Цитохимическая и микробицидная активность фагоцитов крови у больных туберкулезом легких

Филинюк О.В., Земляная Н.А., Стрелис А.К., Уразова О.И., Воронкова О.В., Шевцова Н.М., Есимова И.Е.

Cytochemical and mycrobicide activity of blood phagocytes in pulmonary tuberculosis patients

Filinyuk O.V., Zemlyanaya N.A., Strelis A.K., Ourazova O.I., Voronkova O.V., Shevtsova N.M., Yesimova I.Ye.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Филинюк О.В., Земляная Н.А., Стрелис А.К. и др.

С целью оценки неспецифической реактивности организма у 102 больных туберкулезом легких с различной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам проведено изучение цитохимической активности и микробицидных свойств нейтрофилов и моноцитов периферической крови до начала лечения и после окончания интенсивного и поддерживающего курсов традиционной противотуберкулезной терапии. Установлено, что течение туберкулезного процесса в легких до и на фоне лечения вне зависимости от чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам сопровождается повышением активности гидролитических ферментов лейкоцитов, уровня цитоплазматических катионных белков на фоне пониженного содержания гликогена в клетках, показателей индуцированного НСТ-теста и резерва реактивности нейтрофилов. При этом содержание липидов в нейтрофилах и моноцитах претерпевает разнонаправленные изменения.

Ключевые слова: туберкулез легких, нейтрофилы, моноциты, фагоцитоз.

Aimed at non-specific reactivity of the organism, cytochemical activity and microbicidal properties of blood neutrophils and peripheral blood monocytes were studied in 102 patients with drug-sensitive pulmonary tuberculosis before the treatment, after intensive phase of therapy and after stopping anti-tuberculosis therapy. Increased hydrolytic enzymes' activity of leucocytes, levels of non-cationic proteins and decreased levels of cellular glycogen and induced NBT-test were observed without their dependence on drug-sensitivity of mycobacterial tuberculosis before and during the treatment. At the same time, content of lipids in neutrophils and monocytes undergoes different changes.

Key words: pulmonary tuberculosis, neutrophils, monocytes, phagocytosis.

УДК 616.24-002.5:616.15-018.53

Введение

В первой линии эффекторных механизмов иммунологического гомеостаза в противoinфекционной защите выступают фагоцитирующие клетки, которые обладают мощным цитотоксическим потенциалом, исключительной реактивностью и высокой мобилизационной готовностью [5, 7, 9].

При туберкулезе легких главные события разворачиваются в очаге поражения, однако циркулирующие фагоциты вносят свой вклад в ситуацию как при переходе из крови в ткани, так и непосредственно в крово-

токе при наличии bacteriemia [2]. К циркулирующим фагоцитам относятся полиморфно-ядерные нейтрофилы и моноциты. Важным механизмом их бактерицидной функции является респираторный взрыв, при котором высвобождается большое количество активных форм кислорода (АФК), оказывающих повреждающее действие на микробы посредством инициации цепной реакции перекисления их мембранных липидов.

В настоящее время общеизвестно, что нейтрофилы наряду с мононуклеарными фагоцитами, которым принадлежит ведущая роль в противотуберкулезной защите [1], способны уничтожить как вирулентные,

так и авирулентные штаммы микобактерий туберкулеза посредством высвобождения АФК.

Важным показателем естественной резистентности организма является функция фагоцитов, ответственная за внутриклеточное переваривание микроорганизмов. Активность микробицидной системы обеспечивается содержимым азурофильных и специфических гранул нейтрофилов и мощной свободнорадикальной и лизосомальной системой моноцитов [5, 6, 7].

Основным методом, позволяющим оценить метаболизм фагоцитирующих клеток, сегодня является цитохимический анализ. Диагностические системы, основанные на цитохимических характеристиках клеток крови, давно широко внедрены в практическую гематологию и в настоящее время активно включаются в практику обследования больных с общесоматическими и инфекционно-воспалительными заболеваниями. Согласно исследованиям ряда авторов, цитохимический анализ является высокоинформативным и относительно доступным методом изучения клетки [4, 10]. Неоспоримым является факт, что клетка как микроэлемент организма в первую очередь отражает те изменения, которые впоследствии могут проявиться на макроуровне. Изучение же строения и функционирования фагоцита способствует наилучшему пониманию специфических процессов, происходящих в организме в ходе течения инфекции.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилась оценка цитохимического статуса фагоцитов (нейтрофилов и моноцитов) периферической крови и их бактерицидного потенциала у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких до и в процессе антимикобактериального лечения.

