

ВЛИЯНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ ОСТИТЕ

М.Л. Витовская, Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова, С.Н. Васильева, А.С. Кафтырев, Б.М. Ариэль, Е.С. Кириллова, Т.А. Новицкая, С.В. Искровский, М.С. Сердобинцев

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России,
директор – д.м.н., профессор П.К. Яблонский
Санкт-Петербург

Изучено влияние ронколейкина на процессы восстановления костной ткани при пластике операционных дефектов (аутокость+ OsteoSet-T) на модели экспериментального туберкулезного остита у 36 кроликов, вызванного лекарственно устойчивым клиническим штаммом *M. tuberculosis*. Проведен сравнительный анализ результатов применения ронколейкина (12,5 мкг/кг, 5 инъекций, 1 раз в 3 дня) на фоне противотуберкулезного лечения в до- и послеоперационном периодах. Эффективность оценивали через 1 и 6 месяцев после хирургического вмешательства по фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, рентгенологическому исследованию зоны пластики; гистологическому изучению срезов костной ткани.

Установлено, что наиболее результативным оказалось использование ронколейкина в послеоперационном периоде. Показано, что ронколейкин способствовал ускорению перестройки пластического материала «OsteoSet-T», снижению распространенности очагов специфического воспаления в костной ткани и исчезновению альтеративно-некротического компонента; повышению интенсивности остеогенеза с новообразованием костных балок, а также активации процессов кроветворения в костном мозге. Интенсификация репаративных процессов в костной ткани сочеталась с отчетливой активацией фагоцитоза.

Ключевые слова: экспериментальный туберкулезный остит, некрэтомия, пластика дефекта, ронколейкин, перитонеальные макрофаги, репаративный остеогенез.

THE INFLUENCE OF RONCOLEUKIN ON REPARATIVE PROCESSES OF BONE TISSUE IN EXPERIMENTAL TUBERCULOUS OSTEITIS

M.L. Vitovskaya, N.V. Zabolotnykh, T.I. Vinogradova, S.N. Vasilyeva, A.S. Kaftyrev, B.M. Ariel, E.S. Kirillova, T.A. Novitskaya, S.V. Iskrovskiy, M.S. Serdobintsev

Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
director – P.K. Yablonsky, MD Professor
St. Petersburg

The effect of Roncoleukin on the recovery of the bone tissue in plastic operational defects (autobone+OsteoSet-T) on the model of experimental tuberculous osteites in 36 rabbits caused by drug resistant clinical strains of *M. tuberculosis* was studied. It was conducted a comparative analysis of the results of applying of Roncoleukin (12,5 mg/kg, 5 injections, one every 3 days) with anti-tuberculosis treatment in pre-and post-operative period. Efficacy was assessed in 1 and 6 months of surgical intervention on the phagocytic activity of peritoneal macrophages, X-ray study of plastics area, histological study of bone tissue sections.

It was found that the most effective use of Roncoleukin appeared in the postoperative period. The analysis showed that Roncoleukin helped to accelerate the restructuring of plastic material - OsteoSet-T, reducing the prevalence of specific foci of inflammation in the bone tissue and the disappearance of alternative necrotic component; the increase of osteogenesis intensity with the new bone beams formation., as well as the activation of hematopoiesis in bone marrow. The intensification of reparative processes in the bone combined with a distinct activation of phagocytosis.

Key words: experimental tuberculous osteitis, necrectomy, plastic defect, Roncoleukin, peritoneal macrophages, reparative osteogenesis.

Введение

Клинические проявления туберкулеза и эффективность его лечения во многом обусловлены характером иммунного ответа макроорганизма на внедрение *M. tuberculosis*

(МБТ). Наиболее распространенная патология иммунитета при туберкулезе – расстройство Т-регуляторных влияний и цитокинового звена.

Этот тип иммунного ответа как своеобразное проявление регуляторно-метаболического

равновесия в условиях постоянно действующего инфекционного фактора обнаруживается практически при всех локализациях туберкулезной инфекции, в том числе и при костно-суставном туберкулезе [5, 10, 12, 16]. При последнем дисбаланс иммунного ответа определяет, в частности, торпидное течение процессов заживления, характерного для обратного развития инфекции после основного метода лечения – некрэктомии фокусов специфического воспаления и заместительной пластики костных дефектов. Поэтому стимуляция репаративного остеогенеза является необходимым компонентом лечения больных костно-суставным туберкулезом, особенно в современных условиях широкого распространения инфекции с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, когда требуется интенсивная многокомпонентная, часто недостаточно эффективная специфическая терапия, подавляющая иммунный ответ [3].

В настоящее время в комплексном лечении туберкулеза активно используются препараты, избирательно стимулирующие Th1 лимфоциты, а также макрофаги, являющиеся одними из основных клеток инволюции воспаления [6, 9, 15].

