Инфекция и иммунитет
2012, Т. 2, № 4, с. 723–728

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

С.Н. Скорняков[1], И.Д. Медвинский[1], О.В. Бердюгина[2], А.В. Ершова[1], В.А. Павлов[1], Е.В. Сабадаш[1], И.А. Тузанкина[3], К.А. Бердюгин[4]

[1] ФГБУ Уральский НИИ фтизиопульмонологии МЗиСР РФ, г. Екатеринбург
[2] ФБУН Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий Роспотребнадзора, г. Екатеринбург
[3] ФГБУ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург
[4] ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия МЗиСР РФ, г. Екатеринбург

Резюме. Фагоцитоз является ключевым механизмом в защите организма от микобактерий туберкулеза. Целью работы стало изучение возможностей оценки фагоцитарной активности клеток при туберкулезе легких методом проточной цитофлюориметрии. Обследовали 39 человек: 14 — с инфильтративной формой туберкулеза, 15 — с туберкуломой, 10 практически здоровых людей. В работе использовали прибор COULTER®Epics®XL, реагенты Phagotest® (Orpegen Pharma), BurstTestKit (Glycotope Biotechnology) и моноклональные антитела для определения субпопуляций лимфоцитов. Статистическая обработка производилась с использованием программы STATISTICA. Установлено, что оценка фагоцитарной активности клеток является важным критерием определения активности туберкулеза легких на ранних стадиях наблюдения и в процессе лечения, проточная цитофлюориметрия позволяет быстро, точно и объективно оценить фагоцитарную активность клеток крови. Определено, что маркеры ранней активации клетки могут отражать активность патологического процесса и использоваться для прогнозирования течения туберкулеза легких.

Ключевые слова: туберкулез, фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарная активность моноцитов.

NEW ASPECTS OF ASSESSMENT THE ACTIVITY OF BLOOD PHAGOCYTES IN PULMONARY TUBERCULOSIS

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

Abstract. The phagocytosis is the key mechanism of organism protection from *Mycobacterium tuberculosis*. The aim of the study is to assess the phagocytal activity of cells in lung tuberculosis by the flowing cytofluorometric method. Overall 39 patients were examined including 14 patients with infiltrative lung tuberculosis, 15 patients with tuberculoma, 10 healthy persons. The patient testing was provided by the machine COULTER®Epics®XL, reagents Phagotest® (Orpegen Pharma), BurstTestKit (Glycotope Biotechnology) and monoclonal antibodies to detect subpopulation of lymphocytes. All obtained data were statistically processed by the software STATISTICA. It was established that the assessment of phagocytal activity of cells is the important criteria of detection of tuberculosis activity in the early stages of observation as well as during the treatment. The flowing cytometria allows rapidly, accurately and objectively assess the phagocytal cells of blood. It was determined that markers of early activation of cells could reflect the activity of pathological process and it can be used for prognosis of clinical course of lung tuberculosis. ***(Infekc. immun., 2012, vol. 2, N 4, p. 723–728)***

Key words: tuberculosis, activity of blood phagocytes.

Согласно современным представлениям, важную роль в защите организма от микобактерий туберкулеза играют фагоцитирующие клетки [5]. Несмотря на то, что многочисленные исследования последних лет посвящены изучению динамики функционально-метаболического состояния этих клеток при туберкулезе [2, 4, 7, 8], многие вопросы, связанные с активностью иммунного ответа на инфекцию, так и остались открытыми.

поступила в редакцию 10.10.2012
принята к печати 19.10.2012

© Скорняков С.Н. и соавт., 2012

Адрес для переписки:
Бердюгина Ольга Викторовна,
д.б.н., ведущий научный сотрудник
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора
620131, г. Екатеринбург,
ул. Татитщева, 77-310.
Тел.: +7 904 988-43-82.
E-mail: berolga73@rambler.ru

Большинство работ по изучению влияния различных факторов на состояние фагоцитирующих клеток крови при туберкулезе проводились в 70—80-е гг. прошлого века. Параметры фагоцитоза при этом оценивались на основании использования двух основных тестов. Первый позволял определять функциональную активность клеток по ее способности связывать на своей поверхности и поглощать микробную тест-культуру [3], второй — характеризовал метаболические особенности клетки при выявлении продукции супероксиданиона в реакции с нитросиним тетразолием [1]. Несмотря на широкую распространенность, недостатком обеих методик остается субъективность микроскопического учета результата, вопросы стандартизации условий проведения реакции, необходимость работы с живой микробной культурой, а также небольшое количество клеток, исследуемых данным методом — не более 100.