Материал и методы

Обследовано 102 больных (76 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет с инфильтративным ($n = 65$), диссеминированным ($n = 21$) и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких ($n = 16$). Больные были разделены на две группы: чувствительные (1-я группа, 46 человек) и устойчивые (2-я группа, 56 пациентов) к противотуберкулезной терапии. При этом пациенты 2-й группы имели устойчивость, как минимум, к трем препаратам — изониазиду, рифампицину, стрептомицину. Лекарственную устойчивость мико-

бактерий туберкулеза определяли традиционным методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна—Йенсена.

Исследование цитохимических показателей проводили в три этапа: до лечения, в конце интенсивной фазы и после курса поддерживающей противотуберкулезной терапии (после полного курса лечения).

Контрольную группу составили 25 здоровых лиц (22 мужчины и 3 женщины) аналогичного возраста.

Материалом для исследования служили полиморфно-ядерные лейкоциты и моноциты периферической крови.

Мазки периферической крови готовили с помощью метода лейкоконцентрации венозной крови (с трилоном Б) [3]. Определение активности миелопероксидазы в нейтрофилах и моноцитах проводили бензидиновым методом, кислой фосфатазы — по методу Goldberg—Barka, неспецифической эстеразы — по Hayhoe—Quaglino, определение содержания гликогена — по McManus (ШИК-реакция), определение содержания неферментного катионного белка — по методу Шубича. Для количественного выражения результатов рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) [10].

Бактерицидный потенциал клеток, реализуемый посредством кислородного взрыва, оценивали по показателям спонтанного и стимулированного НСТ-теста. По показателю спонтанного НСТ-теста характеризовали уровень базального окислительного метаболизма, а по значению индуцированного — функциональный резерв клеток, для оценки которого рассчитывали резерв реактивности нейтрофилов (РРН), представляющий собой разницу показателей индуцированного и спонтанного НСТ-тестов.

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением для каждой выборки следующих параметров: $\bar{X}$ — среднее арифметическое; m — ошибка среднего. Сравнение средних величин изучаемых показателей проводили с помощью непараметрического U -критерия Манна—Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При изучении цитохимических показателей фагоцитирующих клеток установлено, что уровень кислороднезависимых и кислородзависимых биоцидных

эффектов нейтрофилов и моноцитов у обследованных больных претерпевал выраженные изменения. Было выявлено достоверное повышение (по сравнению с нормой) уровня кислой фосфатазы в моноцитах у пациентов обеих групп во все сроки наблюдения и в нейтрофилах — после окончания курса интенсивной противотуберкулезной терапии. Аналогичные изменения претерпевал СЦК щелочной фосфатазы в нейтрофилах, величина которого превышала контрольные значения до начала лечения и проявляла тен-

денцию к последующему увеличению в динамике терапии (от $1,17 \pm 0,01$ до лечения до $1,48 \pm 0,02$ после завершения терапии у больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких (ЛЧТЛ) и от $1,27 \pm 0,09$ до $1,48 \pm 0,02$ — у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (ЛУТЛ)). Уровень неспецифической эстеразы в моноцитах и нейтрофилах у больных ТЛ до лечения также был повышенным и сохранялся таковым в последующие сроки наблюдения (таблица).

Показатели цитохимической активности фагоцитов периферической крови и НСТ-теста у здоровых доноров и больных туберкулезом легких ($X \pm m$)