В ФБГУ «СПбНИИФ» Минздрава России доказана эффективность включения в терапию туберкулеза легких отечественного генно-инженерного аналога интерлейкина 2 (rIL-2) – ронколейкина [7]. Однако механизм действия последнего у животных с экспериментальными переломами трубчатых костей остается не вполне ясным [4].

Цель работы – изучение влияния ронколейкина на процессы восстановления костных структур при пластике операционных дефектов на модели экспериментального туберкулезного остита.

Материал и методы

Работа выполнена на 42 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг. Туберкулезный остит моделировали на 36 кроликах по разработанной нами методике [14] путем введения в дистальный эпиметафиз бедренной кости 1×10^6 клеток клинического изолята *M. tuberculosis* № 5419 СПбНИИФ с устойчивостью к четырем противотуберкулезным препаратам (ПТП): изониазиду (10 мкг/мл), рифампицину (40 мкг/мл), стрептомицину (10 мкг/мл), этионамиду (30 мкг/мл). Для обеспечения анальгезирующего, миорелаксирующего и седативного эффектов животным вводили раствор рометара 2% (Xylazinum) внутримышечно в объеме 1,0–1,5 мл.

Первая группа состояла из 6 интактных кроликов (незараженных, нелеченных, неоперированных).

Вторая (контрольная) группа – 12 животных, которым после моделирования очага специфического воспаления и его рентгенологической визуализации назначали химиотерапию (изониазид 25 мг/кг подкожно; амикацин 30 мг/кг внутримышечно; этамбутол и офлоксацин соответственно 50 и 20 мг/кг внутривенно). Через 1 месяц лечения выполняли некрэктомию очага и комбинированное замещение операционного дефекта кристаллическим сульфатом кальция в сочетании с 4% тобрамицином (OsteoSet-T) и аутокостным трансплантатом, заготовленным из гребня крыла подвздошной кости.

Третья группа состояла из 12 кроликов, условия эксперимента были аналогичны второй группе, отличие – использование ронколейкина в дозе 12,5 мг/кг (1 раз в 3 дня, 5 инъекций внутривенно) до операции.

Четвертая группа также состояла из 12 животных, которые в аналогичных условиях получали ронколейкин сразу после некрэктомии и пластики дефекта.

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. №755). Пищевой рацион соответствовал приказу Минздрава СССР №1179 от 10 октября 1983 г. «Нормативы затрат кормов для лабораторных животных» со свободным доступом к воде. Кроликов выводили из опыта с использованием летальных доз эфирного наркоза.

Эффект ронколейкина оценивали через 1 и 6 месяцев после операции по следующим показателям:

1) фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов (пМф), полученных из лаважа брюшной полости кроликов, в однослойной культуре (1×10^6 клеток) в отношении клеточной взвеси дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae*, опсонизированных сывороткой мышей. Вычисляли фагоцитарную активность пМф (ФА), фагоцитарное число (ФЧ), показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) и индекс его завершенности (ИЗФ);

2) результатам рентгенологического исследования зоны оперативного вмешательства (в двух проекциях) и рентгенографии макропрепаратов после выведения животных из опыта;

3) гистологической оценке срезов костной ткани. Участок кости фиксировали в 10% формалине, декальцинировали в 25% растворе Трилона Б, заливали в целлоидин-парафин.

Приготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также азур II-эозином. Исследование препаратов осуществляли с помощью эргономичного микроскопа «Olympus BX45», снабженного программным обеспечением «Olympus DP-Soft».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических методов Вилкоксона-Манна-Уитни и Фишера.

Результаты и обсуждение

Рентгенологические и гистологические данные. Использование ронколейкина в послеоперационном периоде отчетливо увеличило скорость рассасывания материала «OsteoSet-T». На это указывает регистрация только средней и низкой интенсивности излучения в области пластики (рис. 1 б), тогда как в контрольной группе сохранялась его визуализация на уровне высокой плотности. Имплантант неплотно заполнял костный дефект, что объяснялось замедленным процессом его перестройки (рис. 1 а). Кроме того, у кроликов четвертой группы на фоне изменения плотности имплантата обнаружено появление первичных признаков формирования костной ткани в виде облаковидного компонента (в 33,3% случаев против 0% в контроле, $p < 0,05$), а также снижение активности воспалительного процесса, на что указывает отсутствие перистальной реакции во всех случаях (в контроле – у 85,7%, $p < 0,001$).

