

# Функционально-метаболические особенности полиморфноядерных нейтрофилов при разных формах туберкулезного воспалительного процесса легких

О.В. Бердюгина<sup>1,2</sup>, А.В. Ершова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, лаборатория диагностических и экспериментальных методов исследования, Екатеринбург

<sup>2</sup>Уральский государственный медицинский университет, центральная научно-исследовательская лаборатория, Екатеринбург

## Functional and metabolic features of polymorphonuclear neutrophils at different forms of tubercular inflammatory process of lungs

O.V. Berdyugina<sup>1,2</sup>, A.V. Yershova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ural research institute of phthisiopulmonology, laboratory of diagnostic and experimental methods of research, Yekaterinburg

<sup>2</sup>Urals state medical university, central research laboratory, Yekaterinburg

© О.В. Бердюгина, А.В. Ершова, 2016 г.

### Резюме

Изучению значения макрофагов в обеспечении противомикробной защиты при туберкулезе легких посвящено значительное количество исследований. Между тем материалов об участии в этом процессе полиморфноядерных нейтрофилов немного, хотя эти клетки одними из первых появляются в очаге воспаления. Целью данной работы стала количественная оценка и изучение функционально-метаболических особенностей полиморфноядерных нейтрофилов крови у больных с разными формами туберкулеза легких. Исследовали кровь 124 человек: контрольную группу составили 25 практически здоровых людей, 1-ю группу — 31 человек с ограниченной формой туберкулезного воспалительного процесса (туберкулемой), 2-ю группу — 44 человека с инфильтративным туберкулезом легких, 3-ю группу — 24 человека с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких. Поглотитель-

ная способность нейтрофилов оценивалась методом проточной цитофлюориметрии с использованием набора Phagotest, метаболическая активность — с применением тест-системы Bursttest. Хемотаксическую функцию нейтрофилов определяли по экспрессии на клетках маркеров молекул адгезии CD11b<sup>+</sup> и CD11c<sup>+</sup>, антиген-презентирующую функцию — по экспрессии HLA-DR-Ag. Статистическая обработка данных проведена с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica for Windows v.6.1. Установлено, что наличие туберкулемы сопровождается снижением резерва выработки супероксид-аниона нейтрофилами и экспрессии маркеров поздней активации (HLA-DR<sup>+</sup>), а также ростом популяций клеток, несущих маркеры молекул адгезии CD11b<sup>+</sup> и CD11c<sup>+</sup>. Инфильтративный туберкулез характеризуется снижением фагоцитарного и метаболического резерва нейтрофилов, увеличением числа клеток с маркерами молекул адгезии. При

ФКТ наблюдается выраженное увеличение количества гранулоцитов, сопровождаемое понижением фагоцитарного потенциала клеток и увеличением их функционально-метаболической активности, а также экспрессии поверхностных CD11b+ и CD11c+.

**Ключевые слова:** иммунология; нейтрофилы; фагоцитоз; туберкулез легких; CD11b; CD11c

### Summary

The significant amount of researches is devoted to studying of value of macrophages in ensuring anti-infectious protection at a pulmonary tuberculosis. Meanwhile, it is a little date about participation in this process of polymorphonuclear neutrophils though these cells one of the first appear in the inflammation center. The quantitative assessment and studying of functional and metabolic features of polymorphonuclear neutrophils of blood at patients with different forms of a pulmonary tuberculosis became the purpose of work. Investigated blood of 124 people from whom: control grain made 25 people and was presented by almost healthy people, the first group — 31 persons — had the restricted form of tubercular inflammatory process (tuberculoma), the second group — 44 persons — an infiltrative pulmonary tuberculosis, the third — 24 persons — a fibro-cavernous tu-

berculosis of lungs. The absorbing capacity of neutrophils was estimated by method of a flow cytometry with use of the Phagotest set, metabolic activity — with use of the Bursttest test system. Function of a chemotaxis of neutrophils was determined by an expression on cells of markers of molecules of adhesion of CD11b+, CD11c+. Function of representation of an antigen was determined by HLA-DR-Ag expression. Statistical data processing is carried out with use of the Microsoft Office Excel 2007 and Statistica for Windows v.6.1 programs. Defined that existence of a tuberculoma is followed by decrease in development superoxide-anion neutrophils and expressions of markers of late activation (HLA-DR+). Also at a tuberculoma increase in quantity of neutrophils with molecules of adhesion CD11b+ and CD11c+ is found. Infiltrative tuberculosis is characterized by decrease in a phagocytic and metabolic reserve of neutrophils, increase in number of cells with markers of molecules of adhesion. At a fibro-cavernous tuberculosis of lungs the expressed increase in quantity of granulocytes is observed. It is followed by decrease in phagocytic potential of cells and increase in their functional and metabolic activity. Increase in number of the cells expressing CD11b+, CD11c+ is noted.