В последнее время появились новые методы определения состояния фагоцитов, позволяющие провести независимую оценку большого количества клеток — до миллиона — в ходе проведения одного анализа. Целью данной работы стало изучение возможностей оценки фагоцитарной активности клеток при туберкулезе легких методом проточной цитофлюориметрии.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 39 человек, которые были распределены на три группы. Две из них проходили лечение в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» города Екатеринбурга (директор — д.м.н. С.Н. Скорняков): I группа — 14 человек с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом, локализованном в пределах одной доли легкого, II группа — 15 пациентов с впервые выявленым туберкулезом легкого, сопровождавшимся формированием туберкуломы (ограниченный патологический процесс). В первой и второй группе среди этиологических агентов были лекарственно устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза. На момент обследования пациенты не имели другой острой патологии, хроническая — находилась в стадии ремиссии. III группа (контрольная) состояла из 10 практически здоровых людей — доноров крови. Все три группы были сопоставимы по возрасту (21—73 года) и гендерному распределению, а также прошли стандартное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование согласно порядку оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Минздравсоцразвития России № 1224н от 29 декабря 2010 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации»).

Кровь для анализа забиралась однократно утром натощак из локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты), для оценки фагоцитарной активности клеток использовали литий-гепарин. Экспрессия поверхностных антигенов и фагоцитарная способность клеток оценивались сразу после взятия крови.

Субпопуляции лимфоцитов определялись методом проточной цитофлюориметрии на приборе COULTER®Epics®XL (Beckman Coulter, USA), при помощи моноклональных антител того же производителя. Лизис эритроцитов осуществлялся с использованием автоматической станции пробоподготовки Coulter®Q-Prep (Beckman Coulter, USA). Подсчет абсолютного числа клеток проводили с применением флюоросфер Flow-Count (Beckman Coulter, USA). Контроль качества осуществляли с помощью калибровочных частиц Flow-Check (Beckman Coulter, USA). Для исключения аутофлюоресценции 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 ($CD45^+CD3^+CD4^+$), TNK-клеток ($CD45^+CD3^+CD16^+56^+$), определяли количество В- ($CD45^+CD19^+$) и NK-клеток ($CD45^+CD3^-CD16^+56^+$). Рассчитывали иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$). На Т-лимфоцитах также оценивали экспрессию маркеров активации с использованием меток $CD25^+$ и CD HLA-DR^+. Поглотительную способность нейтрофилов и моноцитов оценивали методом проточной цитофлюориметрии согласно инструкциям, прилагаемых к наборам Phagotest® (производство ORPEGEN Pharma, BD Bioscience) и BurstTestKit — PhagoBurst (Glycotope Biotechnology, GmbH), в состав которых входили FITC-меченые (флюоресцеин изотиоционат) 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».

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Microsoft Excel 2007 (Microsoft® Windows® XP Professional, USA) и программы «STATISTICA» v. 6.0 (StatSoft, USA). Вычисляли основные статистические константы, совокупность данных представляли в виде среднего значения, 1 и 3 квартили и медианы. 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 обсуждение

Согласно современным представлениям, микобактерии туберкулеза не выделяют какой-либо экзотоксин, который мог бы стимулировать фагоцитоз, поэтому только значительная концентрация возбудителя приводит к вовлечению микро- и макрофагов в элиминацию его из организма [6]. В таких условиях бактерицидный потенциал клеток не является адекватным, что и было зарегистрировано нами при изучении больных как с инфильтративной формой туберкулеза, так и с туберкуломами. В частности, отмечалось, что количество нейтрофильных гранулоцитов было значительно снижено (табл. 1) у пациентов II группы. Понижался также фагоцитарный потенциал клеток: число фагоцитирующих нейтрофилов у пациентов II группы уменьшалось в 2,5 раза в фаготесте, в 4,9 раза снижалась способность продуцировать супероксиданион (по данным бурсттеста). У пациентов с инфильтративным туберкулезом (I группа больных) число фагоцитирующих нейтрофилов (по данным фаготеста) было ниже