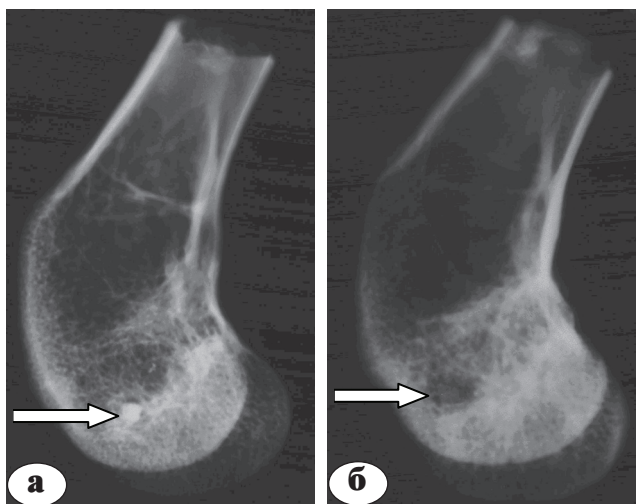


Рис. 1. Рентгенограммы коленного сустава через месяц после комбинированной костной пластики (ув. X 6): а – кролика, леченного только противотуберкулезными препаратами; б – кролика, получавшего ронколейкин в послеоперационном периоде. Определяется зона пластики в дистальном отделе бедренной кости (стрелка): а – с тенью высокой интенсивности сигнала и зоной просветления между стенками ложа и трансплантатом; б – с тенью низкой интенсивности, заполняющей костную полость

Введение кроликам ронколейкина в дооперационном периоде (третья группа наблюдения) отразилось только на скорости рассасывания OsteoSet-T по регистрации интенсивности имплантата (средняя и низкая плотность в 100% случаев). Признаков формирования первичной костной ткани в этой группе не зарегистрировано.

Через 6 месяцев после некрэктомии очага и пластики дефекта во всех опытных группах наблюдалась сходная рентгенологическая картина перестройки имплантата, о чем свидетельствовали средняя и низкая интенсивность сигнала и признаки формирования в отдельных случаях первичной костной ткани.

Морфологическое исследование зоны пластики через месяц после замещения дефекта во всех случаях показало его заполнение аутокостью и остеоидной тканью, содержащей небольшие округлые полости различного диаметра, по видимому, на месте гранул сульфаткальциевого материала (рис. 2 а). У всех опытных животных в костной ткани, окружающей трансплантат, отмечены признаки активности специфического воспалительного процесса: небольшие эпителиоидноклеточные гранулемы, крупные некротические очаги с ядерным детритом в центре (рис. 2 б), участки с атрофичными костными балками, секвестрация, резорбция и некроз костных балок, а также дистрофические изменения хрящевой ткани. В то же время во всех группах наблюдения регистрировали и признаки активного остеогенеза: пролиферацию остеобластов на поверхности костных балок, низко- и высокодифференцированную остеоидную ткань с множеством капилляров и рыхлыми фиброзными структурами, вновь образованные костные балки, участки гиперплазии костного мозга со скоплениями молодых кроветворных клеток, а также мегакариоцитов.

Ронколейкин, как и по рентгенологическим показателям, оказал наиболее отчетливое действие на процессы восстановления костной ткани при его использовании в послеоперационном периоде (рис. 2 в, г). Так, уже через месяц после операции у кроликов четвертой группы в 3 раза реже обнаруживался некроз костных балок (16,7% против 50% в контроле) и в 4 раза – дистрофия хряща (соответственно 16,7% и 66,7%, $p < 0,02$). Реже отмечались и признаки фиброобразования: фиброз костного мозга зафиксирован у 33,3% кроликов против 100% в контрольной группе ($p < 0,001$), фиброз хряща – 50% против 66,7% случаев, фиброз остеоидной ткани – соответственно 16,7% и 66,7% ($p < 0,02$).

Наряду с этим, при лечении иммунокорректором имела место существенная стимуляция

процессов гиперплазии в костном мозге, где отмечалась активация мегакариоцитарного и эритроидного ростков кроветворения. Стимуляция мегакариоцитарного роста в костном мозге животных зафиксирована по тотальной гиперплазии (50% против 0% в контрольной группе, $p < 0,01$), большому количеству крупных мегакариоцитов (соответственно 50% и 16,7%, см. рис. 2 в), эмperiополезису – захвату мегакариоцитами других кроветворных клеток (в 50% случаев против 0%, $p < 0,01$) и появлению мегакариоцитарных кластеров – скоплений мегакариоцитов (33,3% случаев против 0%, $p < 0,05$). Кроме того, при назначении ронколейкина в 3 раза чаще (в 50% случаев по сравнению с 16,7% в контрольной группе) выявлялась тенденция к мегалобластическому эритропоэзу. Полученные результаты, скорее всего, напрямую связаны с основным механизмом действия ронколейки-

на – стимуляцией Th-1 иммунного ответа, поскольку известна способность Т-лимфоцитов усиливать нелимфоидное кроветворение [11].

Направленность признаков восстановления костной ткани имела сходный характер при различных схемах применения ронколейкина, однако степень их выраженности была несколько меньшей при использовании препарата в дооперационный период (третья группа наблюдения).

