

**БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕГОЧНЫХ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
ФАГОЦИТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ***Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ, Г. О. КАМИНСКАЯ, О. Г. КОМИСАРОВА***BACTERICIDAL ACTIVITY OF PULMONARY AND CIRCULATING
PHAGOCYTES IN PULMONARY TUBERCULOSIS***R. YU. ABDULLAEV, G. O. KAMINSKAYA, O. G. KOMISAROVA*

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Хорошо известно, что при широкой инфицированности взрослого населения туберкулезом заболевают немногие. Связано это с тем, что развитие туберкулезного воспаления, его эволюция и исходы в значительной мере определяются особенностями неспецифической реактивности организма, которая по сути представляет собой способность организма в условиях воздействия повреждающего фактора реализовать комплекс взаимосвязанных между собой защитных метаболических реакций. Состояние этих метаболических реакций во многом определяет устойчивость организма к туберкулезной инфекции [1, 11, 42, 44].

В литературе имеется множество публикаций, свидетельствующих о значении иммунологических реакций организма в его восприимчивости к туберкулезной инфекции. Эти данные касаются механизмов реакции гиперчувствительности замедленного типа, роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов, возможности целенаправленного воздействия на отдельные звенья клеточного иммунитета, генетического контроля иммунологических реакций и т. д. [2, 4, 5, 24, 47, 48, 54, 68, 84, 100, 110, 119, 146, 157, 286]. Конечным этапом реализации эффектов всех задействованных в иммунном процессе клеток являются киллинг микобактерий туберкулеза (МБТ) или, в случае разрешения конфликта в пользу микроорганизма, развитие специфического воспаления. Центральным эффекторным звеном всех этих процессов служат мононуклеарные фагоциты, действующие в тесной кооперации с клетками лимфоидного ряда. Вместе с тем обязательными участниками любого воспалительного процесса становятся нейтрофилы, действие которых является неспецифическим, но может оказаться достаточно весомым. Реально взаимодействие и эффекты всего этого клеточного ансамбля осуществляются посредством выработки клетками огромного количества медиаторов, опосредующих развитие, эволюцию и исход инфекционного процесса.

Комплексных исследований, посвященных изучению биохимических механизмов, лежащих в основе формирования устойчивости организма к туберкулезной инфекции, мы в литературе не обнаружили. С учетом того, что метаболические процессы, возникающие в фагоцитирующих клетках при встрече с МБТ, играют определяющую роль в развитии и эволюции туберкулезного воспаления, было проведено настоящее исследование.

1.1. Кислородзависимый метаболизм фагоцитирующих клеток как важный механизм их бактерицидности

Первой линией защиты при встрече организма с инфекционным возбудителем является фагоцитоз с последующим киллингом бактерий. Бактерицидная функция фагоцитов реализуется двумя путями: кислороднезависимым (при участии лизоцима, катионных белков, гидролитических ферментов и др.) и кислородзависимым, который осуществляется посредством кислородного взрыва, в процессе которого образуются активные формы кислорода (АФК) [6, 12, 56, 81, 140, 157, 191, 296, 306]. К последним относятся супероксиданион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный анион (OH^-), гипохлорный анион (ClO^-). В последние 20-25 лет обнаружилось, что параллельно АФК в клетках при контакте с разными агрессивными факторами активируется и вторая мощная окислительная система – нитри-тергическая [21, 62, 148, 189, 236, 239, 255, 297, 299].

АФК образуются в основном в митохондриях клеток [20, 171, 196, 214, 220, 244]. Другими клеточными источниками токсичных оксидантов являются пероксисомы, микросомы, клеточные мембраны, мембраносвязанные и растворенные ферменты [162, 182, 295].

В фагоцитирующих клетках АФК образуются постоянно. При фагоцитозе бактерий, а также воздействии ряда эндогенных медиаторов – ФНО- α , ИНФ- γ , антигенов и токсичных химических соединений – образование АФК (свободнорадикальное окисление) в фагоцитирующих клетках усиливает-

ся и происходит так называемый «респираторный взрыв» (РВ), первым продуктом которого становится несущий на своей поверхности неспаренный электрон O_2^- [21, 32, 148, 162, 181, 251, 286, 301].

Образование O_2^- происходит под влиянием мембраносвязанного флавинового фермента НАДФ-оксидазы, которая катализирует передачу одного электрона кислороду (редукция) с образованием O_2^- . В качестве донатора электронов выступает НАДФН [32, 122, 135, 186, 227, 233, 308].

O_2^- обладает тривиальной антибактериальной активностью, однако может стать потенциальным источником для образования других, более токсичных радикалов [32, 172, 180, 198, 207, 248, 297].

Фагоцитирующие клетки, наряду с механизмами образования АФК, обладают собственной антиоксидантной защитой (АОЗ), предохраняющей их от повреждения избытком образующихся свободных радикалов. Один из главных внутриклеточных ферментов АОЗ – супероксиддисмутаза (СОД) – обеспечивает дисмутацию O_2^- в менее агрессивную H_2O_2 [131, 174, 176, 251, 271].

H_2O_2 обнаруживает умеренную оксидантную активность, но может легко преодолевать клеточные мембраны и таким образом воздействовать как на внутриклеточные, так и внеклеточные инфекционные агенты [149, 178, 182, 267, 281, 297]. В присутствии всегда имеющихся в избытке ионов железа, галогенов и пероксидаз H_2O_2 быстро трансформируется в наиболее токсичные АФК – ОН и СЮ [117, 120, 177, 184, 207, 263]. Образующиеся ОН и СЮ индуцируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах бактерий с последующим разрушением их структур, а также, атакуя ДНК, служат причиной ряда мутаций [198]. Поскольку непосредственным предшественником наиболее токсичных АФК является H_2O_2 , активность фермента каталазы, разлагающей H_2O_2 на воду и молекулярный кислород, представляется одним из важных звеньев эндогенной системы АОЗ [253].

В физиологических условиях до 90% АФК утилизируется в цитохромной цепи передачи электронов [162, 181]. В утилизации оставшейся части АФК ключевая роль принадлежит ферментам внутриклеточной системы АОЗ – СОД и каталазе. Они, дополняя друг друга, предохраняют собственные структуры клеток от повреждения АФК в условиях окислительного стресса, а также предохраняют друг друга от окислительной инактивации, поскольку H_2O_2 и ОН способны инактивировать СОД, а O_2^- – каталазу [7, 126, 128, 279].

Вместе с тем собственную антиоксидантную систему имеют не только фагоциты хозяина, но и различные бактерии, в том числе МБТ, в которых СОД и каталаза являются факторами их жизнестойкости, т. е. вирулентности и патогенности [67, 154]. Однако в процессе фагоцитоза, в результате образования большого количества АФК, емкость АОЗ бактерий преодолевается и в их мембранных структурах ини-

цируется процесс ПОЛ. Итогом конфликта становится повреждение этих структур с последующей гибелью микроба [10, 11, 268, 272, 277].

Высвобождаясь в фагоцитах в больших количествах, АФК способны разрушить не только фагоцитированный микроб, но и поглотившую его клетку, после чего внутриклеточное содержимое попадает в окружающую среду и начинает атаковать структурные ткани хозяина [11, 207]. Очевидно, что исходно защитные реакции фагоцитирующих клеток в виде РВ при несбалансированности с внутриклеточной системой АОЗ (которая включает не только СОД и каталазу, но и систему глутатиона, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и др.), неизбежно должны сопровождаться повреждающим воздействием на окружающие ткани путем интенсификации процессов ПОЛ в мембранах различных клеток хозяина при одновременной стимуляции синтеза медиаторов воспаления [8, 31, 33, 46, 137, 159, 219, 270, 292]. В легких к воздействию АФК особенно чувствительны альвеолоциты I типа [201]. АФК повреждают также клетки эпителия, эндотелия и фибробласты, угнетающе действуют на функциональное состояние клеток крови [152, 160, 244, 283, 289]. Избыточное образование АФК ускоряет старение клеток [229, 242, 252]. В низких дозах АФК индуцируют апоптоз, в высоких концентрациях вызывают некроз [76, 146].

АФК играют важную роль в развитии гиперчувствительности бронхов путем непосредственного влияния на их рецепторы или же посредством стимуляции синтеза других биологически активных веществ (БАВ) [195, 199, 244, 249, 287].

Негативная патогенетическая роль избыточного образования АФК установлена примерно при 50 различных заболеваниях в качестве универсального, фундаментального компонента тканевых повреждений [15, 58, 159, 185, 262, 299, 313].

Соотношениям ПОЛ и АОЗ придается большое значение в патогенезе различных заболеваний бронхолегочной системы [14, 53, 101, 174, 219, 244, 250, 290, 293, 298, 303]. Продукты свободнорадикального окисления, с одной стороны, оказывают повреждающее действие на тканевые структуры легких, а с другой – модифицируют реактивность клеточных и внеклеточных систем, участвующих в выработке медиаторов и, в конечном итоге, в регуляции воспалительного процесса [125, 167, 190, 206, 209, 223].

При разных видах легочной патологии особенности соотношений между активацией свободнорадикального окисления и реакцией системы АОЗ могут оказаться разными. В литературе имеются достаточно однородные данные о состоянии системы ПОЛ – АОЗ при туберкулезе легких в эксперименте и в клинике. Установлено, что развитие туберкулезного воспаления сопровождается интенсификацией ПОЛ при недостаточности АОЗ, что является одним из механизмов прогрессиро-

вания воспаления и возникновения осложнений [13, 23, 29, 36, 45, 73].

Циркулирующие фагоциты (палочкоядерные нейтрофилы – ПЯН и моноциты крови), наряду с легочными макрофагами, составляют ядро фагоцитарной системы.

Нейтрофилы представляют собой высокодифференцированные клетки, содержащие богатейший набор БАВ, и обмениваются в циркуляции каждые 4-8 ч [8, 106].

Зрелый ПЯН может существовать в двух состояниях: покоя и активации. Покоящиеся ПЯН в норме находятся в крови, активированные – в тканях или очаге воспаления [80]. Активированные ПЯН, высвобождая ряд биологически активных соединений, выступают в качестве пускового и регуляторного механизма каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления. Сочетание готового потенциала со способностью к его быстрой реализации делает ПЯН одним из главных участников ранней ответной реакции на любые изменения в тканях организма [57, 62, 149, 211].

Одной из важнейших функций ПЯН является уничтожение проникших в организм инфекционных агентов. Успех борьбы ПЯН с патогенными микроорганизмами обеспечивается наличием в них мощных бактерицидных систем, среди которых важное место занимают синтез и высвобождение АФК [51, 65, 99, 122, 193].

При стимуляции ПЯН наступает деполяризация их мембран, активируется мембраносвязанная НАДФН-оксидаза, в результате чего окислительный метаболизм возрастает в 2-6 раз (РВ) [122, 150, 221]. При этом синтезируется и высвобождается внутрь клетки и в межклеточную среду большое количество АФК [77, 260].