ТАБЛИЦА 1. ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ

Показатели		I группа (инфильтративная форма) n = 14	II группа (ограниченная форма) n = 15	III группа (контрольная) n = 10
Гранулоциты, %		60,57* (57,20–69,80)** 61,00*** p < 0,0001	57,15 (51,04–62,75) 54,88 p < 0,0005	59,13 (53,74–65,25) 59,35
Гранулоциты, 10^9/л		4,44 (3,29–5,75) 4,26 p < 0,0001	3,57 (2,70–4,34) 3,64 p < 0,0001	4,54 (3,15–5,49) 3,66
Фаготест	Фагоцитирующие гранулоциты, %	74,02 (59,20–92,10) 84,40 p < 0,0001	72,87 (61,00–93,20) 84,00 p < 0,0001	90,38 (85,73–96,98) 93,95
	Фагоцитирующие гранулоциты, 10^9/л	3,25 (1,88–4,88) 3,04 p < 0,0001	2,78 (1,77–3,88) 2,84 p < 0,0001	4,10 (2,65–5,14) 3,49
Бурсттест *E. coli*	Фагоцитирующие гранулоциты, %	97,03 (96,35–97,35) 96,80 p < 0,001	60,87 (31,30–93,80) 61,70 p < 0,0001	72,59 (46,80–97,58) 88,40
	Фагоцитирующие гранулоциты, 10^9/л	4,86 (3,63–5,69) 4,84 p < 0,0001	2,20 (0,99–3,50) 1,72 p < 0,0001	3,45 (1,84–4,50) 3,04
Моноциты, %		8,97 (7,02–10,45) 8,80	8,53 (7,34–9,54) 8,19	6,91 (5,95–10,00) 7,00
Моноциты, 10^9/л		0,65 (0,47–0,81) 0,60 p < 0,0001	0,51 (0,41–0,60) 0,48 p < 0,01	0,51 (0,36–0,85) 0,45
Фаготест	Фагоцитирующие моноциты, %	55,65 (45,80–61,50) 59,70 p < 0,0001	55,63 (41,60–68,50) 55,30 p < 0,0001	65,12 (57,20–76,55) 63,80
	Фагоцитирующие моноциты, 10^9/л	0,36 (0,19–0,43) 0,39 p < 0,0001	0,28 (0,19–0,33) 0,26 p < 0,0001	0,34 (0,22–0,46) 0,29
Бурсттест *E. coli*	Фагоцитирующие моноциты, %	55,63 (51,30–68,20) 54,50 p < 0,0001	48,96 (20,95–75,85) 49,50 p < 0,0001	64,22 (55,43–91,70) 65,80
	Фагоцитирующие моноциты, 10^9/л	0,34 (0,24–0,42) 0,29 p < 0,01	0,23 (0,12–0,34) 0,23 p < 0,0001	0,35 (0,17–0,50) 0,30

Примечание: * среднее значение, ** 1 и 3 квартили, *** медиана, p — коэффициент достоверности отличий от данных контрольной группы.