**Keywords:** immunology; neutrophils; phagocytosis; pulmonary tuberculosis; CD11b; CD11c

### Введение

Изучению значения фагоцитов в обеспечении противоинфекционной защиты посвящено значительное количество исследований и, прежде всего, они касаются роли макрофагов в элиминации *Mycobacterium tuberculosis* [1, 2]. Между тем материалов об участии в этом процессе полиморфноядерных нейтрофилов немного, хотя эти клетки одними из первых появляются в очаге воспаления. В целом установлено, что реакция иммунной системы человека определяет исход противостояния *M. tuberculosis* и макроорганизма [3]. Результат в этой ситуации может быть различным: от бессимптомного носительства до заболевания в острой или хронической форме [4, 5]. При хроническом процессе в месте массивной гибели пораженных фагоцитов наблюдается формирование гранулемы как способа, выработанного иммунной системой для ограничения дальнейшей диссеминации патогена [6]. В том случае, когда ее формирование оказывается недостаточным, может развиваться фиброзно-кавернозный туберкулез, что значительно ухудшает прогноз заболевания и затрудняет лечение [7]. Сравнительная оценка иммунологических показателей у больных разными формами туберкулезного воспалительного

процесса: при наличии сформированного отграниченного специфического процесса — туберкулемы, у пациентов с преимущественно экссудативным характером процесса — инфильтративным туберкулезом легких, а также у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких позволяет установить комплекс реакций, характеризующих результат взаимодействия иммунной системы организма и патогена при разных условиях.

**Цель работы:** количественная оценка и изучение функционально-метаболических особенностей полиморфноядерных нейтрофилов крови у больных с разными формами туберкулезного воспалительного процесса легких.

### Материалы и методы исследования

Обобщены результаты клинко-лабораторного изучения данных 124 человек, из которых 99 получили лечение в ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России (г. Екатеринбург) в связи с наличием туберкулеза легких и 25 практически здоровых испытуемых составили контрольную группу исследования. Включенный в анализ контингент относился к возрастной категории от 18 до 55 лет с отрицательными клинко- лабора-

торными данными анализа на вирусные гепатиты В, С, вирус иммунодефицита человека. Помимо этого, критерием исключения было наличие любых хронических болезней в стадии обострения или острых заболеваний. Клинико-рентгенологический статус устанавливали при поступлении больного в лечебное учреждение и на этапах оказания специализированной медицинской помощи в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [8]. Больные туберкулезом имели один из трех вариантов воспалительного процесса. 1-я группа представлена 31 больным туберкулезом легких с формированием ограниченного специфического процесса — туберкулемы, в том числе вызванной лекарственно устойчивыми изолятами *M. tuberculosis*, средний возраст составлял  $32,4 \pm 1,6$  года, в группе было 18 (58%) мужчин и 13 (42%) женщин, сопутствующая патология выявлялась у 18 больных (58%). 2-я группа представлена 44 больными с преимущественно экссудативным характером процесса — инфильтративным туберкулезом легких, средний возраст составлял  $35,4 \pm 4,6$  года, в группе было 26 (59,1%) мужчин и 18 (40,9%) женщин, сопутствующая патология встречалась у 35 больных (79,5%). В 3-ю группу вошли 24 больных ФКТ легких, возбудители заболевания были либо с множественной, либо с широкой лекарственной устойчивостью к 3–7 противотуберкулезным препаратам, средний возраст пациентов составлял  $33,6 \pm 2,0$  года, в группе было 17 (70,8%) мужчин и 7 (29,2%) женщин. Кроме того, обследована контрольная группа — 25 человек, средний возраст 36,4 года, 60% составляли мужчины, 40% — женщины.

Кровь для исследования забиралась у всех обследуемых однократно, у больных — при поступлении в стационар до начала лечения. Для оценки маркеров активации нейтрофилов использовалась цельная кровь с антикоагулянтом  $K_3$ ЭДТА 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). Поглощительная способность нейтрофилов оценивалась методом проточной цитофлуориметрии на приборе COULTER®Epic®XL (Beckman Coulter, USA) с использованием наборов реагентов Phagotest (Glycotope Biotechnology, Germany), метаболическая активность — с использованием тест-систем Bursttest (Glycotope Biotechnology, Germany). Хемотаксическую функцию нейтрофилов определяли по экспрессии на клетках маркеров молекул адгезии CD11b<sup>+</sup> и CD11c<sup>+</sup>, антиген-презентирующую функцию — по экспрессии HLA-DR-Ag. Статистическая 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 критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки полученных результатов были использованы непараметрические методы. Вычислялись: среднее арифметическое значение величины (M), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), статистическая медиана (Me), минимальное (Min), максимальное значение (Max). Оценку значимости различий между выборками проводили попарно, применяли U-критерий Манна–Уитни. При величине  $p < 0,05$  нулевая гипотеза (отсутствие различий между выборками) отвергалась и статистические различия между группами считались значимыми.