По данным May Michael E., P. J. Spagnuolo (1987), индуцировать РВ в нейтрофилах периферической крови способны МБТ штамма H37Rv [224].

Стимулированные ПЯН образуют вдвое, а по некоторым данным, в 4-5 раз больше АФК, чем моноциты и АМ. Однако в последних этот процесс происходит более длительно [101, 243].

Синтезируемые в ПЯН АФК запускают процессы ПОЛ в мембранах бактерий и тем нарушают их целостность, что приводит к гибели микроорганизмов. Соответственно, от интенсивности генерации АФК во многом зависит микробицидная активность ПЯН [25, 151, 188, 202].

А. Е. Brown et al. (1987) в эксперименте показали, что ПЯН, благодаря высвобождению АФК, могут убивать как вирулентные, так и авирулентные штаммы МБТ [134].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о притоке ПЯН в легкие при разных заболеваниях: хроническом бронхите [28, 226], саркоидозе [138, 264, 280], туберкулезе [10, 55, 57, 109, 274].

Функциональная недостаточность нейтрофилов приводит к прогрессированию воспалительного процесса. Лица с вторичной нейтропенией или с нарушениями функций ПЯН очень чувствительны к аэробной грамотрицательной флоре и грибам [106].

К. Zubaska et al. (1995, 1996) приводят данные, что у лиц, имеющих контакт с больными туберкулезом, отмечается подавление фагоцитарной активности ПЯН, документированное снижением их ответа на специфическую стимуляцию [311, 312].

Функциональные изменения ПЯН являлись предметом ряда исследований при туберкулезе легких.

По данным Е. Ф. Чернушенко и др. (1985), в ПЯН у чувствительных к туберкулезу животных (гвинейские свинки) при развитии экспериментального туберкулеза вначале происходит активация, но в более поздние сроки (при развитии специфических изменений) – угнетение внутриклеточных кислородзависимых механизмов бактерицидности [113]. Авторы считают, что последнее связано с истощением функциональных резервов ПЯН.

В. А. Шатров (1985), исследовав функциональное состояние нейтрофилов крови у 147 больных с различными формами туберкулеза легких, выявил существенное угнетение их миграционной и поглотительной способности при активации кислородзависимого механизма бактерицидности [114]. Степень этих нарушений зависела от клинической формы и характера течения специфического процесса. Наиболее выраженная дисфункция отмечалась при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.

А. С. Мамолат (1986) при изучении функционального статуса ПЯН периферической крови у 84 больных деструктивным туберкулезом легких по показателям НСТ-теста обнаружил снижение их функциональной активности [59]. При этом наиболее глубокие нарушения наблюдались у больных с наличием деструкции и бактериовыделения. Положительная динамика процесса при проведении химиотерапии (ХТ) приводила к нормализации окислительного метаболизма клеток.

В исследовании Е. В. Толстой и др. (1989), проведенном у 54 больных с различными формами туберкулеза легких, было обнаружено снижение фагоцитарной и бактерицидной активности ПЯН, степень которого зависела от формы и распространенности процесса [108]. Максимальное угнетение бактерицидной функции ПЯН наблюдалось при диссеминированном туберкулезе легких.

По данным Т. А. Муминова (1998), для больных с инволютивным течением туберкулезного процесса был характерен низкий уровень генерации АФК при высокой активности ферментов АОЗ в нейтрофилах крови, тогда как у больных с прогрессирующим течением инфильтративного

туберкулеза интенсивное выделение АФК сочеталось с депрессией активности ферментов АОЗ в клетках [70].

Т. О. Омаров (1991) при исследовании функционального статуса нейтрофилов у больных туберкулезом легких обнаружил нарастание базального уровня их кислородзависимого метаболизма при снижении способности реагировать на дополнительную стимуляцию [78]. Аналогичные данные приводят И. В. Конова и др. (1996) и Е. В. Попов (2008) [49, 84].

По материалам О. В. Бердюгиной и др. (2013), в нейтрофилах крови у впервые выявленных больных туберкулезом продукция супероксиданиона в ответ на стимуляцию снижена [12].

Об угнетении функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких свидетельствует и работа Н. А. Земляной (2007) [38].

В то же время имеются и другие наблюдения, согласно которым бактерицидный потенциал нейтрофилов крови при туберкулезе легких находится на высоком уровне. Так, Б. С. Нагоев и др. (1990) в лейкоцитах крови у больных туберкулезом легких выявили повышение как базального уровня кислородзависимого метаболизма, так и способности развивать кислородный взрыв при встрече с объектом фагоцитоза [72]. В наибольшей степени изменения были выражены у больных с диссеминированным, инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом.

А. Б. Хафизов (2006), обследовав 63 больных с разными формами туберкулеза легких, обнаружил значительное повышение базального уровня кислородзависимого метаболизма нейтрофильных лейкоцитов [111]. Степень усиления образования АФК в нейтрофилах в базальных условиях зависела от формы туберкулеза легких, остроты патологического процесса и наличия сопутствующих заболеваний. Эффективное лечение больных сопровождалось снижением уровня показателя спонтанного НСТ-теста.

В исследовании А. К. Стрелис и др. (2007), проведенном у 103 больных туберкулезом легких, было установлено, что течение туберкулезного процесса в легких, вне зависимости от чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам, сопровождается повышением уровня индуцированного НСТ-теста в нейтрофилах крови [104].

О. Т. Титаренко и др. (2012), обследовав 60 больных с разными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, установили, что нейтрофилы крови у больных туберкулезом легких сохраняют на высоком уровне свой биоцидный потенциал [107].

Другим видом циркулирующих фагоцитов крови являются моноциты. При возникновении воспаления моноциты поступают в перифериче-

скую кровь из костного мозга в большом количестве. Далее около 70% моноцитов оставляют кровообращение и мигрируют в очаг воспаления. Переходя в ткани, они трансформируются в макрофаги, широко представленные в различных тканях: в соединительной ткани и костном мозге они представлены гистиоцитами, в легких – легочными и альвеолярными макрофагами (АМ), в печени – купферовскими клетками, в серозных полостях – перитонеальными и плевральными макрофагами, в селезенке – фиксированными и свободными макрофагами, в воспалительных гранулемах – эпителиоидными и гигантскими клетками. Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в развитии гранулематозного, в том числе туберкулезного воспаления [27, 116, 124, 165, 170, 247, 273]. В результате воздействия различных агентов, толерантных к действию фагоцитов, в том числе МБТ, они активируются, трансформируются и скапливаются вокруг чужеродного агента, образуя гранулемы, обеспечивающие отграничение возбудителя [212, 261, 296, 306].

Моноциты синтезируют и выделяют большое количество биологически активных соединений – монокинов, в число которых входят медиаторы, принимающие участие в развитии иммунного воспаления [97, 98, 164, 291]. С другой стороны, сами моноциты и их производные клетки находятся под влиянием лимфокинов, индуцирующих килтерную активность моноцитов [156, 285, 302].

Уничтожение клеток-мишеней может осуществляться моноцитами/макрофагами с помощью свободнорадикального и лизосомного механизмов, а также их комбинации [9, 17, 53, 119, 140, 192, 217, 248]. При клеточно-опосредованном лизисе антитела фиксируются на объекте лизиса, к ним с помощью Fc-рецепторов присоединяются моноциты, а в дальнейшем происходит либо фагоцитоз (при небольшом размере объекта), либо экстрацеллюлярное уничтожение с помощью АФК и лизосомных ферментов (при большом его размере). Предполагают, что при гранулематозном воспалении свободнорадикальный механизм, осуществляемый моноцитами, наиболее активно действует по периферии узелка в начале образования гранулемы и на высоте ее развития. Этот механизм лизиса клеток-мишеней эффективен лишь в аэробных условиях. По мнению Н. Д. Беклемишева (1986), в условиях гипоксии генерация АФК ограничена, а наиболее эффективным становится лизосомный механизм уничтожения клеток-мишеней [9].

За последние годы накоплен определенный объем информации о функциональном статусе мононуклеаров крови у больных туберкулезом легких.

Н. Nielson et al. (1982) при изучении функционального состояния моноцитов крови у 15 больных туберкулезом легких обнаружили депрессию

хемотаксической функции клеток [238]. *In vitro* добавление в среду с моноцитами плазмы крови больных туберкулезом легких ингибировало их хемотаксис.

В. А. Шатров (1985) отмечал угнетение миграционной и поглотительной способности моноцитов крови при активации в них кислородзависимых процессов [114]. В наибольшей степени эти явления были выражены при диссеминированном туберкулезе легких.

По данным А. С. Мамолат (1986), наиболее глубокие нарушения функции моноцитов наблюдались у больных с наличием деструкции и бактериовыделения [59].

В. П. Мельников (1991, 1993) при исследовании функционального статуса мононуклеаров крови у 86 больных туберкулезом легких по показателям НСТ-теста обнаружил, что значения базального кислородзависимого метаболизма в клетках находились в пределах нормальных колебаний, а способность развивать кислородный взрыв при встрече с объектом фагоцитоза снижалась в 1,5 раза по сравнению со здоровым контролем [63, 64].

А. Dubaniewicz (1995) изучал состояние кислородзависимого метаболизма в моноцитах крови у 33 больных туберкулезом легких по динамике показателей НСТ-теста до лечения и после 2 мес. ХТ. Автор обнаружил снижение показателя стимулированного НСТ-теста, который нормализовался после 2 мес. ХТ [158].

Снижение интенсивности свободнорадикальных процессов при исследовании моноцитов крови у 25 больных туберкулезом легких обнаружили И. В. Конова и др. (1996) [49].

Н. А. Земляная (2007), обследовав 148 больных впервые выявленным туберкулезом легких, установила, что течение туберкулеза легких сопровождается угнетением функциональной активности моноцитов периферической крови [38].

По материалам О. В. Бердюгиной и др. (2013), у впервые выявленных больных туберкулезом продукция супероксиданиона моноцитами крови при их стимуляции снижается [12].

С другой стороны, по данным А. В. Поповой (2003), у впервые выявленных больных туберкулезом легких наблюдается стимуляция моноцитарно-макрофагального звена иммунного ответа, которая документируется достоверным повышением уровня спонтанного и стимулированного НСТ-теста в моноцитах крови [84].

По материалам Е. В. Попова (2008), у больных с малыми формами туберкулеза легких имеет место увеличение генерации АФК как в базальных условиях, так и при стимуляции [85].

О. Т. Титаренко и др. (2012), обследовав 60 больных с разными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, установили, что моноциты и нейтрофилы крови у больных туберкулезом легких сохраняют на высоком уровне

свой биоцидный потенциал [107]. Наиболее высокая кислородзависимая активность клеток наблюдалась при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.

Таким образом, как видно из приведенных данных, в окислительном метаболизме отдельных популяций фагоцитирующих клеток у больных туберкулезом легких происходят значительные изменения. Однако сведения о характере этих изменений противоречивы и часто диаметрально противоположны.