ТАБЛИЦА 2. СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ

Показатели	I группа (инфильтративная форма) n = 14	II группа (ограниченная форма) n = 15	III группа (контрольная) n = 10
Лейкоциты, 10^9/л	7,17* (6,10–8,70)** 7,40*** p < 0,0001	6,25 (4,80–7,40) 6,50 p < 0,0001	7,47 (5,83–8,63) 6,00
Лимфоциты, %	30,43 (24,00–33,20) 30,39 p < 0,0001	34,27 (29,15–40,25) 34,09 p < 0,0001	32,96 (28,00–37,47) 33,00
Лимфоциты, 10^9/л	2,08 (1,82–2,26) 2,04 p < 0,0001	2,17 (1,26–3,03) 2,22 p < 0,0001	2,34 (1,98–2,80) 2,31
Т-лимфоциты ($CD45^+CD3^+$), %	73,83 (72,60–77,40) 74,80 p < 0,0009	80,00 (76,58–84,98) 81,05	77,54 (69,30–83,60) 82,40
Т-лимфоциты ($CD45^+CD3^+$), 10^9/л	1,50 (1,44–1,68) 1,48 p < 0,0001	1,60 (0,88–2,44) 1,27 p < 0,0001	1,82 (1,45–2,04) 1,95
В-лимфоциты ($CD45^+CD19^+$), %	9,75 (6,70–11,50) 7,60 p < 0,0001	9,70 (5,03–13,80) 10,70 p < 0,0001	11,86 (8,80–15,80) 10,30
В-лимфоциты ($CD45^+CD19^+$), 10^9/л	0,20 (0,13–0,23) 0,17 p < 0,0001	0,17 (0,11–0,20) 0,15 p < 0,0001	0,28 (0,18–0,32) 0,26
NK-клетки ($CD3^-CD(16^+56)^+$), %	16,62 (9,00–19,60) 16,20 p < 0,0001	11,09 (7,55–12,65) 9,60 p < 0,01	11,02 (6,80–25,20) 9,40
NK-клетки ($CD3^-CD(16^+56)^+$), 10^9/л	0,39 (0,16–0,43) 0,32 p < 0,0001	0,22 (0,10–0,33) 0,22 p < 0,01	0,26 (0,12–0,36) 0,22
Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$), %	46,38 (39,70–51,40) 74,30 p < 0,0005	49,42 (43,15–56,53) 50,45 p < 0,002	46,30 (45,50–49,30) 46,40
Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$), 10^9/л	0,95 (0,81–1,08) 0,94 p < 0,0001	0,99 (0,57–1,31) 0,87 p < 0,0001	1,07 (0,89–1,29) 1,16
Т-цитотоксические клетки ($CD3^+CD8^+$), %	25,60 (22,60–32,00) 25,80 p < 0,002	27,86 (20,80–31,93) 28,25 p < 0,0001	29,60 (23,50–32,50) 31,50
Т-цитотоксические клетки ($CD3^+CD8^+$), 10^9/л	0,52 (0,44–0,63) 0,47 p < 0,0001	0,57 (0,30–0,91) 0,46 p < 0,0001	0,71 (0,51–0,83) 0,62
TNK-клетки $CD3^+CD(16^+56)^+$, %	16,62 (9,00–19,60) 16,20 p < 0,0005	11,09 (7,55–12,65) 9,60 p < 0,01	11,02 (6,80–11,90) 9,40
TNK-клетки $CD3^+CD(16^+56)^+$, 10^9/л	0,39 (0,16–0,43) 0,32 p < 0,0001	0,22 (0,10–0,33) 0,22 p < 0,01	0,26 (0,12–0,36) 0,22
Т-клетки с рецептором к IL-2 ($CD3^+CD25^+$), %	4,64 (3,00–5,60) 3,70 p < 0,001	1,96 (1,05–1,80) 1,45	0,83 (0,63–0,98) 0,75

ОКОНЧАНИЕ ТАБЛИЦЫ 2

Показатели	I группа (инфильтративная форма) n = 14	II группа (ограниченная форма) n = 15	III группа (контрольная) n = 10
Т-клетки с рецептором к IL-2 ($CD3^+CD25^+$), 10^9/л	0,09 (0,05–0,12) 0,07 p < 0,0001	0,04 (0,01–0,05) 0,03 p < 0,0001	0,02 (0,01–0,03) 0,02
Т-клетки активированные ($CD3^+CDHLA\text{-}DR^+$), %	2,98 (2,40–3,80) 3,00 p < 0,03	0,78 (0,23–0,60) 0,45 p < 0,0001	1,12 (0,35–0,83) 0,50
Т-клетки активированные ($CD3^+CDHLA\text{-}DR^+$), 10^9/л	0,06 (0,03–0,08) 0,07 p < 0,0001	0,02 (0,01–0,02) 0,09 p < 0,0001	0,03 (0,10–0,15) 12,50

Примечание: * среднее значение, ** 1 и 3 квартили, *** медиана, p — коэффициент достоверности отличий от данных контрольной группы.