Через 6 месяцев после оперативного лечения во всех опытных группах наблюдалось сокращение частоты выявления морфологических признаков специфического воспаления в костной ткани, причем наиболее существенное – у кроликов, получавших ронколейкин после операции (4 группа). Так, реже, чем у кроликов второй группы, выявлялись очаги инфильтрации (у 33,3% против 75%, $p < 0,05$), некротизированные балки (соответственно 16,7% и 37,5%), дистро-

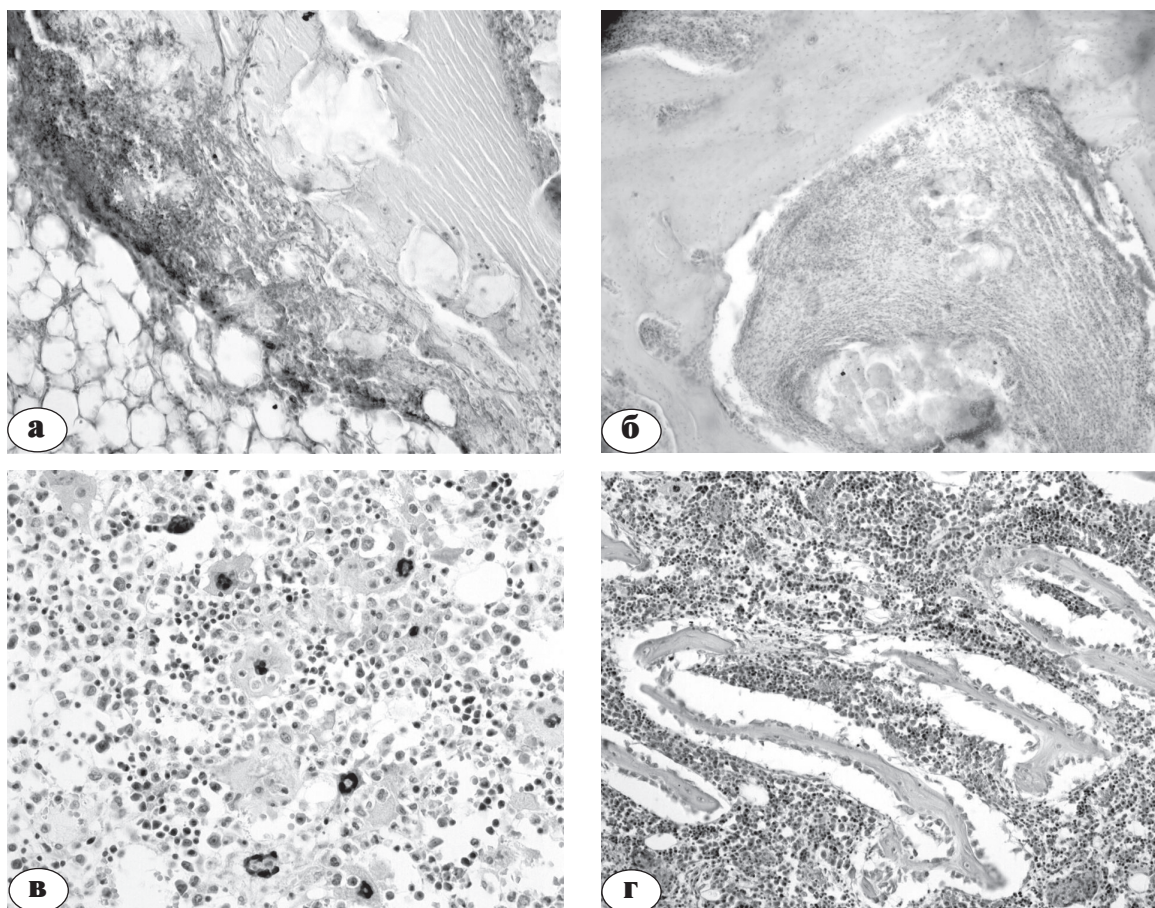


Рис. 2. Микрофотографии гистологических срезов костной ткани эпиметафиза бедренной кости кроликов, зараженных лекарственно-устойчивым штаммом *M. tuberculosis* № 5419 СПБНИИФ, через месяц после некрэктомии и комбинированной пластики без ронколейкина (а, б) и на фоне его назначения (в, г). Окраска гематоксилином и эозином: а – заполнение операционного дефекта в эпиметафизе бедренной кости аутокостью. Полости различного диаметра на месте гранул сульфат кальциевого материала «OsteoSet-T», ув. х 300; б – крупный некротический очаг специфической инфильтрации, ув. X 300; в – костный мозг кролика, получавшего ронколейкин в послеоперационном периоде. Определяется большое количество крупных мегакариоцитов (некоторые – с эмperiополезисом) и лимфоцитов, ув. х 600; г – новообразованные костные балки с пролиферирующими остеобластами на их поверхности у кролика, получавшего ронколейкин в послеоперационном периоде, ув. х 300

фия хряща (66,7% и 75% случаев). Не обнаружено очагов некроза с ядерным детритом (0% против 37,5% в контрольной группе, $p < 0,05$), что свидетельствует о снижении степени выраженности альтерации. Под влиянием ронколейкина наблюдалась более выраженная стимуляция процессов заживления и активного кроветворения в костном мозге. Чаще, чем в контрольной группе, отмечалась недифференцированная (в 100% против 12,5% случаев, $p < 0,001$) и высокодифференцированная (соответственно 50% и 12,5%, $p < 0,05$) остеоидная ткань, а также новообразованные балки (в 100% случаев против 62,5%, $p < 0,02$). В костном мозге также чаще, чем в контроле, регистрировались признаки стимуляции как лимфоидного, так и миелоидного роста.