Как уже указывалось, различные популяции фагоцитов (легочные макрофаги, моноциты и нейтрофилы) представляют собой в организме единую фагоцитарную систему, отдельные компоненты которой тесно взаимосвязаны и обладают взаимным влиянием. Эффективность работы фагоцитарной системы зависит не только от перестройки метаболизма клеток, но и от согласованности работы отдельных звеньев этой системы и характера межклеточных взаимодействий [284]. Благодаря выделению ряда секреторных продуктов и экспрессии ряда поверхностных рецепторов фагоцитирующие клетки могут взаимодействовать с другими клетками и молекулами [257].

Есть много данных, свидетельствующих о тесной кооперации ПЯН, мононуклеарных фагоцитов/макрофагов и лимфоцитов в организации и реализации воспалительных реакций [3, 82, 83, 145, 202, 222, 223, 228, 246]. По данным М. Г. Шубич и др. (1994), при согласованном и эффективном взаимодействии макрофагов, ПЯН и лимфоцитов течение воспалительного процесса носит благоприятный, а при дезорганизации межклеточных коопераций – прогрессирующий и осложненный характер [115]. По материалам А. Г. Хоменко и др. (1996), замедленная регрессия локальных изменений в легких у больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза легких обусловлена глубокими нарушениями метаболического статуса макрофагов, моноцитов и лимфоцитов [112].

Таким образом, процессы развития воспаления и последующей репарации осуществляются не в результате функционирования какого-то одного вида клеток, а благодаря функциональной взаимосвязи макрофагов, ПЯН, лимфоцитов и фибробластов, т. е. как следствие согласованных действий фагоцитарной и иммунной системы, с одной стороны, и системы соединительной ткани, с другой. Этот процесс кооперации реализуется с помощью гуморальных и клеточных посредников или медиаторов воспаления, благодаря которым осуществляются обмен информацией между клетками и их взаимодействие.

1.2. Участие оксида азота и его метаболитов в формировании бактерицидного потенциала фагоцитирующих клеток

В последние годы среди свободных радикалов, наряду с АФК, очень большое значение придается

оксиду азота, который играет важную роль в развитии различных патологий.

Оксид азота (NO) является одним из важнейших биологических медиаторов в организме человека. Открыт в 1980 г. как эндотелиальный фактор релаксации сосудов. NO – свободный радикал, имеющий неспаренный электрон на внешней орбитали. Синтезируется из L-аргинина при участии ферментов NO-синтаз (NOS), которые делятся на 2 группы: конституциональные (Ca^{2+} - и кальмодулинзависимые) NO-синтазы (cNOS) и индуцибельная (Ca^{2+} -независимая) NO-синтаза (iNOS). К cNOS относятся эндотелиальная (eNOS) и нейрональная (nNOS) синтазы, которые присутствуют в клетках эндотелия и нейронах в качестве постоянного компонента. Под их влиянием в этих клетках происходит непрерывный, регулируемый, но малоинтенсивный синтез NO [41, 52, 61, 230, 282, 297]. Помимо эндотелия и нейронов, cNOS обнаружены в тромбоцитах, клетках коркового и мозгового вещества надпочечников, клетках эндокарда, кардиомиоцитах, эпителии трахеи и бронхов [16, 69, 90, 175, 203, 276]. iNOS экспрессируется при воздействии эндогенных и экзогенных прооксидантов, медиаторов воспаления (ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-4), а также бактериальных эндотоксинов [18, 43, 66, 79, 121, 183, 197, 205, 225]. Под влиянием iNOS в макрофагах, нейтрофилах, клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, клетках микро- и астроглии синтезируются большие количества NO [19, 37, 52, 74, 118, 139, 169, 241, 245, 259]. Только iNOS способна синтезировать цитотоксические уровни NO, т. е. в ее структуре отсутствует аутоингибирующая последовательность [40, 305].

Благодаря наличию одного электрона с неспаренным спином NO легко входит в реакцию с кислородом, кислородными радикалами (O_2 , H_2O_2 , OH) и соединениями металлов с переменной валентностью [92, 254]. Реакция NO с супероксиданионом приводит к образованию нового, активного радикала – пероксинитрита (ONOO), который представляет собой интегральное звено, объединяющее две системы активных низкомолекулярных агентов, образующихся в клетках и тканях (по международной терминологии – реактивные интермедиаты кислорода и реактивные интермедиаты азота) [20, 43, 66, 91, 132, 256, 266]. Скорость реакции между NO и O_2 в 3 раза выше, чем скорость взаимодействия O_2 с СОД [213]. Вместе с тем СОД, разрушая O_2 , тормозит превращения NO и тем создает предпосылки к его накоплению [41, 90].

Высокая токсичность пероксинитрита, образующегося при реакции между NO и O_2 , определяется его свойством окислять SH-группы цитоплазматических белков, протеолипиды клеточных мембран, ДНК [66]. При этом, в частности, инактивируются α -антитрипсин, Mn-СОД, Fe-СОД [256]. В присутствии пероксинитрита из глутатиона образуются тиольные радикалы (GS) и он из антиок-

сиданта превращается в прооксидант. Пероксинитрит способен инициировать ПОЛ в липопротеидах мембран и ингибировать митохондриальное дыхание [26, 66, 213].

Соединяясь с большой скоростью с гемовыми белками, NO участвует в образовании моно- и динитрозильных железосерных комплексов [103, 105].

NO регулирует многие физиологические функции и патологические процессы. В настоящее время проблема NO является одной из ключевых в современной биологии и медицине. На системном уровне наиболее важным физиологическим аспектом действия NO является его роль в регуляции кровообращения и процессов микроциркуляции. Будучи мощным вазодилататором, NO во взаимодействии с простаглицлином является главным антагонистом медиаторов вазоконстрикции (эндотелина-1, ангиотензина II) [18, 307]. Эффекты NO реализуются через активацию гуанилатциклазы с последующим накоплением цГМФ [18, 66, 90, 147, 288, 300]. Участие NO в обеспечении микроциркуляции определяется не только его вазодилатирующим действием, но и его способностью тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов, тем самым препятствуя микротромбообразованию. В этом плане он выступает главным антагонистом тромбоксана А, фактора Виллебранда, эндотелина-1 и синергистом тромбомодулина и простаглицлина [22, 30, 34, 41, 60, 66, 88, 96, 102, 123, 194].

Полагают, что NO является активным участником воспаления. Под его влиянием в АМ усиливается продукция адгезивных молекул [74]. Избыток NO вызывает повышение сосудистой проницаемости через накопление пероксинитрита и стимуляцию продукции провоспалительных простаглицлинов [75, 127, 143].

В макрофагах и нейтрофилах NO действует как один из основных эффекторов в процессах, направленных на уничтожение микробов, вирусов, грибов и злокачественных клеток [141, 166, 204, 210, 215, 234, 235, 236, 294, 310].

Цитотоксическое действие NO связывают с нитрозилированием железо-серных групп в активных центрах ферментов в цикле Кребса, в митохондриальной цепи переноса электронов и в Fe-СОД микроорганизмов [179, 232]. Последнее имеет самостоятельное значение, поскольку многие бактерии и вирусы обладают эффективной системой АОЗ, главным компонентом которой является Fe-СОД [154]. Предполагается, что наработка NO позволяет фагоцитам преодолевать АОЗ микроорганизмов [66, 74, 92, 200]. По данным J. K. Brieland et al. (1995), NO является центральной эффекторной молекулой, опосредующей бактерицидный эффект ФНО- α . NO, стимулируя синтез и высвобождение ФНО- α и повышение его активности, занимает ключевую позицию в устойчивости макрофагов (у мышей) к ряду

внутриклеточных патогенов и, таким образом, играет ведущую роль в первой линии защиты от инфекции до развития специфического клеточного иммунитета [133].

В АМ синтез NO имеет место и без стимуляции. Полагают, что синтез NO в норме необходим для создания микробицидного потенциала легких [39].

В макрофагах и нейтрофилах гипергенерация NO с последующим образованием пероксинитрита, помимо реализации бактерицидного эффекта, опосредует апоптоз и некроз самих клеток [50, 124, 136, 309]. При этом усиливающее апоптоз действие NO опосредуется еще двумя механизмами. Взаимодействуя с митохондриями, он может вызывать выход из них цитохрома C – мощного активатора апоптоза. И, кроме того, NO способен инициировать синтез проапоптотического белка p53. С другой стороны, NO может подавлять апоптоз, вызванный другими агентами. Механизмом этого действия является дезактивация каспаз, запускающих апоптоз [18, 265].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что стимуляция лимфоидных клеток бактериальным антигеном приводит к усилению в них продукции NO и это сопровождается усилением апоптоза и развитием функциональной анергии лимфоцитов, т. е. дефектом антигенспецифического иммунного ответа. Такой дефект *in vitro* проявляется угнетением пролиферативной активности лимфоцитов и снижением продукции ими цитокинов при стимуляции PPD [93, 95].

Результатом совместного действия АФК, NO и пероксинитрита может быть не только цитотоксический эффект, но и мутагенез и, следовательно, NO и свободные радикалы выполняют роль общего знаменателя канцерогенеза [87, 90].

В литературе накоплен определенный объем экспериментальных данных о бактерицидном эффекте оксида азота по отношению к МБТ. Есть данные, что после фагоцитоза МБТ макрофагами в них экспрессируется iNOS, под влиянием которой в клетках синтезируются огромные количества NO, в десятки и сотни раз превышающие физиологические концентрации. Образующийся NO и его метаболиты атакуют МБТ, разрушая в них матричную ДНК, повреждая поверхностные и внутриклеточные белковые структуры, взаимодействуя с различными белковыми мишенями (металлами с переменной валентностью, гемом, тиолами, тирозильными остатками и т. д.). При этом умеренно повышенные концентрации NO оказывают на МБТ бактериостатическое, а высокие – бактерицидное действие [130, 141, 142, 144, 163, 168, 237, 307].

Помимо токсического воздействия на МБТ, NO и его метаболиты стимулируют апоптоз макрофагов, являющихся средой для персистирующих в организме МБТ [124, 141, 278]. Экспериментальные данные позволили сформироваться современной

точке зрения, что способность макрофагов млекопитающих при встрече с МБТ экспрессировать iNOS и тем самым обеспечивать резкий рост концентраций NO и его метаболитов определяет устойчивость организма по отношению к туберкулезной инфекции [142, 155, 168, 218, 304]. Есть данные, что сама вирулентность МБТ зависит от наличия у них механизмов, способных преодолевать токсические эффекты NO и его метаболитов [168, 173, 307]. В экспериментах *in vitro* было показано, что при культивировании МБТ в газовой среде, содержащей 70-90 ppm NO, полностью подавляется рост микобактерий, т. е. не только эндогенный, но и экзогенный NO обладает бактериостатическим и бактерицидным действием по отношению к МБТ. При этом экзогенный NO в равной степени подавлял рост как лекарственно-чувствительных МБТ, так и штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [216].

Если экспериментальные данные однозначно указывают на большую роль нитритергической системы в защите организма от туберкулезной инфекции, то клинические данные по этому поводу немногочисленны и не столь однозначны.