в 2,3 раза, а активация кислородзависимых механизмов килинга была увеличена в 1,7 раза в сравнении с данными у здоровых людей. Отличия были достоверными (p < 0,0001).

Другим механизмом взаимодействия между микобактериями туберкулеза и организмом является участие в патологическом процессе макрофагов.

Известно, что синтез микобактериями сульфатов и факторов вирулентности приводит к нарушению функций лизосом, что вызывает повреждения макрофагов [4]. В отличие от ранее описанной реакции нейтрофильных фагоцитов, число которых понижалось, количество моноцитов у больных туберкулезом, напротив, увеличивалось. В большей степени такая картина отмечалась у пациентов I группы — в среднем на 33,0%. По данным фаготеста и бурсттеста отмечались однонаправленные изменения у пациентов с туберкуломами (II группа) — в фаготесте регистрировалось снижение количества фагоцитирующих клеток на 11,5%, со снижением функционально-метаболической активности последних на 24,8% в бурсттесте.

Следующими в развитие патологического процесса вовлекаются лимфоциты (табл. 2). IL-1, выделяемый активированными макрофагами, инициирует Т-лимфоциты, прежде всего, Т-хелперы ($CD4^+$), которые вместе с цитотоксическими Т-лимфоцитами ($CD8^+$) сенсибилизируются, выделяя хемотоксины, IFNγ и IL-2, стимулирующие миграцию макрофагов, их бактерицидную активность и увеличивая популяцию В-лимфоцитов.

Очевидно, что при туберкулезе, сопровождающемся недостаточной активацией макрофагов, фагоцитоз становился неэффективным. Клетки не препятствовали размножению микобактерий, нарушался баланс в иммунной защите. В частности, отмечалось снижение числа лимфоцитов у больных с туберкуломами на 3,9%, при инфильтративном туберкулезе — на 11,7%, регистрировалось значительное уменьшение количества Т- и В-лимфоцитов (соответственно в I группе на 24,1 и 34,6%, во II группе — на 34,9 и 42,2%). Среди Т-лимфоцитов наиболее значимым оказалось снижение $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток — в среднем на 24—25% у всех больных.

Воспалительная реакция у исследуемых нами больных II группы приобретала распространенный характер — лейкоцитоз увеличивался у больных с инфильтративной формой туберкулеза — в 1,3 раза.

Важной особенностью наблюдаемого явления стало увеличение числа NK- и TNK-клеток. При этом, у больных I группы нарастание касалось в одинаковой степени обеих популяций этих клеток — повышение отмечалось в среднем в 1,5 раза. У пациентов II группы в меньшей степени это касалось NK-клеток (повышение составило 2%) и в большей — TNK-клеток (1,7 раза). Отличия от контрольной группы были достоверными (p < 0,01).

В оценке маркеров активации Т-клеток нами было выявлено, что большая роль принадлежала $CD25^+$ клеткам. Их количество увеличивалось в группах I и II в 4,9 и в 1,9 раза в сравнении с контрольной группой соответственно. Преобладание активированных клеток периферической крови отмечалось при инфильтративной форме туберкулеза в пределах одной доли легких, что не могло не отражать активности патологического процесса и, как следствие, в дальнейшем может быть предложено к использованию для прогнозирования изменения характера течения туберкулеза.

Маркеры поздней активации в сравнении с контрольной группой экспрессировались на клетках реже на 28% у пациентов с туберкуломами и на 44% — у больных с инфильтративным туберкулезом, что могло являться одной из причин снижения миграции фагоцитов в зону повреждения, так как только активированные клетки являются источником продукции медиаторов межклеточных взаимодействий. Эти данные также сопоставимы с результатами, характеризующими субпопуляционный состав лейкоцитов.