Показатель	Лейкоциты	Здоровые доноры	Больные лекарственно-чувствительным ТЛ (1-я группа)			Больные лекарственно-устойчивым ТЛ (2-я группа)		
			До лечения	После курса интенсивной терапии	После курса поддерживающей терапии	До лечения	После курса интенсивной терапии	После курса поддерживающей терапии
Гликоген	Мон	$1,21 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$0,50 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,74 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$0,55 \pm 0,10$ $p_1 < 0,001$	$0,46 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,71 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
	Нф	$2,56 \pm 0,03$	$1,92 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$	$1,87 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$2,37 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01$ $p_4 < 0,001$	$2,06 \pm 0,14$ $p_1 < 0,01$	$2,04 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	$2,29 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,01$
Липиды	Мон	$2,79 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,54 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$	$0,55 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,50 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$0,46 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,52 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$
	Нф	$2,43 \pm 0,02$	$2,51 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$	$2,79 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$2,18 \pm 0,37$ $p_4 < 0,001$	$2,56 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$	$2,92 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	$2,54 \pm 0,32$ $p_1 < 0,001$
НКБ	Нф	$1,43 \pm 0,02$	$1,43 \pm 0,02$	$1,62 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$1,85 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$1,55 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$	$1,55 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$1,88 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
НЭ	Мон	$0,95 \pm 0,02$	$1,84 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$	$1,63 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	$1,82 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$2,00 \pm 0,13$ $p_1 < 0,005$	$1,70 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$1,82 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$
	Нф	$1,02 \pm 0,02$	$1,99 \pm 0,24$ $p_1 < 0,001$	$1,85 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$1,61 \pm 0,04$ $p_4 < 0,001$	$1,72 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$	$1,99 \pm 0,03$	$1,65 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$
МПО	Нф	$1,91 \pm 0,06$	$2,21 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$2,43 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$2,66 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$2,37 \pm 0,13$ $p_1 < 0,01$	$2,47 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$2,68 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
КФ	Мон	$0,38 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$1,13 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$1,09 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$1,06 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$1,17 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$1,08 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$
	Нф	$0,94 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,03$	$1,21 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	$0,89 \pm 0,04$ $p_4 < 0,001$	$1,00 \pm 0,04$	$1,33 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	$0,87 \pm 0,05$ $p_4 < 0,001$
ЩФ	Нф	$1,01 \pm 0,01$	$1,17 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$	$1,27 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	$1,48 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$1,27 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$	$1,22 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$1,48 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
НСТ-тест спонтанный, %	Нф	$21,80 \pm 1,89$	$21,27 \pm 3,75$	$22,50 \pm 3,57$	$21,60 \pm 5,81$	$22,43 \pm 3,25$	$20,85 \pm 2,88$	$27,00 \pm 7,82$
НСТ-тест индуцированный, %	Нф	$49,04 \pm 1,38$	$31,07 \pm 4,37$ $p_1 < 0,001$	$32,42 \pm 6,33$ $p_1 < 0,001$	$34,00 \pm 6,38$ $p_1 < 0,001$	$38,33 \pm 5,49$ $p_1 < 0,001$	$36,80 \pm 4,96$ $p_1 < 0,001$	$37,89 \pm 6,75$ $p_1 < 0,05$
РРН, %	Нф	$27,24 \pm 1,21$	$9,80 \pm 1,37$ $p_1 < 0,001$	$9,92 \pm 1,93$ $p_1 < 0,001$	$12,40 \pm 2,32$ $p_1 < 0,05$	$15,90 \pm 2,27$ $p_1 < 0,05$	$15,95 \pm 2,15$ $p_1 < 0,05$	$10,89 \pm 1,94$ $p_1 < 0,05$

Примечание. p_1 — уровень статистической значимости различий показателей в моноцитах (Мон) и нейтрофилах (Нф) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров; p_2 — между показателями у больных с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (ТЛ); p_3 — у больных ТЛ до лечения; p_4 — у больных ТЛ после курса интенсивной терапии; НКБ — неферментные катионные белки; НЭ — неспецифическая эстераза; МПО — миелопероксидаза; КФ — кислая фосфатаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; НСТ — нитросиний тетразолий; РРН — резерв реактивности нейтрофилов.

Мощной биоагрессивной системой нейтрофилов является респираторный взрыв. Его продукты — АФК (супероксид-анион, синглетный кислород, гидроксильный радикал, перекись водорода) — образуются в нейтрофилах при стимуляции *de novo* и являются чувствительным индикатором функциональной активности клеток. Оксиданты нейтрофилов способны модифицировать липиды, белки, углеводы и нуклеиновые кислоты, что в конечном итоге нарушает структурную организацию атакуемого объекта [2, 8]. Однако у больных ЛЧТЛ и ЛУТЛ спонтанный уровень НСТ-теста в нейтрофилах не изменялся, тогда как показатели индуцированного НСТ-теста и РРН оказались существенно ниже, чем у здоровых доноров, как до начала, так и в процессе противотуберкулезной химиотерапии (см. таблицу), что, вероятно, может быть признаком формирующегося истощения механизмов АФК-зависимого киллинга на фоне гиперактивации клеток.