Назначение ронколейкина в дооперационном периоде, равно как и по результатам месячного наблюдения, в меньшей степени отразилось на характеристиках туберкулезного процесса и процессах заживления. Менее эффективно в этой схеме также было влияние ронколейкина на ростки кроветворения в костном мозге.

Иммунологические данные. Исследование фагоцитоза у животных контрольной группы через месяц после некрэтомии и комбинированной пластики операционного дефекта выявило выраженное подавление активности фагоцитарных реакций, причем ингибированы были как поглотительная, так и переваривающая функции пМФ по трем из четырех изученных показателей: ФА в среднем была в 1,6 раза ниже, чем у интактных кроликов ($p < 0,05$), ФЧ – в 1,2 раза

($p < 0,05$), ПЗФ – в 2,5 раза ($p < 0,01$). Угнетение фагоцитоза в этой группе сохранялось практически на том же уровне и через 6 месяцев после оперативного вмешательства (рис. 3).

Аналогичные тенденции нарушения фагоцитоза у кроликов с распространенным специфическим поражением костной ткани отмечены нами и в предыдущих работах [10].

Ронколейкин в обеих схемах использования отчетливо повысил функциональную активность пМФ до уровня интактной группы. Однако его применение в дооперационном периоде по сравнению с параметрами контрольной группы привело к достоверному повышению лишь одного из показателей, отражающих поглотительную способность пМФ: через месяц наблюдения – ФА пМФ в 1,4 раза ($p < 0,05$), через 6 месяцев – ФЧ – в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Более эффективным оказалось использование ронколейкина в послеоперационном периоде: уже через 1 месяц после пластики он способствовал значимой коррекции всех трех ингибированных показателей фагоцитарных реакций до величин параметров животных интактной группы. Достоверно более высокий уровень поглотительной и переваривающей активности пМФ зарегистрирован через 6 месяцев после операции на фоне сохраняющегося угнетения фагоцитоза в контрольной группе. Так, ФА составила в среднем 58,4% против 48% в контроле ($p < 0,05$), ФЧ – 5,7 дрожжевых клеток против 4,4 ($p < 0,05$), ПЗФ – 276,2 дрожжевых клеток против 143,5 ($p < 0,05$).

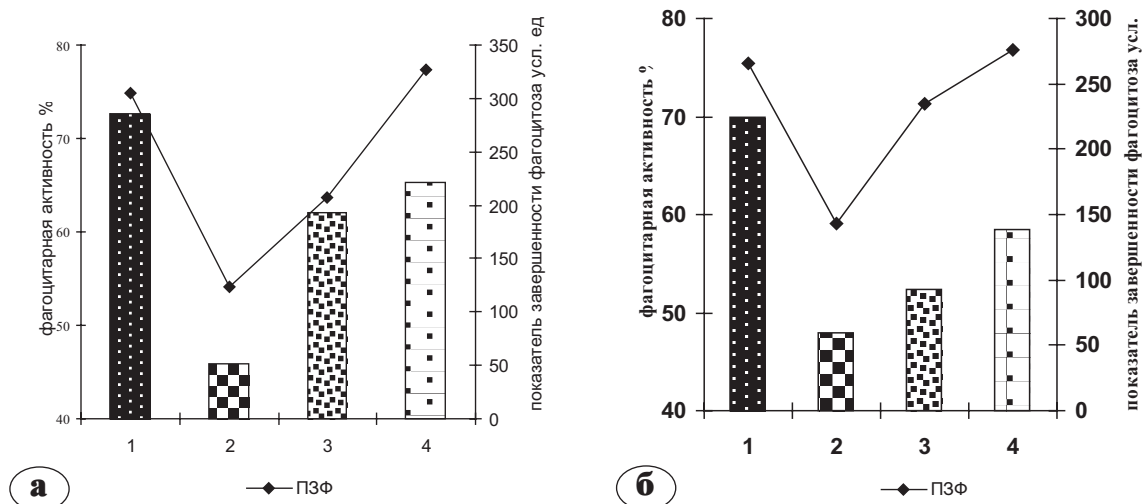


Рис. 3. Показатели фагоцитоза пМФ у кроликов с экспериментальным туберкулезным оститом через месяц (а) и 6 месяцев (б) после комбинированной пластики. По оси абсцисс – группы кроликов

Высокая результативность использования ронколейкина после некрэктомии и комбинированной пластики вполне закономерна, поскольку известно, что у больных, перенесших тяжелые хирургические вмешательства, послеоперационный период характеризуется выраженной дисфункцией иммунной системы. Признаки подавления иммунитета, коррелирующие с замедлением остеогенеза, выявлены и в раннем послеоперационном периоде у больных с повреждением лицевого скелета [2].