Таким образом, получены данные, позволяющие сделать заключение о следующем. Изменения у больных с инфильтративным туберкулезом сопровождаются выраженной воспалительной реакцией, достоверным снижением числа нейтрофилов (в 2 раза), со значительным понижением фагоцитарной активности этих клеток (до 2,3 раза), выраженной моноцитарной реакцией (повышение на 33%), угнетением клеточных параметров иммунной системы — достоверным снижением числа Т- (на 24%) и В- (на 35%) клеток, активацией клеток-киллеров (NK- и TNK-клеток), что выражается в достоверном повышении их количества в 1,5 раза, отмечается выраженное увеличение числа Т-активированных клеток ($CD25^+$) в 5 раз по сравнению с данными контрольной группы.

Изменения у пациентов с туберкуломами характеризуются значительным достоверным снижением количества фагоцитирующих нейтрофилов (до 4,9 раз) и фагоцитирующих моноцитов, что наблюдается на фоне пониженного количества В-лимфоцитов (на 42%) и Т-лимфоцитов (на 35%). Участие клеточных механизмов в развитии туберкуломы отражают разнонаправленные отклонения субпопуляций Т-лимфоцитов: снижение $CD4^+$, $CD8^+$ и CDHLA-DR+ клеток на 25%, и увеличение $CD25^+$ и TNK-клеток в 1,7–1,9 раза.

Выводы

Оценка фагоцитарной активности клеток является важным критерием определения активности туберкулеза легких на ранних стадиях наблюдения и в процессе лечения.

Туберкулез легких, сопровождающийся формированием туберкуломы, характеризуется значительным снижением числа и функционально-метаболической активности нейтрофильных фагоцитов и моноцитов, выраженным уменьшением количества Т- и В-лимфоцитов, увеличением TNK-клеток.

Инфильтративная форма туберкулеза, локализующаяся в пределах одной доли легких, сопровождается значительной воспалительной реакцией (лейкоцитоз), снижением количества Т- и В-клеток, преобладанием клеток с маркерами ранней активации ($CD25^+$), увеличением функционально-метаболической активности нейтрофильных фагоцитов.

Маркеры ранней активации клетки ($CD25^+$) могут отражать активность патологического процесса и использоваться для прогнозирования изменения характера течения туберкулеза легких.

Список литературы

1. Аксенова В.А., Корюкина И.П., Санакоева Л.П., Фокина Л.А. Диагностические возможности определения специфических изменений фагоцитарной активности лейкоцитов крови у детей при первичной вакцинации БЦЖ и туберкулезной инфекции // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2004. — № 4. — С. 48–55.
2. Аксенова В.А., Корюкина И.П., Черешнев В.А., Санакоева Л.П. Новые возможности применения фагоцитарного теста во фтизиопедиатрии // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 6. — С.42–48.
3. Вольф С.Б., Гельберг И.С., Кроткова Е.Н., Мороз В.Л., Тис А.А. Показатели иммунорезистентности у больных туберкулезом с наличием факторов риска // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2004. — № 2. — С. 105–110.
4. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ловачева О.В., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А., Черниченко Н.В. Особенности макрофагальной формулы бронхоальвеолярного смыва у больных деструктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 12. — С. 17–21.
5. Литвинов В.И., Никоненко Б.В. Гергерт В.Я., Космиади Г.А., Куликовская Н.В., Еремеев В.В., Апт А.С., Мороз А.М., Лядова И.В. Иммунология туберкулеза: современное состояние проблемы // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 1999. — № 7. — С. 8–11.
6. Мамедбеков Э.Н., Алиев К.А., Шукюрова Р.Р. Оценка специфичности и чувствительности предикторов послеоперационных осложнений у больных деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — Т. 87. — № 12. — С. 25–28.
7. Мишин В.Ю., Костенко Е.В., Стаханов В.А., Комогорова Е.Э., Наумова А.Н., Пинегин В.В. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 45–49.
8. Новицкий В.В., Лукьянова Т.А., Стрелис А.К., Уразова О.И., Буйнова Л.Н., Филинюк О.В., Пирогова Н.П., Воронкова О.В., Земляная Н.А. Функциональная активность фагоцитирующих клеток крови при туберкулезе легких // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2006. — № 1. — С. 79–81.