у пациентов с туберкуломами характеризуются значительным достоверным снижением количества фагоцитирующих клеток как нейтрофилов, так и моноцитов (на 32-35%) с угнетением их метаболической активности (на 34-36%). Для пациенток эта динамика отличалась большей выраженностью и составляла около половины от величины, наблюдавшейся у здоровых добровольцев.

Воспалительная реакция у исследуемых нами больных не отмечалась, более того было выявлено достоверное снижение количества лейкоцитов в среднем оно составило 16,3% (от 6,4 до 24,9 между полами). У больных также была выражена иммуносупрессия, что выразалось в снижении популяций основных иммунокомпетентных клеток – Т-, В- и NK, а также их некоторых субпопуляций. Динамика уменьшения была разнонаправленной: у женщин понижалось число Т-клеток, преимущественно Т-цитотоксических, NK- и В-клеток, у мужчин - Т-хелперов, результатом чего стала разная величина иммунорегуляторного индекса.

Такие различия могли быть обусловлены разной степенью активации иммунной системы у пациентов разного пола и, что остается предметом дальнейшего изучения, может являться одним из факторов, способствующих быстрой реконвалесценции.

## Выводы

1. Проточная цитофлюориметрия позволяет оценить степень изменения функционально-метаболической активности фагоцитов у больных с туберкуломами и служит инструментом для оценки состояния больного.

2. Туберкулез легких, сопровождающийся формированием туберкуломы, характеризуется значительным снижением числа и функционально-метаболической активности фагоцитов крови, выраженным уменьшением количества основных субпопуляций лимфоцитов, подавлением воспалительной реакции.

3. Отмечаются значительные гендерные различия в реакции иммунной системы на туберкулому легкого, причины которых в настоящее время обсуждаются. ■

*Бердюгина О.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г.Екатеринбург; Скорняков С.Н., д.м.н. директор ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г.Екатеринбург; Медвинский И.Д., д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г.Екатеринбург; Еришова А.В., младший научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г.Екатеринбург; Павлов В.А., д.м.н. ведущий научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г.Екатеринбург; Сабадаш Е.В., к.м.н. ведущий научный сотрудник лаборатории консервативных и хирургических технологий лечения туберкулеза ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г.Екатеринбург; Бердюгина К.А., д.м.н. заместитель директора по науке ФГБУ «УНИИТО» Минздрава России, г.Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: д.б.н. Бердюгина Ольга Викторовна, 620131 Екатеринбург, ул. Татищева 77-310, +7-904-988-43-82, berolga73@rambler.ru*

## Литература:

1. Suhail A. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection Clinical and Developmental Immunology 2011; 2011: 17.
2. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей Педиатрия 2009; 87: 115-120.
3. Pieters J. Mycobacterium tuberculosis and the Macrophage: Maintaining a balance Cells Horst and Microbe 2008; 6: 399-407.
4. Mahuad C., Bozza V., Pezzotto S.M. et al. Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with an immunoenocrine imbalance Neuroimmunomodulation 2007; 4(3-4): 193-199.
5. Ulrichs T., Kosmiadiset G.A., Jurgal S. et al. Differential organization of the local immune response in patients with active cavity tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma J Infect Dis 2005; 192(1): 89-97.
6. Yew W.W., Leung C.C. Update in tuberculosis Am. J. Respir. Crit. Care Med 2008; 177: 479-485.
7. Doherty M.T. M. tuberculosis survival strategies Immunotherapy 2012; 4(6): 629-647.
8. Jiang L.N., Yao C.Y., Jin Q.L. et al. The enhancing effect of IL-12 on phagocytosis and killing of Mycobacterium tuberculosis by neutrophils in tuberculosis patients NCBI 2011; 11: 1191-1194.