Необходимо подчеркнуть, что стимуляция остеогенеза ронколейкином зарегистрирована параллельно нормализации активности фагоцитоза пМф, ингибированной у кроликов с туберкулезным оститом. Последний эффект, вероятно, является следствием стимулирующего действия иммунокорректора на дифференцировку и функциональную активность Th-1 лимфоцитов, которые, продуцируя интерферон- γ , реализуют один из важнейших путей активации макрофагов. Макрофаги же, наряду с фибробластами, относятся к ключевым клеткам разрешения воспаления и их взаимодействие, от которого зависит сопряженность процессов воспаления, регенерации и фиброза, осуществляется именно цитокинами Th-1 и провоспалительными цитокинами [13, 17, 18].

Отмеченная в наших исследованиях сопряженность интенсивности репаративных процессов в костной ткани с активностью макрофагов согласуется с данными литературы о влиянии функционального состояния макрофагов на дифференциацию клеток фибробластического ряда в соединительной ткани [13]. В предшествующих исследованиях показано также ускорение консолидации костной ткани при резекции большеберцовой кости под влиянием магнитолазерного воздействия, активирующего фагоциты [1]. При туберкулезной инфекции выявлена корреляция незавершенности фагоцитоза с хроническим течением специфического воспаления и развитием грубых морфологических изменений в легких, что также подтверждает взаимосвязь активности макрофагов и процессов репарации [8].

Выводы

Проведенное исследование показало, что включение ронколейкина (12,5 мкг/кг, 5 инъекций, 1 раз в 3 дня) в комплексное лечение экспериментального лекарственно устойчивого туберкулезного остита у кроликов было наиболее результативным при его использовании в послеоперационном периоде при выполнении некрэктомии очага и комбинированной пластики (аутокость + OsteoSet-T).

Установлены особенности инволюции туберкулезного поражения и интенсивности репаративных процессов в костной ткани после применения ронколейкина в этой схеме: снижение выраженности реактивного воспаления в костной ткани и ускорение перестройки пластического материала «OsteoSet-T» по данным рентгенологического обследования через месяц после операции. Это полностью согласуется с результатами гистологического исследования, которое показало через месяц после операции уменьшение дистрофической перестройки костных балок и хряща; а через 6 месяцев – снижение распространенности очагов специфического воспаления в костной ткани и исчезновение альтеративно-некротического компонента; повышение интенсивности остеогенеза с новообразованием костных балок. Кроме того, у кроликов, получавших ронколейкин в послеоперационном периоде, на различных сроках обследования выявлена активация процессов кроветворения в костном мозге. Интенсивность репаративных процессов в костной ткани сочеталась с отчетливой стимуляцией ронколейкином поглотительной и переваривающей активности пМф, угнетенных у кроликов с экспериментальным туберкулезным оститом.

Полученные данные позволяют рекомендовать применение ронколейкина в послеоперационном периоде для повышения эффективности хирургического лечения больных костно-суставным туберкулезом на основе ускорения инволюции специфического воспаления в очагах тканевой деструкции и стимуляции остеосинтеза.

Литература

1. Базарный В.В., Щеколдин П.И., Исайкин А.И. и др. Особенности репаративного остеогенеза при стимуляции функциональной активности фагоцитов. *Медицинская иммунология*. 2007;9(2-3):117-118. *Bazarniy V.V., Shchekoldin P.I., Isaikin A.I. i dr. Osobennosti reпаратivnogo osteogeneza pri stimulatsii funktsional'noy aktivnosti fagotsitov [The features of reparative osteogenesis in stimulation of functional activity of fagocytes]. Med. Immunologiya. 2007; 9 (2-3):117-118.*
2. Бердюгина О.В., Бердюгин К.А. Иммунологические критерии прогнозирования замедленной консолидации костной ткани. *Травматология и ортопедия России*. 2009; (2): 59-66. *Berdiugina O.V., Berdiugin K.A. Immunologicheskie kriterii prognozirovaniya zamedlennoy konsolidatsii kostnoy tkani [Immunological criteria of the forecasting of delayed bone consolidation]. Traumatologiya i ortopediya Rossii. 2009; (2): 59-66.*
3. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Витовская М.Л., Малыгина Е.И. Разработка оптимальных схем терапии лекарственно-устойчивого