Продукция АФК в фагоцитах тесно сопряжена с деятельностью миелопероксидазы — маркерного фермента азурофильных гранул нейтрофилов, бактерицидный эффект которого опосредуется главным образом продукцией реактогенного гипохлорита. Высокое содержание в клетках миелопероксидазы, одного из основных кислородзависимых звеньев киллинга инфектогенов, служит доказательством активированного состояния нейтрофилов. Дефицит фермента, напротив, рассматривается в качестве фактора энзиматической незрелости гранулоцитов, дефицита их переваривающей активности [2, 3, 10]. Изучение активности миелопероксидазы показало увеличение содержания фермента в нейтрофилах у больных ТЛ вне зависимости от сроков наблюдения и чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам с максимальной его выраженностью в конце лечения — до $2,66 \pm 0,04$ у больных ЛЧТЛ и до $2,68 \pm 0,03$ — при ЛУТЛ (см. таблицу).

В синергетическом взаимодействии с системой миелопероксидазы — H_2O_2 находятся неферментные катионные белки, локализующиеся в азурофильных и специфических гранулах нейтрофилов. Пероксидаза способна потенцировать цитотоксичность лизосомальных катионных белков, обладающих протеолитическим действием как в отношении инородных струк-

тур, так и собственных тканей и обеспечивающих реализацию целого ряда защитно-приспособительных реакций (проницаемость клеточной мембраны, хемотаксис, опсонизация, фагоцитоз и др.). По результатам настоящего исследования, уровень неферментных катионных белков в нейтрофилах на начало лечения соответствовал норме с последующим выраженным его повышением после проведения интенсивной и поддерживающей терапии (до $1,62 \pm 0,03$ и $1,85 \pm 0,01$ при ЛЧТЛ и до $1,55 \pm 0,02$ и $1,88 \pm 0,02$ — у больных с ЛУТЛ соответственно) (см. таблицу).

Известно, что гликоген является главным источником энергии в клетке, особенно в бескислородных условиях. Во время дыхательного взрыва потребляется до 30% метаболизируемой глюкозы, что обеспечивает иногда более чем 50-кратное увеличение потребления клеткой кислорода [2]. Цитохимическое исследование содержания гликогена в нейтрофилах и моноцитах позволяет определить пластический и энергетический потенциал клетки. По результатам проведенного исследования установлено, что у больных ТЛ обеих групп наблюдения уровень этих параметров был сниженным. Минимальное значение показателя в моноцитарных клетках (снижение в 2,6 раза) устанавливалось у больных с ЛЧТЛ на начало лечения ($0,47 \pm 0,04$) с дальнейшим повышением до $0,74 \pm 0,02$ к моменту окончания лечения. При этом количество гликогена в нейтрофилах у больных ЛУТЛ после завершения курса интенсивной терапии было существенно выше, чем у больных с ЛЧТЛ (см. таблицу), что, вероятно, объясняется более «мягким» активирующим действием лекарственно-резистентных штаммов микобактерий туберкулеза на клетки гранулоцитарного ряда.

Исключительно важным компонентом поддержания гомеостаза всего организма и активности иммунной системы являются липиды. Представители разных классов липидов обладают активным иммуномодулирующим потенциалом, играя роль посредников в передаче сигналов от рецепторов к ядру клетки. В клетках липиды могут быть структурированными (включенными в состав мембранных комплексов) и свободными (образующими гранулы в цитоплазме). В цитоплазматических гранулах содержатся в основном