По данным Л. В. Сахно и др. (2001, 2004), у больных туберкулезом имеется сопряженность между туберкулиновой анергией и высокой продукцией NO. Полагают, что в физиологических концентрациях у больных и здоровых доноров NO играет роль позитивного регулятора, поскольку адекватное (сбалансированное) усиление его продукции под влиянием PPD сопровождается запуском эффективного пролиферативного ответа и одновременно обеспечивает бактерицидный эффект по отношению к МБТ [94, 95]. Гиперпродукция NO через участие его в анергии и, возможно, апоптозе антигенспецифических клонов лимфоцитов может снижать эффективность противоинфекционной защиты.

P. Escalante et al. (2000) не отмечали повышения NO в выдыхаемом воздухе при туберкулезе [161]. Есть данные, что уровень метаболитов NO в крови при туберкулезе снижается параллельно тяжести процесса [89]. Близкие по характеру данные приводят Л. Е. Муравлева и др. (2001), отметившие снижение уровней NO в плазме и нейтрофилах крови у больных туберкулезом легких в терминальной стадии болезни [71].

И. В. Потапов (2002), исследовав генерации NO в жидкости БАС, супернатанте культивируемых АМ и крови у 150 больных очаговым и инфильтративным туберкулезом легких, обнаружил резкое снижение метаболитов NO во всех вышеуказанных биологических средах [86]. Эти изменения сопровождались признаками функциональной усталости АМ (снижение общего и относительного содержания АМ и их бактерицидного потенциала). В процессе лечения у больных очаговым туберкулезом все эти показатели

нормализовались, но при инфильтративном туберкулезе с распадом положительная динамика через 3-5 мес. лечения была минимальной. Автор приходит к выводу, что при туберкулезе легких закономерно снижается генерация NO, обладающего, по данным литературы, бактерицидным действием по отношению к инфекционным возбудителям. В частности, в литературе имеются данные, указывающие на то, что антимикобактериальная активность человеческих макрофагов *in vitro* взаимосвязана с экспрессией ими iNOS в условиях одновременного воздействия на них лимфоцитов периферической крови и интерферона-гамма [129, 153, 187, 237, 240].

По данным А. В. Ершовой (2013), у больных инфильтративным туберкулезом легких уровень оксида азота в плазме крови был снижен в 1,6 раза по сравнению со здоровыми, а при фиброзно-кавернозном туберкулезе – почти в 2 раза [35].

С другой стороны, по материалам ряда авторов, при инфицировании МБТ в моноцитах/макрофагах увеличивается генерация оксида азота [130, 208, 258, 269, 275].

Н. А. Земляная (2007), обследовав 148 впервые выявленных больных туберкулезом легких установила, что продукция оксида азота мононуклеарами периферической крови сохраняется в пределах нормы при инфильтративном туберкулезе, снижается при диссеминированной и, напротив, повышается при фиброзно-кавернозной форме заболевания [38].

Как видно из вышеприведенных данных, мультифункциональная молекула NO является активным участником воспалительного процесса при туберкулезе. Однако исследования, посвященные изучению уровня NO при данном заболевании, единичны и противоречивы по полученным результатам.

Приведенные данные свидетельствуют, что механизмы, управляющие течением и исходами туберкулеза, были и остаются актуальной научной проблемой. Соответственно, сохраняется необходимость проведения разносторонних экспериментальных и клинических исследований, направленных на выяснение метаболических механизмов, лежащих в основе разной устойчивости организма по отношению к МБТ. Одним из таких направлений является изучение закономерностей, управляющих функционированием отдельных видов фагоцитов на разных этапах инфекционного процесса у животных с разной видовой устойчивостью к туберкулезу и у больных туберкулезом легких с разными вариантами его течения. Результаты таких исследований расширяют представления о патохимических механизмах, влияющих на эволюцию туберкулезного воспаления, что создает предпосылки для совершенствования методов целенаправленной патогенетической терапии.

1. Абдуллаев Р. Ю. Течение туберкулеза легких у больных с разным метаболическим статусом циркулирующих и легочных фагоцитов: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999.

2. Абрамова З. П. Иммунодепрессанты в изучении механизмов противотуберкулезного иммунитета и сопротивляемости к туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1981.

3. Авдеева М. Г. Лимфоцито-моноцито-нейтрофильные взаимодействия в аспекте прогнозирования тяжести течения и исходов лептоспироза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990.

4. Авербах М. М., Литвинов В. И. Механизмы защиты органов дыхания при заболеваниях легких. Иммунологические аспекты легочной патологии. – М.: Медицина, 1980. – 519 с.

5. Александрова А. Е., Ариэль Б. М., Подосинникова И. С. и др. Роль Т-системы иммунитета в сопротивляемости крыс туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 1983. – № 9. – С. 56-61.

6. Алиева Л. П. Протеолитические ферменты альвеолярных макрофагов у морских свинок на разных этапах развития экспериментального туберкулеза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987.

7. Арчаков А. И., Згода В. Г., Карузина И. И. Окислительная модификация цитохрома Р450 и других макромолекул в процессе их обновления // Вопр. мед. химии. – 1998. – Т. 44, № 1. – С. 3-27.

8. Бахов Н. И., Александрова Л. З., Титов В. Н. Роль нейтрофилов в регуляции метаболизма тканей // Лабор. дело. – 1988. – № 6. – С. 3-12.

9. Беклемишев М. Д. Иммунология и иммуnoreгуляция. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.

10. Беляков Н. А., Заяц Л. М., Шутка Б. В. Циркулирующий и легочный пул лейкоцитов при респираторных нарушениях // Пробл. туб. – 1995. – № 4. – С. 42-45.

11. Бердюгина О. В., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д. и др. Функционально-метаболические изменения иммунокомпетентных клеток при туберкулезе легких (обзор литературы) // Урал. мед. ж. – 2013. – № 2. – С. 121-127.

12. Бердюгина О. В., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д. и др. Новый подход к оценке функционально-метаболической активности фагоцитов во фтизиатрической практике // Урал. мед. ж. – 2013. – № 2. – С. 137-143.

13. Блехар Е. И. Свободнорадикальное окисление мембранных липидов у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1986. – № 2. – С. 53-54.

14. Болевич С. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995.

15. Болевич С., Даниляк И. Г., Коган А. Х. Новые доказательства включения активных форм кислорода в патогенез бронхиальной астмы // Клип. мед. – 1997. – № 8. – С. 34-36.

16. Брюне Б., Сагдау К., фон Клетен А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути // Биохимия. – 1998. – Вып. 7. – С. 966-975.

17. Бульчев А. Г., Журавлев А. В., Ивчик Т. В. и др. Изменение активности лизосомальных ферментов альвеолярных макрофагов и нейтрофилов при некоторых заболеваниях легких // Пробл. туб. – 1984. – № 8. – С. 62-65.

18. Ванин А. Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 867-869.

19. Викторов И. В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вест. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 5-10.
20. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Серия биофизики. – М., 1991. – Т. 29. – С. 251.
21. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43-51.
22. Волин М. В. Тромбоциты как эффективные клетки реакции системы гемостаза на КВЧ-воздействие: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2001.
23. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Болотов А. А. Показатели системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2008. – № 4. – С. 28-32.
24. Тергерт В. Я. Реакция на гиперчувствительность замедленного типа в изучении активности туберкулезного процесса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1970.
25. Годиков М. А., Зишкин В. Ю. Способ количественной оценки кислородозависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека // Клин. лаб. диаг. – 2004. – № 8. – С. 26-29.
26. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гавриленко Н. А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Патол. физиол. и экстр. терапия. – 2000. – № 2. – С. 6-9.
27. Грачева М. П. Легочные макрофаги при развитии туберкулезного воспаления в легких и пути коррекции их функциональной активности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1994.
28. Грובה О. М., Копьева Т. Н., Дыханов И. И. и др. Функциональная активность нейтрофилов бронхоальвеолярного пространства при хроническом бронхите и бронхоэктатической болезни // Лабор. дело. – 1991. – № 4. – С. 31-35.
29. Гривовская М. С. Перекисное окисление липидов крови при туберкулезе легких // Здоровье. Белорус. – 1987. – № 9. – С. 10-12.
30. Гуревич К. Г., Шимановский Н. А. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. – 2000. – № 4. – С. 16-22.
31. Даниляк И. Г., Коган А. Х., Болевич С. и др. Генерация активных форм кислорода альвеолярными макрофагами у больных бронхиальной астмой // Пробл. туб. – 1993. – № 4. – С. 55-57.
32. Дубинина Е. Е. Биологическая роль супероксиданион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма // Успехи соврем. биол. – 1989. – Т. 108, № 1. – С. 3-18.
33. Дударев В. П., Строчак Л. Н. Влияние гипоксии на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах крысы // Физиол. ж. – 1990. – № 4. – С. 37-42.
34. Евсюкова Е. В. Оксид азота и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных аспириновой астмой // 8-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 1998. – С. 80.
35. Ершова А. В. Функционально-метаболические реакции фагоцитов при туберкулезе легких // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей. Рос. науч.-практ. конф. молодых ученых: Сб. тезисов. – М., 2013. – С. 28-29.
36. Жильцова А. В. Клинико-биохимическое обоснование применения тиосульфата Na в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких // Антиоксиданты во фтизиатрии. – М., 1987. – С. 44-49.
37. Журавлева И. А., Мелентьев И. А., Виноградов Н. А. Роль оксида азота в кардиологии и гастроэнтерологии // Клин. мед. – 1997. – № 4. – С. 18-21.
38. Земляная Н. А. Клинико-иммунологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью: Дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2007. – 244 с.
39. Зенков Н. К., Меньшиков Е. Б., Реутов В. П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вест. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30-34.
40. Зотова И. В., Затеищников Д. А., Сидоренко Б. А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза (обзор) // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 58-67.
41. Иванова О. В., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы) // Тер. архив. – 1997. – № 6. – С. 75-78.
42. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Серебряная Б. А. и др. Биохимические аспекты оценки реактивности организма у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2001. – № 7. – С. 62-65.
43. Каминская Г. О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания // Пробл. туб. – 2004. – № 6. – С. 3-11.
44. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Мартынова Е. В. и др. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Туб. – 2009. – № 11. – С. 40-48.
45. Камышников В. С., Колб В. Г., Ломако М. Н. и др. Антиоксидантная обеспеченность организма и выраженность перекисного окисления липидов у больных инфильтративным туберкулезом легких // Антиоксиданты во фтизиатрии. – М., 1987. – С. 29-32.
46. Клебанов Б. М. Фармакологическая регуляция воспаления: современные проблемы и перспективы развития // Журн. эксперим. и клинич. фармакол. – 1992. – № 4. – С. 4-8.
47. Ключев В. Перепос повышенной чувствительности замедленного типа и устойчивости к туберкулезу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1972.
48. Колодяжная Н. С. Реакция приобретенного иммунитета у естественно резистентных и восприимчивых к туберкулезу животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1974.
49. Конова И. В., Селицкая Р. П., Грачева М. П. и др. Реактивность организма и течение послеоперационного периода у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1996. – № 5. – С. 30-32.
50. Коновалова Е. Н. Апоптоз и межклеточные взаимодействия при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2001.
51. Копьева Т. Н., Амосова О. М. Полиморфно-ядерный лейкоцит: роль в развитии острого и хронического неспецифического воспаления легких // Тер. арх. – 1987. – № 3. – С. 142-145.
52. Косыанкова Т. В. Гены синтазы оксида азота: полиморфизмы в сибирских популяциях и их функциональное значение: Дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2002. – 140 с.
53. Кубатаев А. А., Балашов Г. С., Фесенко О. В. и др. Функциональные особенности моноцитов больных бронхиальной астмой: «респираторный взрыв» и перекисное окисление липидов // Бюл. экп. биол. и мед. – 1994. – № 12. – С. 585-588.
54. Литвинов В. И. Иммуноморфология и иммунологическое значение повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1973.