- туберкулеза в эксперименте. Пермский медицинский журнал. 2011; (1): 88-93.
Vinogradova T.I., Zabolotnuih N.V., Vasilieva S.N., Vitkovskaya M.L., Maluigina E.I. Razrabotka optimal'nykh shem terapii lekarstvenno-ustoychevogo tuberculeza v eksperimente [Development of optimal treatment regimen of drug-resistant tuberculosis in the experiment]. Permskiy medicinskiy zhurnal. 2011;(1):88-93.
4. Гессе И.Ю. Иммуноморфологические аспекты цитокиновой оптимизации репаративного остеогенеза у собак в условиях внешней стержневой фиксации [автореф. дис. ... канд. ветер. наук]. Саратов: Саратов. гос. аграр. ун-т им. Н.И. Вавилова; 2008.
Gesse I.U. Immunomorfologicheskie aspektui citokinovoy optimizatsii reparativnogo osteogeneza u sobak v usloviyakh vneshney sterzhnevoy fiksatsii [Immunomorfological aspects of cytokine optimization of reparative osteogenesis in dogs in the external fixation rod]. Saratov: Sarat. gos. agrar. un-t im. N.I. Vavilova; 2008.
 5. Гусева В.Н., Иванов В.М., Потапенко Е.И., Якунова О.А., Шендерова Р.И., Гарбуз А.Е. Иммунный статус больных активным туберкулезным спондилитом. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003; (6): 25-28.
Guseva V.N., Ivanov V.M., Potapenko E.I., Yakunova O.A., Shenderova R.I., Garbuz A.E. Immunnyy status bol'nykh aktivnim tuberculeznuim spondilitom [Immune status of patients with active tuberculosis spondylitis]. Problemy tuberculeza i bolezney legkih. 2003; (6): 25-28.
 6. Демидик С.Н., Гельберг И.С., Вольф С.Б. и др. Влияние циклоферона на уровень интерферона- γ у больных туберкулезом органов дыхания. В кн.: Материалы Всерос. науч.-практ. конф с межд. участием. СПб., 2010. с.325 – 326.
Demidik S.N., Gel'berg I.S., Volf S.B., i dr. Vliianie cikloferona na urven' interferona- γ u bol'nykh tuberculezom organov duihaniya [The influence of cycloferon on the level of interferon- γ in patients with pulmonary tuberculosis]. V kn.: Matyerialy Vseros. Nauch.-pract. conf. s mezhd. Uchastiem. Spb., 2010. s.325-326.
 7. Елькин А.В., Кноринг Б.Е., Иванова Л.А., Басек Т.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Арчакова Л.И., Павлова М.В. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулеза легких с применением ронколейкина. СПб., 2002. 104 с.
El'kin A.V., Knoring B.E., Ivanova L.A., Basek T.S., Vinogradova T.I., Zabolotnuih N.V., Archakova L.I., Pavlova M.V. Kompleksnoye lechenie progressivuiusshogo tuberculeza legkih s primreneniem ronkoleikina [Combined treatment of progressive lung tuberculosis with roncoleukin]. Spb., 2002. 104 s.
 8. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2009; (11):3-8.
Erochin V.V. O necotoruih mehanizmah patogeneza tuberculeza [About some mechanisms of tuberculosis pathogenesis]. Tuberculez i bolezni legkih, 2009; (11): 3-8.
 9. Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Скворцова Л.А., Колобов А.А., Петров А.В., Пигарева Н.В., Сахарова И.Я., Васильева Г.Ю. Бестим в комплексной терапии туберкулеза легких; ред. Ю.Н. Левашев и А.С. Симбирцев. СПб., 2007. 68 с.
Zabolotnuih N.V., Vinogradova T.I., Skvortsova L.A., Kolobov A.A., Petrov A.V., Pigareva N.V., Saharova I.Ia., Vasilieva G.U. Bestim v kompleksnoy terapii tuberculeza legkih [Bestim in combined therapy of lung tuberculosis]; red. U.N. Levashev i A.S. Simbirtsev. SPb., 2007. 68 s.
 10. Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Васильева С.Н., Кафтырев А.С. Функциональная активность нейтрофильных лейкоцитов и перитонеальных макрофагов при экспериментальном костно-суставном туберкулезе. Пермский медицинский журнал. 2010; (3):91-97.
Zabolotnuih N.V., Vinogradova T.I., Vasilieva S.N., Kaftuirev A.S. Functionsional'naya actiovnost' neutrofil'nykh leucotsitov i peritoneal'nykh makrofagov pri eksperimental'nom kostno-sustavnom tuberculeze [The functional activity of polymorphonuclear leukocytes and peritoneal macrophages in experimental osteo-articular tuberculosis]. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2010; (3) : 91-97.
 11. Захаров Ю. М., Феκληчева И. В. О влиянии эритропоэтина и Т-лимфоцитов на эритропоэз в культуре эритробластических островков костного мозга полицитемичных крыс. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009; (1): 81-84.
Zaharov U.M., Feklicheva I.V. O vliyanii eritropoetina I T-limphotsitov na eritropoez v culture eritroblasticheskikh ostrovkov kostnogo mozga politsitemichnykh kruis [The effect of erythropoietin and T lymphocytes on erythropoiesis in culture erythroblastic islands of the bone marrow of polycytemic rats]. Vestnik Ural'skoy meditsinskooy akademicheskoy nauki. 2009; (1):81-84.
 12. Колосова А.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Особенности продукции цитокинов и $\alpha 2$ – макроглобулина у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2011; (1): 48-52.
Kolosova A.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V. i dr. Osobennosti produktsii cytokinov I $\alpha 2$ – makroglobulina u bol'nykh s razlichnymi klinicheskimi formami tuberculeza legkih [Especially features of the production of cytokines and $\alpha 2$ -macroglobulin in patients with different clinical forms of pulmonary tuberculosis]. Tuberculez i bolezni legkih. 2011; (1): 48-52.
 13. Мусина Л. А. Функциональная морфология макрофагов при регенерации тканей, индуцированной аллогенными биоматериалами [автореф. дис. ... д-ра мед. наук]. Саранск: Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева; 2007.
Musina L.A. Funktsional'naya morfologiya makrofagov pri regeneratsii tkaney, indutsirovannoy allogennymi biomaterialami [Functional morphology of macrophages in tissue regeneration, induced by allogenic biomaterials] [avtoref. dis. ...d-ra med. Nauk]. Saransk: Mordovskiy gosudarstvenniy universitet im. N.P.Ogareva; 2007.
 14. Пат. 2421823 РФ МПК G09B23/28. Способ моделирования туберкулезного остита различной степени тяжести. Васильева С.Н., Кафтырев А.С., Т.И. Виноградова, Сердобинцев М.С., Заболотных Н.В.