## Результаты исследования

Исходя из того, что в подавляющем большинстве опубликованных работ по иммунологии туберкулеза значительное внимание исследователей уделяется изучению изменений, касающихся популяционного состава и функционально-метаболических особенностей макрофагов, играющих ключевую роль в элиминации *M. tuberculosis*, было интересным провести исследование, посвященное изучению функционирования микрофагоцитов — полиморфноядерных нейтрофилов, появляющихся при туберкулезе легких, как и при других патологических состояниях с развитием воспалительной реакции, одними из первых.

Изучение особенностей функционального состояния клеток, обусловленное наличием разных вариантов туберкулезного воспаления легких, создаст предпосылки для сравнительного исследования встречающихся форм воспаления. В качестве модели для изучения были использованы данные больных с тремя основными видами туберкулезного воспаления: ограниченной формой процесса — туберкулемой, инфильтративным туберкулезом легких и ФКТ легких.

В результате проведенного исследования установлено, что общее количество изучаемых клеток было несколько повышено у больных с туберкулемами и инфильтративным туберкулезом легких (таблица). ФКТ характеризовался более значимым и достоверным увеличением количества нейтрофилов: популяция клеток в 1,6 раза превышала значения, выявленные в группе здоровых людей. Между группами больных значимых отличий отмечено не было, однако наблюдалась тенденция к гранулоцитозу у пациентов с ФКТ в сравнении с больными, имеющими туберкулемы; различие в среднем составляло 35,0%.

Исследование фагоцитарной активности полиморфноядерных нейтрофилов выполнялось методом проточной цитофлуориметрии. На основании выпол-

**Иммунологические показатели, отражающие количественные и функционально-метаболические особенности полиморфноядерных нейтрофилов крови у больных с разными формами туберкулезного воспалительного процесса**

Исследуемый показатель	Единицы измерения	Контрольная группа, n=25	Больные с туберкулемами легкого, n=31	Больные инфильтративным туберкулезом легкого, n=44	Больные ФКТ легкого, n=24
Полиморфноядерные нейтрофилы, количество	10 <sup>9</sup> /л	3,49 <sup>1</sup> (2,14–4,83) <sup>2</sup> 1,91 <sup>3</sup> 6,21 <sup>4</sup> 3,39 <sup>5</sup>	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 полиморфноядерные нейтрофилы (Phagotest)	10 <sup>9</sup> /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*
Полиморфноядерные нейтрофилы, продуцирующие супероксид-анион (Bursttest)	10 <sup>9</sup> /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 <sup>#</sup>
	%	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 <sup>#</sup>
CD14 <sup>+</sup> CD13 <sup>low</sup> CD11b <sup>+</sup>	10 <sup>9</sup> /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*

Исследуемый показатель	Единицы измерения	Контрольная группа, n=25	Больные с туберкулемами легкого, n=31	Больные инфильтративным туберкулезом легкого, n=44	Больные ФКТ легкого, n=24
CD14-CD13 <sup>low</sup> CD11c <sup>+</sup>	10 <sup>9</sup> /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 <sup>low</sup> HLA-DR <sup>low</sup>	10 <sup>9</sup> /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

<sup>1</sup>M, <sup>2</sup>M±σ, <sup>3</sup>Min, <sup>4</sup>Max, <sup>5</sup>Me; \* p — в сравнении с контрольной группой; # p — в сравнении с группой больных с туберкулемами; \* p — в сравнении с группой больных инфильтративным туберкулезом.

ненного исследования было установлено, что 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 туберкулезе и ФКТ снижение этого показателя было более значимым и составляло 16,8 и 15,9% соответственно относительно данных здоровых людей; в этих двух группах отличие от данных контрольной группы 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 данными 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 в сравнении 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 различия выявлены также и 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<sup>+</sup>, 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<sup>+</sup> 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 среднем 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 αM (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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>, было на 71,3% выше, чем у пациентов с инфильтративным туберкулезом и туберкулемами ( $p < 0,05$ ).

Экспрессия HLA-DR-Ag на нейтрофилах была крайне неравномерной. В контрольной группе разброс количества этих клеток составил от 0 до  $0,046 \times 10^9$ /л, 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%.

## Обсуждение результатов

Изучение полученных данных позволило установить различия в функционально-метаболической активности полиморфноядерных нейтрофилов у больных с изученными формами туберкулезного воспалительного процесса: инфильтративным

фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и при туберкулемах.