55. Ловачева О. В., Евгушенко Г. В. Клеточный состав бронхоальвеолярного смыва при туберкулезе легких // Пробл. туб. – 1998. – № 3. – С. 32-36.
56. Лыалова С. Н. Лизосомальные белки нейтрофилов – факторы антимикробной защиты клеток // Вопр. мед. химии. – 1987. – № 5. – С. 43-48.
57. Лядова И. В., Цыганов Е. Н., Костокевич М. В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология? // Туб. – 2012. – № 7. – С. 12-21.
58. Макарова О. П. Зависимость течения острого экссудативно-деструктивного воспаления легких от реактивности фагоцитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1992.
59. Мамолат А. С., Шатров В. А. Функциональная активность фагоцитирующих клеток у больных деструктивным туберкулезом легких в процессе лечения // Пробл. туб. – 1986. – № 2. – С. 32-34.
60. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Архипенко Ю. В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вест. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16-21.
61. Марков Х. М., Надирашвили С. А. О регуляции деятельности сердца системой L-аргинин – оксид азота // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2003. – № 4. – С. 9-11.
62. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск, 1983. – 254 с.
63. Мельников В. П. Тест восстановления интросинего тетразолия мононуклеарными фагоцитами // Лабор. дело. – 1991. – № 8. – С. 51-53.
64. Мельников В. П. Оценка бактерицидной способности моноцитов крови больных туберкулезом // Пробл. туб. – 1993. – № 1. – С. 45-47.
65. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К. Метаболическая активность гранулоцитов при хронических неспецифических заболеваниях легких // Тер. арх. – 1991. – № 11. – С. 85-87.
66. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Реутов В. П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях: обзор // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485-503.
67. Модель Л. М. Влияние антибактериальной терапии на биологические свойства возбудителя туберкулеза // Биология туб. микобактерий и иммунология туберкулеза. – М., 1958. – С. 166-184.
68. Мороз А. М. Иммунологические механизмы резистентности к туберкулезу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1984.
69. Мотовкин П. А., Андреева Н. А., Шуматова Т. А. Нитроксидазные нейроны органов дыхания // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 1. – С. 10-13.
70. Муминов Т. А. Клиническое значение иммунобиохимической оценки резистентности организма человека в условиях хронической микобактериальной инфекции. – Алматы, 1998. – 268 с.
71. Муравлева Л. Е., Ксавченко Н. В., Пономарева А. А. Состояние окислительного метаболизма крови ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом легких // 11-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 2001. – С. 230.
72. Нагоев Б. С., Габрилович И. М., Гржибовская Л. Н. и др. Спонтанный и стимулированный тест восстановления интросинего тетразолия при туберкулезе легких // Лабор. дело. – 1990. – № 7. – С. 39-41.
73. Наровлянская С. Е. Зависимость между перекисным окислением липидов и дыхательной недостаточностью при легочном туберкулезе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1986.
74. Невзорова В. А., Елисеева Е. В., Зуга М. В. и др. Нитроксидазные механизмы регуляции бронхов и их значение в патогенезе бронхиальной астмы // Тер. архив. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 13-18.
75. Невзорова В. А., Просекова Е. В., Гельцер Б. И. и др. Динамика биохимических маркеров воспаления в оценке эффективности базисной фармакотерапии при бронхиальной астме: Тер. архив. – 2001. – Т. 73, № 3. – С. 24-27.
76. Новиков В. С. Программирующая клеточная гибель / Под ред. Новикова В. С. – СПб.: Наука, 1996. – 276 с.
77. Оглобина О. Г. Биохимические механизмы участия нейтрофилов в реакциях острого воспаления // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 5. – С. 5-9.
78. Омаров Т. О. Диагностика и лечение туберкулеза легких, осложненного бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1991.
79. Осипов А. Н., Борисенко Г. Г., Казаринов К. Д. и др. Оксид азота, гемоглобин и лазерное облучение // Вест. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 48-52.
80. Пальцин А. А. Полиморфно-ядерные лейкоциты // В кн.: Воспаление / Под ред. А. А. Серова и В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 110-115.
81. Петрова Л. Ю. Антимикробные факторы фагоцитов крови в диагностике туберкулеза органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
82. Плехова Н. Г. Функциональные состояния полиморфно-ядерных лейкоцитов и их влияние на функции макрофагов при некоторых бактериальных инфекциях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Владивосток, 1996.
83. Плехова Н. Г., Дробот Е. И., Сомова Л. М. Реактивность фагоцитирующих клеток при инициации инфекционно-воспалительных процессов // Успехи совр. биологии. – 2011. – № 1. – С. 37-49.
84. Попов А. В. Клинико-иммунологические особенности манифестации инфильтративного туберкулеза легких в условиях пенитенциарного учреждения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2003.
85. Попов Е. В. Клиническое сопоставление проявлений системного воспаления у больных малыми формами туберкулеза легких и саркоидозом органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 21 с.
86. Потанов И. В. Исследование нитроксидазных нарушений и их фармакологическая коррекция в клетках мононуклеарно-фагоцитирующей системы при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2002.
87. Проскуряков С. Л., Копомяшников А. Г., Ивашкина А. И. Оксид азота и терапия злокачественных новообразований // Рос. онкол. журн. – 2000. – № 3. – С. 41-45.
88. Пятакова Н. В., Хропов Ю. В., Чураков А. М. и др. Производные безотетразин-1,3 диоксидазные доноры оксида азота, активаторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы агрегации тромбоцитов // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 396-402.
89. Ратников В. И., Бубочкин Б. П., Ратников И. В. Характеристика нитроксидазного профиля у впервые заболевших очаговым инфильтративным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2003. – № 12. – С. 26-28.

90. Ремизова М. И. Роль оксида азота в норме и при патологии: обзор // Вестн. службы крови России. – 2000. – № 2. – С. 53-57.
91. Реутов В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксиданион-радикала // Вест. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 35-41.
92. Реутов В. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности: обзор // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 353-376.
93. Сахно Л. В., Леплина О. Ю., Норкин М. Н. и др. Роль оксида азота в процессе активации Т-лимфоцитов человека, индуцированной бактериальным суперантигеном // Бюлл. экп. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 402-406.
94. Сахно Л. В., Хапица Н. А., Норкина О. В. и др. Участие оксида азота в развитии туберкулезной аллергии у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2001. – № 8. – С. 42-46.
95. Сахно Л. В., Тихонова М. А., Курганова Е. В. и др. Т-клеточная аллергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // Пробл. туб. – 2004. – № 5. – С. 23-28.
96. Северина И. С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов // Бюлл. экп. биол. и мед. – 1998. – № 3. – С. 230-235.
97. Селедцова Г. В., Козлов В. А. Иммунорегуляторные свойства моноцитов и макрофагов у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1991. – № 5. – С. 54-57.
98. Селедцова Г. В. Влияние микобактерий туберкулеза на иммунорегуляторные свойства макрофагов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1993.
99. Семенкова Г. Н. Генерация активных форм кислорода при стимуляции лимфоцитов и нейтрофилов крови человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Минск, 1989.
100. Серебрякова В. А. Реактивность лимфоцитов периферической крови при туберкулезе легких: Дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2006. – 213 с.
101. Силаров С. Д. Особенности фагоцитарной реакции нейтрофилов у здоровых и больных острым бронхитом детей с разной чувствительностью к туберкулину // Пробл. туб. – 1990. – № 6. – С. 46-48.
102. Скулачев В. П. Кислород и явления запрограммированной смерти. – М., 2000. – С. 48.
103. Степура И. И., Адамчук Р. И., Пилецкая Т. П. и др. Образование S-нитрозоглутатиона и S-нитрозоцистеина при воздействии ультразвука на водные растворы глутатиона и цистеина в атмосфере воздуха // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 12. – С. 1645-1658.
104. Стрелис А. К., Уразова О. И., Шевцова Н. М. и др. Цитохимическая и микробицидная активность фагоцитов крови у больных туберкулезом легких // Бюлл. сиб. мед. – 2007. – № 1. – С. 62-66.
105. Ступакова М. В., Лобышева И. И., Микоян В. Д. и др. Роль ионов железа в индукции оксидом азота SOS-ответа в клетках *Escherichia coli* // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 6. – С. 810-816.
106. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких // В кн: Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г. Б. Федосеева. – СПб., 1998. – С. 25-112.
107. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Эсемеяева Д. С. и др. Особенности функциональной активности фагоцитирующих клеток при различных формах лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Биомед. химия. – 2012. – Т. 58, вып. 4. – С. 467-474.
108. Толстая Е. В., Остапенко В. А., Фильченко Г. Н. и др. Взаимосвязь некоторых параметров биохимического гемостаза и функциональной активности нейтрофилов при туберкулезе // Съезд фтизиатров Белорусии, 5-й: Тез. докл. – Минск, 1989. – С. 167-168.
109. Филиппов В. П., Каминская Г. О., Гергерт В. Я. и др. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж. – М., 1998. – 37 с.
110. Хантова З. К., Уразова О. И., Хасанова Р. Р. и др. Особенности иммунофенотипа дендритных клеток и Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких // Фундам. исследования. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 386-390.
111. Хафизов А. Б. Функционально-метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных различными формами туберкулеза легких: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 124 с.
112. Хоменко А. Г., Мишин В. Ю. Диагностика и лечение остропрогрессирующих форм туберкулеза // Пробл. туб. – 1996. – № 5. – С. 21-23.
113. Чернушенко Е. Ф., Беляновская Т. И., Шатров В. А. и др. Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов и альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе // Пробл. туб. – 1985. – № 12. – С. 54-57.
114. Шатров В. А. Оценка функционального состояния фагоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1985. – № 7. – С. 18-20.
115. Щубич М. Г., Авдеева М. Г., Лебедев В. В. и др. Особенности лимфоцито-моноцито-нейтрофильных взаимодействий при разной тяжести течения леготспироза // Клини. лабор. диаг. – 1994. – № 4. – С. 25-27.
116. Яковлев М. Ю., Зубаирова Л. Д., Крупник А. Н. и др. Альвеолярные макрофаги в физиологии и патологии легких // Арх. пат. – 1991. – № 4. – С. 3-8.
117. Aisen P., Liskowsky S. Iron transport and storage proteins // Annu. Rev. Biochem. – 1980. – Vol. 49. – P. 357-393.
118. Alving K., Weitzberg E., Lundberg J. M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics // Eur. Respir. J. – 1993. – Vol. 6. – P. 1368-1370.
119. Alamelu R. Immunology of tuberculosis // Indian J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120. – P. 213-232.
120. Arioma O. J., Halliwell B. Superoxide-dependent and ascorbate dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron // Biochem. J. – 1987. – Vol. 241, № 1. – P. 273-278.
121. Asano K., Chee C. B., Gaston B. et al. Constitutive and inducible nitric oxide synthase – gene expression, regulation, and activity in human lung epithelial cells // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 91. – P. 10089-10093.
122. Babior B. M., Lambeth J. D., Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase // Arch. Biochem. Biophys. – 2002. – Vol. 397. – P. 342-344.
123. Barbera J. A., Reinado V. J., Santos S. et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 141 (Suppl. 30). – P. S30.
124. Behar S. M., Martin C. J., Booty M. G. et al. Apoptosis is an innate defense function of macrophages against *Mycobacterium tuberculosis* // Mucosal. Immunol. – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 279-287.