триглицериды и жирные кислоты, используемые клеткой (равно как и гликоген) в качестве энергетического субстрата для синтеза ряда биологически активных метаболитов [2, 9, 10]. Содержание липидов в моноцитах и нейтрофилах у пациентов с ТЛ было неодинаковым. Так, в мононуклеарных фагоцитах у больных ЛЧТЛ регистрировалось снижение СЦК липидов до $0,47 \pm 0,02$ по сравнению с контролем без дальнейших выраженных динамических изменений показателя. В нейтрофилах у больных ЛЧТЛ и ЛУТЛ, напротив, концентрация липидов была достоверно выше нормы (см. таблицу). По-видимому, это объясняется меньшей вовлеченностью нейтрофилов (нежели моноцитов) в патогенез туберкулезной инфекции. Некоторые авторы утверждают, что нейтрофилы при туберкулезе не способны к завершённому фагоцитозу микобактерий. В то же время показано, что накопление продуктов частичного распада микобактерий, опосредованного нейтрофилами, влечет за собой стимуляцию лимфоцитов, организующих кооперацию иммунокомпетентных клеток и «наделяющих» моноциты способностью к избирательному хемотаксису и завершённому фагоцитозу [1, 5, 7].

Таким образом, данные цитохимического анализа и НСТ-теста нейтрофилов и моноцитов у больных с ЛЧТЛ и ЛУТЛ являются объективным критерием оценки состояния неспецифической резистентности организма. Результаты исследования демонстрируют, что в условиях специфического поражения легких отмечаются серьезные изменения метаболической активности клеток, которые не зависят от устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. В этой связи у больных ТЛ имеет место явная активация клеток, проявляющаяся, по-видимому, по «затратному» принципу. Возрастание миелопероксидазной, фосфатазной и эстеразной активности лейкоцитов и содержания неферментных катионных белков в нейтрофилах объясняется, вероятно, усилением фагоцитоза, поскольку известно, что моноциты и нейтрофильные гранулоциты первыми реагируют на возбудитель, атакуя микроорганизмы с помощью киллинговых реакций, подвергая гидролизу микроорганизмы, умерщвленные посредством миелопероксидазной системы и катионных белков. В то же время наряду с показателями «всплеска» функциональной активности фагоцитирующих клеток были зарегистрированы признаки их метаболического ис-

тощения, выражающегося в снижении активности индуцированного НСТ-теста, РРН, истощении депо глюкозы, уменьшении содержания липидов (в моноцитах), являющихся энергетическим и пластическим субстратом реакций, реализующихся в клетке в процессе иммунного ответа, что может быть причиной формирования функциональной несостоятельности клеток, а следовательно, условием дисрегуляции системы врожденного противомикробного иммунитета и длительного пребывания инфектогена в организме.

Выводы

1. Течение ТЛ вне зависимости от чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам сопровождается увеличением ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов и содержания неферментных катионных белков в нейтрофилах. Указанные изменения имеют место как до лечения, так и на фоне противотуберкулезной терапии.

2. Снижение содержания липидов (в моноцитах), гликогена (в моноцитах и нейтрофилах), показателей индуцированного НСТ-теста и резерва реактивности нейтрофилов у больных ТЛ свидетельствует о метаболическом истощении фагоцитирующих клеток.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации № НШ-1051.2003.4 и молодых ученых МК-147.2003.04, МД-3880.2005.7.

Литература

1. Авербах М.М., Ерохин В.В. Туберкулез / Под ред. А.Г. Хоменко. М.: Медицина, 1996. 249 с.
2. Каменская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Некоторые метаболические характеристики циркулирующих фагоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. 2002. № 3. С. 38—42.
3. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 365 с.
4. Леуцкий В.Б. Цитохимические исследования лейкоцитов. Л.: 1973. 152 с.
5. Маянский А.Н. Нейтрофил как эффектор в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности // Иммунология. 1983. № 2. С. 21—26.
6. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофилах и макрофагах. Новосибирск: Наука, 1989. 342 с.
7. Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Коньшикина Т.М. Неоднородность нейтрофилов человека в реакциях специфической адгезии // Иммунология. 1989. № 3. С. 55—58.

Экспериментальные и клинические исследования

8. *Славинский А.А.* Критерии функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, основанные на компьютерном анализе изображения и люминесценции: Дис. ... д-ра биол. наук. М., 2000. 256 с.
9. *Фрейдлин И.С.* Система мононуклеарных фагоцитов. М.: Медицина, 1984. 178 с.
10. *Хейхоу Дж.Ф.Г., Кваглино Д.* Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983. 319 с.

Поступила в редакцию 06.11.2006 г.

Утверждена к печати 20.11.2006 г.