- Заявитель и патентообладатель ФГБУ СПбНИИФ. № 2009140048/14, заявл.29.10.09; опубл. 20.06.11. Бюл. №17.
Pat. 2421823 RF MPK G09B23/28. Sposob modelirovaniya tuberculeznogo ostita razlichnoy stepeni tiazhesti [The metod of modeling of tuberculous osteitis with varying degrees of severity]. Vasilyeva S.N., Kaftuirev A.S., Vinogradova T.I., Serdobintsev M.S., Zabolotnuih N.V. Zayavitel' I patentoobladatel' FGBU SPbNIIF. № 2009140048/14, zayavl.29.10.09; opubl. 20.06.11. Biul.№17.
15. Сапожникова Н.В., Павлова М.В., Виноградова Т.И., Арчакова Л.И., Заболотных Н.В., Кондакова М.Н. Эффективность ронколейкина в комплексной терапии экспериментального и клинического туберкулеза. Профилактическая и клиническая медицина. 2011; 39 (2): 185-189.
Sapozhnikova N.V., Pavlova M.V., Vinogradova T.I., Archakova L.N., Zabolotnuih N.V., Kondakova M.N. Effectivnost' ronkoleukina v kompleksnoy terapii eksperimental'nogo I klinicheskogo tuberculeza [The effectiveness of roncoleukin in combined therapy of experimental and clinical tuberculosis].
16. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Павлова М.В. Кноринг Б.Е., Гусева В.Н. Специфический иммунный ответ и защитные факторы нейтрофильных гранулоцитов при легочном и внелегочном туберкулезе. Туберкулез и болезни легких. 2010;(6):20-24.
Sakharova I.Ia., Ariel B.M., Pavlova M.V., Knoring B.E., Guseva V.N. Spetsificheskiy immunnyi otvet I zaschitnie factory neutrofil'nykh granulotsitov pri legochnom I vnelegochnom tuberculeze [Specific immunological answer and protective factors of neutrophilic granulocytes in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis]. Tuberculez I bolezni legkih. 2010;(6):20-24.
17. Kim H.J., Song S.B., Choi J.M. et al. IL-18 downregulates collagen production in human dermal fibroblasts via the ERK pathway. J. Invest. Dermatol. 2010; 130(3):706-715.
18. Seong G.J., Hong S., Jung S.A. et al. TGF-beta – induced interleukin-6 participates in transdifferentiation of human Tenon's fibroblasts to myofibroblasts. Mol. Vis. 2009; 21(15):2123-2128.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Витовская Мария Львовна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий

e-mail: mariavit72@mail.ru;

Заболотных Наталия Вячеславовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий

e-mail: spbniif_all@mail.ru;

Виноградова Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий

e-mail: vinogradova@spbniif.ru;

Васильева Светлана Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий

e-mail: spbniif_all@mail.ru;

Кафтырев Александр Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения фтизиоosteологии и ортопедии

e-mail: niif5@yandex.ru;

Ариэль Борис Михайлович – д.м.н., профессор, научный консультант лаборатории патоморфологии

e-mail: osteolog@mail.ru;

Кириллова Елена Сергеевна – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевой диагностики

e-mail: kirillova.es@mail.ru;

Новицкая Татьяна Александровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии

e-mail: nta0666@rambler.ru;

Искровский Сергей Викторович – аспирант отделения фтизиоosteологии и ортопедии

e-mail: osteolog@mail.ru;

Сердобинцев Михаил Сергеевич – д.м.н., профессор, руководитель отделения фтизиоosteологии и ортопедии

e-mail: osteolog@mail.ru.

Рукопись поступила: 28.06.13