125. Bell D. Y., Haseman J. A., Spock A. et al. Plasma proteins of the bronchoalveolar surface of the lungs of smokers and non-smokers // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1981. – Vol. 124. – P. 72-79.
126. Berger E. M., Beehler C. J., Harada R. N. et al. Phagocytic cells as scavengers of hydrogen peroxide (H_2O_2) // *Clin. Res.* – 1987. – Vol. 35. – P. 170.
127. Bernareggi M., Mitchell J. A., Barnes P. J. et al. Dual action of nitric oxide on airway plasma leakage // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – N 3. – P. 869-874.
128. Blum J., Fridovich I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radicals // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1985. – Vol. 240. – P. 500-508.
129. Bonecini – Almeida M. D. S., Boutsikakis I., Geng J. et al. Induction of in vitro human macrophage anti-mycobacterium tuberculosis activity: requirement for IFN- γ and primed lymphocytes // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – N 9. – P. 4490-4499.
130. Bose M., Farnia P., Sharma S. et al. Nitric oxide dependent killing of *Mycobacterium tuberculosis* by human mononuclear phagocytes from patients with active tuberculosis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 12. – P. 69-79.
131. Bozlan A. D., Bianchi M. S., Bionchi N. O. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: Influence of sex, age and cigarette smoking // *Clin. Biochem.* – 1997. – Vol. 30, N 6. – P. 449-454.
132. Braga P. C., Culici M., Sasso M. D. Budesonide reduces superoxide and peroxynitrite chemoluminescence during human neutrophil bursts // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S21.
133. Brieland J. K., Flory C. M., Jones M. L. et al. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 gene expression and secretion in rat pulmonary alveolar macrophages by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 β // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1995. – Vol. 12, N 1. – P. 104-109.
134. Brown A. E., Holzer T. J., Andersen B. K. Capacity of human neutrophils to kill *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Infect. Dis.* – 1987. – Vol. 156, N 6. – P. 985-989.
135. Brunori M., Rotilio G. Biochemistry of oxygen radical species // *Methods Enzymol.* – 1984. – Vol. 105. – P. 22-35.
136. Buttke T. M., Sandstrom P. A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis // *Immunol. Today.* – 1994. – Vol. 15. – P. 7-10.
137. Calhoun W. J., Reed H. E., Moest D. R. et al. Enhanced superoxide production by alveolar macrophages and airspace cells, airway inflammation, and alveolar macrophage density changes follow segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 145. – P. 317-325.
138. Cantin A., Regin R., Rola-Pleszczynski M. et al. Heterogeneity of bronchoalveolar lavage cellularity in stage III pulmonary sarcoidosis // *Chest.* – 1983. – Vol. 83. – P. 485-486.
139. Cembrzyńska-Novak M., Liebhaef J., Bieukowska-Haba M. et al. Neutrophils as a source of nitric oxide in airway inflammation of asthmatics: putative relevance to coexisting rhinovirus infection // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S483.
140. Circu M. L., Aw T. Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis // *Free Radical Biol. Med.* – 2010. – Vol. 48, N 6. – P. 749-762.
141. Chan E. D., Chan J., Schluger N. W. What is the role of nitric oxide in murine and human host defense against tuberculosis? Current knowledge // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 25. – P. 606-612.
142. Chan J., Xing Y., Magliozzo O. R. S. et al. Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages // *J. Exp. Med.* – 1992. – Vol. 175. – P. 1111-1122.
143. Chlopicki S., Bartus J., Walski M. Role of lipid mediators and nitric oxide (NO) in the immediate lung response to lipopolysaccharide // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20 (Suppl. 38). – P. S228.
144. Choi H. S., Rai P. R., Chu H. W. et al. Analysis of nitric oxide synthase and nitrotyrosine expression in human pulmonary tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 66. – P. 178-186.
145. Cohen A. B. Potential adverse effects of lung macrophages and neutrophils // *Fed. Proc.* – 1979. – Vol. 38. – P. 2644-2647.
146. Collins M. Potential roles of apoptosis in viral pathogenesis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. S20-S24.
147. Combex X., Mezmanian M., Goullain H. et al. Effect of 48 hours of nitric oxide inhalation on pulmonary vasoreactivity in rats // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156, N 2. – P. 473-477.
148. Conner E. M., Grisham M. B. Inflammation, free radicals, and antioxidants // *Nutrition.* – 1996. – Vol. 12. – P. 274-277.
149. Dallegri F., Pantone F., Fremento G. et al. Phagocytosis - dependent neutrophil-mediated extracellular cytotoxicity against different target cells // *Acta Haemat.* – 1984. – Vol. 71, N 6. – P. 371-375.
150. Dahlgren C., Karlsson A. Respiratory burst in human neutrophils // *J. Immunol. Methods.* – 1999. – Vol. 232, N 1-2. – P. 3-14.
151. Dahlgren C., Karlsson A., Bylund J. Measurement of respiratory burst products generated by professional phagocytes // *Methods Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 412. – P. 349-363.
152. Dang C. V., Bell W. R., Kaiser D. et al. Disorganization of cultured vascular endothelial cell monolayers by fibrinogen fragment D // *Science.* – 1985. – Vol. 227. – P. 1487-1490.
153. Denis M. Interferon gamma treated murine macrophages inhibit growth of tubercle bacilli via generation of reactive nitrogen intermediates // *Cell. Immunol.* – 1991. – Vol. 132. – P. 150-157.
154. Deshpande R. G., Khan M. B., Bhat D. A. et al. Superoxide dismutase activity of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from tuberculosis patients and the immunoreactivity of superoxide dismutase from *M. tuberculosis* H37Rv // *Tubercle.* – 1993. – Vol. 74. – P. 388-394.
155. Diwakar A., Sharma M., Bose M. et al. Nitric oxide, TNF- α and INF- γ receptor in MDR-TB patients: a follow up study // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30 (Suppl. 51). – P. S454-S455.
156. Doherty T. M. T-cell regulation of macrophage function // *Current Opinion in Immunology.* – 1995. – Vol. 7, N 3. – P. 400-404.
157. Doherty M. T. *M. tuberculosis* survival strategies // *Immunotherapy.* – 2012. – Vol. 4, N 6. – P. 629-647.
158. Dubaniewicz A. The value of Nitroblue Tetrazolium reduction test by monocytes isolated from peripheral blood of patients with tuberculosis // *Tubercle and Disease.* – 1995. – Vol. 76 (Suppl. 2). – P. 20.
159. Domann F. E. Aberrant Free Radical Biology Is a Unifying Theme in the Etiology and Pathogenesis of Major Human Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14. – P. 8491-8495.
160. Elias J. A., Gustilo K., Freundlich B. Human alveolar macrophage and blood monocyte inhibition of fibroblast proliferation // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 138, N 6. – P. 1595-1603.