В частности, установлено, что при наличии ограниченного специфического процесса — туберкулемы — отмечается тенденция к повышению количества нейтрофильных фагоцитов, обнаруживается снижение резерва выработки супероксид-аниона этими клетками, выявляется увеличение их популяций, несущих маркеры молекул адгезии CD11b<sup>+</sup> и CD11c<sup>+</sup>. Кроме того, при туберкулемах установлено относительное снижение экспрессии маркеров поздней активации полиморфноядерных нейтрофилов (HLA-DR<sup>+</sup>), что является косвенным свидетельством снижения активности клеток иммунной системы.

Инфильтративный туберкулез характеризуется следующими особенностями: выявляется тенденция к росту популяции нейтрофильных гранулоцитов, снижается их фагоцитарный и метаболический резерв, устанавливаемый на основании данных о продукции клетками супероксид-аниона, увеличивается популяция клеток с маркерами молекул адгезии CD11b<sup>+</sup> и CD11c<sup>+</sup>.

При ФКТ наблюдается выраженное увеличение количества гранулоцитов, сопровождаемое снижением фагоцитарного потенциала клеток. У лиц с этой формой туберкулезного воспалительного процесса выявляется повышение абсолютного числа гранулоцитов, вырабатывающих супероксид-анион, что оценивается нами, с одной стороны, как стремление организма компенсировать функциональную неполноценность фагоцитарного звена путем увеличения абсолютного числа клеток для борьбы с патогеном. С другой стороны, это может быть эскортированием активной воспалительной реакции, сопровождающей массивное распространение инфекции. Рост популяции клеток, экспрессирующих CD11b<sup>+</sup> и CD11c<sup>+</sup>, в данном случае имеет значительную степень выраженности, что отражает повышенную хемотаксическую функцию клеток и триггерное участие CD11c в респираторном взрыве гранулоцитов.

## Заключение

В целом 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, компенсированное приростом их общего количества. У лиц с ФКТ выявлялось повышенное абсолютное число

гранулоцитов, вырабатывающих супероксид-анион. Таким образом, можно утверждать, что каждая форма туберкулезного воспалительного процесса (туберкулема, инфильтративный, ФКТ легких) харак-

теризуется индивидуальными изменениями лабораторных показателей, отражающих состояние иммунной системы при патологическом процессе.

## Список литературы

1. *Hmama Z., Peña-Díaz S., Joseph S., Av-Gay Y.* Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis* // *Immunol. Rev.* — 2015. — N 264 (1). — P. 220–232. — doi: 10.1111/imr.12268.
2. *Huang Z., Luo Q., Guo Y., Chen J., Xiong G., Peng Y., Ye J., Li J.* *Mycobacterium tuberculosis*-induced polarization of human macrophage orchestrates the formation and development of tuberculous granulomas in vitro // *Plos One.* — 2015. — N 10(6). — P. e.0129744. — doi: 10.1371/journal.pone.0129744.
3. *Robinson R., Cooper A.M.* The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung // *Nature Immunology.* — 2015. — N 16. — P. 57–63. — doi: 10.1038/ni.3048/
4. *Al-Efraij K., Mota L., Lunny C., Schachter M., Cook V., Johnston J.* Risk of active tuberculosis in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *The International journal of tuberculosis and lung disease.* — 2015. — Vol. 19, N 12. — P. 1493–1499.
5. *Esmail H., Barry C.E., Young D.B., Wilkinson R.J.* The ongoing challenge of latent tuberculosis // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2014. — N 369 (1645). — P. 20130437. — doi: 10.1098/rstb.2013.0437.
6. *Guirado E., Schlesiger L.F.* Modeling the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma — the critical battlefield in host immunity and disease // *Front. Immunol.* — 2013. — N 4. — P. 98 (PMC3631743). — doi: 10.3389/fimmu.2013.00098.
7. *Боровинский А.И.* Селективный коллапс и открытое лечение каверн при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. — Новосибирск, 2004. — 190 с. *Borovinskii A.I.* Selektivnyi kollaps i otkrytoe lechenie kavern pri rasprostranennom fibrozno-kavernoennom tuberkuleze legkikh. — Novosibirsk, 2004. — 190 s.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. — М.: РОФ, 2014. — 43 с. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya.* — Moscow: ROF, 2014. — 43 s.

Поступила в редакцию 30.11.2016 г.

## Сведения об авторах:

*Бердюгина Ольга Викторовна* — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, 620131, Екатеринбург, ул. Татищева, д. 77-310; e-mail: berolga73@rambler.ru;

*Ершова Анастасия Викторовна* — научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, 620039, Екатеринбург, ул. 22 Партсъезда, д. 50; e-mail: anastershova@yandex.ru.