161. Escalante P., Bandi V. D., Awe R. D. Exhaled nitric oxide in pulmonary tuberculosis: a pilot study // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16 (Suppl. 31). – P. S580.
162. Fantone J. C., Ward P. A. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions // *Am. J. Pathol.* – 1982. – Vol. 107. – P. 397-418.
163. Farnia P., Mohamadi F., Tabatabai D. J. et al. Susceptibility to nitric oxide in mycobacterium strains and its implication in pathogenesis // *J. Intern. Tuberc. Lung. Dis.* – 1998. – Vol. 2, N 11. – P. 5396-5397.
164. Fels A. O. S., Pawloski N. A., Cramer E. B. et al. Human alveolar macrophages produce leukotriene B₄ // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1982. – Vol. 79. – P. 7866-7870.
165. Fenlon M. J., Vermeulen M. W. Immunopathology of tuberculosis: role of macrophages and monocytes // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64, N 3. – P. 683-690.
166. Fernandes F. T., Leick-Maldonado E. A., Prado K. M. et al. Interaction between nitric oxide, dexamethasone and montelukast controlling airway chronic inflammatory cell recruitment in guinea pigs // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S350.
167. Fink M. P. Role of reactive oxygen and nitrogen species in acute respiratory distress syndrome // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2002. – Vol. 8. – P. 6-11.
168. Firmani M. A., Riley L. W. Reactive nitrogen intermediates have a bacteriostatic effect on *Mycobacterium tuberculosis* in vitro // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, N 9. – P. 3162-3166.
169. Flak T. A., Goldman W. E. Autotoxicity of nitric oxide in airway disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154, N 4. – P. S203-S206.
170. Flynn J. L., Chan J., Lin P. L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis // *Mucosal. Immunol.* – 2011. – Vol. 4, N 3. – P. 271-278.
171. Freeman B. A., Crapo J. D. Biology of disease. Free radicals and tissue injury // *Lab. Invest.* – 1982. – Vol. 47. – P. 12-26.
172. Fridovich J. Superoxide radical: an endogenous toxicant // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1983. – Vol. 23. – P. 239-257.
173. Friedman C. R., Quinn C., Kreiswirth B. N. et al. Widespread dissemination of drug-susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 176. – P. 478-484.
174. Gao F., Kinnula V. L., Myllarniemi M. et al. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis // *Antioxid. Redox Signal.* – 2008. – Vol. 10. – P. 343-354.
175. Gaston B., Kolzik L., Stamler J. S. Distribution of nitric oxide synthase in the lung // *Nitric oxide and the lung*. W. Zapol, K. Bloch. Editors. New-York: Marcel Dekker. – 1997. – P. 75-86.
176. Gerzoff E. D., Tainer J. A., Weiner P. K. et al. Electrostatic recognition between superoxide and copper, zinc superoxide dismutase // *Nature.* – 1983. – Vol. 308. – P. 287-290.
177. Goldston M., Feldman J. G., Levytska V. et al. Antioxidant activity of serum ceruloplasmin and transferrin available iron-binding capacity in smokers and nonsmokers // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 4. – P. 783-787.
178. Greeming A. P., Rus D. M., Lowrie D. B. Extracellular release of hydrogen peroxide by human alveolar macrophage // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1981. – Vol. 133, N 4. – P. 48.
179. Green S. J., Nacy C. A., Meltzer M. S. Cytokine – induced synthesis of nitrogen oxides in macrophages: a protective host response to *Leishmania* and other intracellular pathogens // *J. Leukocyte Biol.* – 1991. – Vol. 50, N 1. – P. 93-103.
180. Gutteridge J. M. C., Rowley D. A., Halliwell B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron salts. Detection of «free» iron in biological systems by using bleomycin-dependent degradation of DNA // *Biochem. J.* – 1981. – Vol. 199. – P. 263-265.
181. Gutteridge J. M. C. Tissue damage by oxide radicals: the possible involvement of iron and copper complexes // *Med. Biol.* – 1984. – Vol. 62. – P. 101-104.
182. Gutteridge J. M., Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000 // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 899. – P. 136-147.
183. Guo F. H., Uetani K., Hague S. J. et al. Interferon gamma and interleukin-4 stimulate prolonged expression of inducible nitric oxide synthase in human airway epithelium through synthesis of soluble mediators // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 829-838.
184. Halliwell B., Gutteridge J. M. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease // *Biochem. J.* – 1984. – Vol. 219, N 1. – P. 1-14.
185. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts // *FASEB J.* – 1987. – Vol. 1. – P. 358-364.
186. Halliwell B., Gutteridge J. M., Cross C. E. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? // *J. Lab. Clin. Med.* – 1992. – Vol. 119. – P. 598-620.
187. Hanano R., Kaufman S. H. Nitric oxide production and mycobacterial growth inhibition by murine alveolar macrophages: the sequence of γ -IFN stimulation and *Mycobacterium bovis* BCG infection determines macrophage activation // *Immunol. Lett.* – 1995. – Vol. 45, N 1. – P. 230.
188. Hartmann P., Becker R., Franzen C. et al. Phagocytosis and killing of *Mycobacterium avium* complex by human neutrophils // *J. Leukocyte Biol.* – 2001. – Vol. 69, N 3. – P. 397-404.
189. Heffner J. E., Repine J. E. Pulmonary strategies of antioxidant defense // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 140. – P. 531-554.
190. Henderson W. R. Jr. Lipid-derived and other chemical mediators of inflammation in the lung // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1987. – Vol. 79. – P. 543-553.
191. Henson P. M., Johnston R. B. Jr. Tissue injury in inflammation. Oxidants, proteinases and cationic proteins // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79. – P. 669-674.
192. Jaccottet P. S., Andrevv P. W., Aber V. R. et al. Hydrogen peroxide and superoxide release by alveolar macrophages from normal and BCG-vaccinated guinea-pigs after intravenous challenge with *Mycobacterium tuberculosis* // *Br. J. Exp. Path.* – 1981. – Vol. 62. – P. 419-428.
193. Jiang L. N., Yao C. Y., Jin Q. L. et al. The enhancing effect of IL-12 on phagocytosis and killing of *Mycobacterium tuberculosis* by neutrophils in tuberculosis patients // *NCBI.* – 2011. – Vol. 11. – P. 1191-1194.
194. Jin K., Lai P. Sh., Spur B. W. et al. Antithrombotic effects of peroxynitrite inhibition and reversal of aggregation in human platelets // *Prostaglandins.* – 1995. – Vol. 50. – P. 169-178.
195. Jkuda N., Sugiyama S., Takagi K. et al. Implication of oxygen radicals on airway hyperresponsiveness after ovalbumin challenge in Guinea Pigs // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 145, N 3. – P. 561-565.
196. Inoue M., Sato E. F., Nishikawa M. et al. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life // *Curr. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 10. – P. 2495-2505.

197. Kampf C., Relova A. J., Sander S. et al. Effects of TNF-alpha, INF-gamma and IL-beta on normal human bronchiol epithelial cell // *Eur Respir. J.* – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 84-91.
198. Karlsson A., Dahlgren C. Assembly and activation of the neutrophil NADPH oxidase in granule membranes // *Antioxid. Redox Signal.* – 2002. – Vol. 4. – P. 49-60.
199. Katsamata U., Miura M., Ichinose M et al. Oxygen radicals produce airway constriction and hyperresponsiveness in anesthetized cats // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 141. – P. 1158-1161.
200. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – Vol. 1411. – P. 273-279.
201. Klebanoff S. J., Clark R. A. The neutrophil: Function and clinical disorders – Amsterdam: North Holland, 1978. – 810 p.
202. Knight J. A. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2000. – Vol. 30, N 2. – P. 145-158.
203. Kobzik L., Bredt D. S., Løvenshtein C. J. et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: Immunocytochemical and histochemical localization // *Am. J. Respir. Cell. Biol.* – 1993. – Vol. 9. – P. 371.
204. Kolb H., Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: a pathogenic factor in autoimmunity // *Immunol. Today.* – 1992. – Vol. 13. – P. 157-160.
205. Kolb J. P., Paul – Eugene N., Danaï C. et al. Interleukin-4 stimulates cGMP production by IFN-gamma activated human monocytes involvement of the nitric oxide synthase pathway // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269, N 13. – P. 9811- 9816.
206. Kontes H. A. Oxygen radicals from arachidonate metabolism in abnormal vascular responses // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 136, N 2. – P. 474-477.
207. Koppasch S., Pietzsch J., Graessler J. Validation of different chemiluminescent substrates for detecting extracellular generation of reactive oxygen species by phagocytes and endothelial cells // *Luminescence.* – 2003. – Vol. 18. – P. 268-273.
208. Kuo H. P., Wang C. H., Huang K. S. et al. Nitric oxide modulates interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha synthesis by alveolar macrophages in pulmonary tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 192-199.
209. Kuroda M., Murakami K., Ishikawa Y. Role of hydroxyl radicals derived from granulocytes in lung injury induced by phorbolmyristate acetate // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 136, N 6. – P. 1435-1444.
210. Lander H. M., Sehajpal P. K., Levine D. M. et al. Activation of human peripheral blood mononuclear cells by nitric oxide generating compounds // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 150. – P. 1509-1516.
211. Lee I. T., Yang C. M. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 84, N 5. – P. 581-590.
212. Leemans J. C., Thepen T., Weijer S. et al. Infectious macrophages play a dual role during pulmonary tuberculosis in mice // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191. – P. 65-74.
213. Leeuwenburg Ch., Hardy M., Hazen S. L. et al. Reactive nitrogen intermediates promote low density lipoprotein oxidation in human atherosclerotic intima // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272, N 3. – P. 1433-1436.
214. Lenaz G. Mitochondria and reactive oxygen species. Which role in physiology and pathology? // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 942. – P. 93-136.
215. Liu P. T., Modlin R. L. Human macrophage host defense against *Mycobacterium tuberculosis* // *Curr. Opin. Immunol.* – 2008 – Vol. 20. – P. 371-376.
216. Long R., Light B., Talbot J. A. Mycobactericidal action of exogenous nitric oxide // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy.* – 1999. – Vol. 43, N 2. – P. 403-405.
217. Lowrie D. W., Andrew P. W. Macrophage antimicrobial mechanisms // *Brit. Med. Bull.* – 1988. – Vol. 44, N 3. – P. 624-634.
218. MacMicking J. D., North R. J., LaCourse R. et al. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 5243-5248.
219. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airway disease // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 429. – P. 195-207.
220. Mailloux R. J., Harper M. E. Uncoupling proteins and the control of mitochondrial reactive oxygen species production // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 51, N 6. – P. 1106-1115.
221. Maridonneau-Parini J., Tringale S. M., Tauber A. Identification of distinct activation pathways of the human neutrophil NADPH-oxidase // *J. Immunol.* – 1986. – Vol. 137. – P. 2925-2929.
222. Martin T. R. Arachidonic acid metabolism in lung phagocytes // *Seminars Res. Infect.* – 1986. – Vol. 1, N 2. – P. 89-98.
223. Martin T. R., Raghu G., Merritt T. L. et al. Relative contribution of leukotriene B₄ to the neutrophil chemotactic activity produced by the resident human alveolar macrophage // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 80. – P. 1114-1124.
224. May Michael E., Spagnuolo P. J. Evidence for activation of respiratory burst in the interaction of human neutrophils with *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect. Immun.* – 1987. – Vol. 55, N 9. – P. 2304-2307.
225. Mautino G., Paul-Eugene N., Chanez P. Heterogenous spontaneous and interleukin-4 – induced nitric oxide production by monocytes // *J. Leukoc. Biol.* – 1994. – Vol. 56, N 1. – P. 15-20.
226. McPhail L., Snyderman R. Activation of the respiratory burst enzyme in human polymorphonuclear leukocytes by chemoattractants and other soluble stimuli. Evidence that the same oxidase is activated by different transductional mechanisms // *J. Clin. Invest.* – 1983. – Vol. 72. – P. 192-200.
227. McPhail L., Clayton C. C., Snyderman N. The NADPH oxidase of human polymorphonuclear leukocytes // *J. Biol. Chem.* – 1984. – Vol. 259. – P. 5768-5775.
228. Merrill W. W., Naegel G. P., Matthay R. A. et al. Alveolar macrophage – derived chemotactic factor for neutrophils. Kinetics of in vitro production and partial characterization // *J. Clin. Invest.* – 1980. – Vol. 66. – P. 473-483.
229. Metzgez Z., Hoffeld T., Oppenheim J. J. Macrophage-mediated suppression. Evidence for participation of both hydrogen peroxide and prostaglandins in suppression of murine lymphocyte proliferation // *J. Immunol.* – 1980. – Vol. 124. – P. 983-988.
230. Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43. – P. 109-142.
231. Moncada S., Higgs A. L-arginin-nitric oxide pathway // *N. Eng. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 2002-2012.
232. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling // *J. Biosci. Rep.* – 1999. – Vol. 19, N 3. – P. 133-154.

233. Musset B., Cherny V.V., de Coursey T.E. Strong glucose dependence of electron current in human monocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2012. – Vol. 302. – P. 286-295.
234. Nathan C. F., Hibbs B. J. Role of nitric oxide synthesis in macrophages antimicrobial activity // *J. Immunol.* – 1991. – Vol. 140. – P. 3978-3981.
235. Nathan C. F. Natural resistance and nitric oxide // *Cell.* – 1995. – Vol. 82. – P. 873-876.
236. Nathan C., Shiloh M. U. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 8841-8848.
237. Nicholson S., Bonocini-Almeida M. G., Lapa-Silva J. R. et al. Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 183, N 5. – P. 2293-2302.
238. Nielson H., Bennedsen K. Defective monocyte chemotaxis in pulmonary tuberculosis // *Scand. J. Resp. Dis.* – 1982. – Vol. 63, N 2. – P. 122-129.
239. Nohl H., Kozlov A. V., Gille L. et al. Cell respiration and formation of reactive oxygen species: facts and artefacts. *Biochem // Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1308-1311.
240. Nozaki Y., Hasegawa Y., Ichihama S. et al. Mechanism of nitric oxide-dependent *Mycobacterium bovis* BCG in human alveolar macrophages // *Infect. Immun.* – 1997. – Vol. 65, N 9. – P. 3644-3647.
241. Nussler A. K., Biliar T. R. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase // *J. Leukoc. Biol.* – 1993. – Vol. 54. – P. 171-179.
242. Oberley L. W. Free radicals in aging and degenerative diseases. – New-York, 1986. – 525 p.
243. Ohmann H., Babiuk L. A. In vitro generation hydrogen peroxide and superoxide anion by bovine polymorphonuclear neutrophilic granulocytes, blood monocytes and alveolar macrophages // *Inflammation.* – 1984. – Vol. 8, N 3. – P. 251-275.
244. Park H. S., Kim S. R., Lee Y. C. Impact of oxidative stress on lung diseases // *Respirology.* – 2009. – Vol. 14. – P. 27-38.
245. Paska C., Maestrelli P., Formichi B. et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in peripheral lung of severe COPD patients // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20 (Suppl. 38). – P. 953.
246. Petrie H. T., Klassen L. W., Kay H. D. Inhibition of human cytotoxic T-lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral-blood granulocytes // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 134, N 1. – P. 230-234.
247. Pieters J. *Mycobacterium tuberculosis* and the Macrophage: Maintaining a balance // *Cells Hosts Microbe.* – 2008. – Vol. 6. – P. 399-407.
248. Pizzolla A., Hultqvist M., Nilsson B. et al. Reactive oxygen species produced by the NOX₂ complex in monocytes protect mice from bacterial infections // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188, N 10. – P. 5003-5011.
249. Postma D. S., Reukema T. E. J., Noordhoek J. A. et al. Association between nonspecific bronchial hyperreactivity and superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes in chronic air-flow obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol. 137, N 1. – P. 57-61.
250. Rahman I., Skwarska E., Henry M. et al. Systemic and pulmonary oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 60-68.
251. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors // *Clin. Intervent. Aging.* – 2007. – Vol. 2, N 2. – P. 219-236.
252. Ray P. D., Huang B. W., Tsui Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling // *Cell Signal.* – 2012. – Vol. 24, N 5. – P. 981-990.
253. Reid T. J. III., Murthy M. R. N., Sicignano A. et al. Structure and heme environment of beef liver catalase at 2.5 Å resolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1981. – Vol. 78. – P. 4767-4771.
254. Reid M. B. Role of nitric oxide in skeletal muscle: synthesis, distribution and functional importance // *Acta Physiol. Scand.* – 1998. – Vol. 162. – P. 401-409.
255. Reiss M., Roos D. Differences in oxygen metabolism of phagocytosing monocytes and neutrophils // *J. Clin. Invest.* – 1978. – Vol. 61, N 2. – P. 480-486.
256. Repine J. E., Bast A., Lankhorst I. et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156. – P. 341-357.
257. Rich E. A., Tweardy D. J., Fujiwara H. et al. Spectrum of immunoregulatory function and properties of human alveolar macrophages // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 136, N 2. – P. 258-265.
258. Rich E. A., Torres M., Sada E. et al. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)-stimulated production of nitric oxide by human alveolar macrophages and relationship of nitric oxide production to growth inhibition of MTB // *Tuber. Lung Dis.* – 1997. – Vol. 78. – P. 247-255.
259. Robbins R. A., Sisson J. H., Springall D. R. et al. Human lung mononuclear cell induce nitric oxide synthase in murine airway epithelial cells in vitro: role of TNF- α and IL-1- β // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155, N 1. – P. 268-273.
260. Robinson J. M. Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species // *Histochem. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 131, N 4. – P. 465-469.
261. Rook G. A. W. The role of activated macrophages in protection and immunopathology in tuberculosis // *Res. microbiol.* – 1990. – Vol. 141, N 2. – P. 253-256.
262. Rosanna D. P., Salvatore C. Reactive oxygen species, inflammation, and lung diseases // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, N 26. – P. 3889-3900.
263. Rosen H., Klebanoff S. J. Hydroxyl radical generation by polymorphonuclear leukocytes measured by electron spin resonance // *J. Clin. Invest.* – 1979. – Vol. 64. – P. 1725-1729.
264. Roth C., Huchon G. J., Arnoux A. et al. Bronchoalveolar cells in advanced pulmonary sarcoidosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1981. – Vol. 124. – P. 9-12.
265. Rudkowski J. C., Barreiro E., Harfouche R. et al. Roles of iNOS and nNOS in sepsis-induced pulmonary apoptosis // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, N 4. – P. 793-800.
266. Sadeghi-Hashjin G., Folkerts G., Henricks P. A. et al. Peroxynitrite induces airway hyperresponsiveness in guinea pigs in vitro and in vivo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1697-1701.
267. Salathe M., Guldemann P., Conner G. E. et al. Hydrogen peroxide-scavenging properties of sheep airway mucus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151, N 5. – P. 1543-1550.
268. Sanders S. P., Zweiner J. L., Harrison S. J. et al. Spontaneous oxygen radical production at sites of antigen challenge in allergic subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151, N 6. – P. 1725-1733.

269. Schon T., Elmberger G., Negesse Y. et al. Local production of nitric oxide in patients with tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8. – P.1134-1137.
270. Schwartz D. A., Galvin J. R., Frees K. L. et al. Clinical relevans of cellular mediators of inflammation in workers exposed to asbestos // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 148. – P. 68-74.
271. Scott M. D., Meshnick S. R., Eaton J. W. Superoxide dismutase amplifies organismal sensitivity to ionizing radiation // *J. Biol. Chem.* – 1989. – Vol. 264. – P. 2498-2501.
272. Seeds M. C., Parce J. W., Szejda P. et al. Independent stimulation of membrane potential changes and the oxidative metabolic burst in polymorphonuclear leukocytes // *Blood.* – 1985. – Vol. 65, N 1. – P. 233-240.
273. Selveray P., Vijayan V. K., Prabhakar R. et al. Hydrogen peroxide producing potential of alveolar macrophages and blood monocytes in pulmonary tuberculosis // *Ind. J. Med. Res.* – 1988. – Vol. 88, N 8. – P. 124-129.
274. Sharma S. K., Pande J. N., Singh Y. N. et al. Pulmonary function and immunologic abnormalitis in milliary tuberculosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 145, N 5. – P. 1167-1171.
275. Sharma S., Sharma M., Roy S., Kumar P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces high production of nitric oxide in coordination with production of tumour necrosis factor- α in patients with freshactive tuberculosis but not in MDR tuberculosis // *Immunol. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 82. – P. 377-382.
276. Shaul P. W., North A. I., Wu L. C. et al. Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured human bronchiolar epithelium // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 2231-2236.
277. Shepherd V. L. The role of the respiratory burst of phagocytes in host defense // *Semin. Res. Infect.* – 1986. – Vol. 1, N 2. – P. 99-106.
278. Shiloh M. U., Nathan C. F. Reactive nitrogen intermediates and the pathogenesis of salmonella and mycobacteria // *Cur. Opin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 35-42.
279. Shinar E., Navok T., Chevion M. The analogous mechanisms of enzymatic inactivation induced by ascorbate and superoxide in the presens of copper // *J. Biol. Chem.* – 1983. – Vol. 258, N 24. – P. 1478-1483.
280. Sibelle Y., Naegel G. P., Merrill W. W. et al. Neutrophil chemotactic activity produced by normal and activated human bronchoalveolar lavage cells // *J. Lab. Clin. Med.* – 1987. – Vol. 110. – P. 624-633.
281. Simon R. H., Scoggin C. H., Patterson D. Hydrogen peroxide causes the fatal injury to human fibroblasts exposed to oxygen radicals // *J. Biol. Chem.* – 1981. – Vol. 256. – P. 7181-7186.
282. Singh S., Evans T. W. Nitric oxide the biological mediator of the decade: fact or fiction? // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10. – P. 699-707.
283. Smith L. L. The response of the lung to foreign compounds that produce free radicals // *Ann. Rev. Physiol.* – 1986. – Vol. 48. – P. 681-692.
284. Solbach W., Moll H., Kollinghoff M. Lymphocytes play the music but the macrophage calls the tune // *Immunol. Today.* – 1991. – Vol. 12, N 1. – P. 4-6.
285. Steele J., Flint K. C., Poznias A. L. et al. Inhibition of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by murine peritoneal macrophages and human alveolar lavage cells: the effect of lymphokines and recombinant gamma interferon // *Tub.* – 1986. – Vol. 67, N 4. – P. 289-294.
286. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumor necrosis factor and more // *Ann. Rheumatic Dis.* – 2005. – Vol. 64, N 4. – P. 24-28.
287. Stevens W. H. M., Juman M. D., Wattie J. et al. Allergen-induced oxygen radical release from bronchoalveolar lavage cells and airway hyperresponsiveness in dogs // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151, N 5. – P. 1526-1531.
288. Stone J. R., Michael A. M. The ferrous heme of soluble guanylate cyclase: formation of hexacoordinate complexes with carbon monoxide and nitroso-methane // *Biochemistry.* – 1995. – Vol. 34, N 50. – P. 16397-16403.
289. Strans J., Muller-Querheim J., Stepling H. et al. Oxygen radical production of alveolar inflammatory cells in idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 141, N 1. – P. 124-128.
290. Suryakaz A. N., Ambekar J. G., Balan T. et al. Studies of lipid peroxide in chest diseases // *J. Indian Med. Assoc.* – 1983. – Vol. 81, N 11-12. – P. 193-194.
291. Takemure R., Werb Z. Secretory products of macrophages and their physiological functions // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol. 246, N 1. – P. C1-C9.
292. Tate R. M., Vanbenthuyzen K. M., Shasby D. M. et al. Oxygen-radical mediated permeability edema and vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1982. – Vol. 126. – P. 802-806.
293. Tavis J. Oxidants and antioxidants in the lung // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 136, N 4. – P. 773-774.
294. Turner S. W., Heaton T., Rowe J. et al. In vitro peripheral blood T-cell responses and exhaled nitric oxide measurements in atopic children with and without increased airway responsiveness // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S161.
295. Turrens J. F., Freeman B. A., Crapo J. D. Hyperoxia increases H_2O_2 release by lung mitochondria and micrisonemes // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1982. – Vol. 217. – P. 411-421.
296. Ulrichs T., Kosmiadiet G. A., Jurgal S. et al. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192, N 1. – P. 89-97.
297. Uy B., McGlashan S. R., Shaikh S. B. Measurement of reactive oxygen species in the culture media using acridin lumigen PS-3 Assay // *J. Biomol. Tech.* – 2011. – Vol. 22. – P. 95-107.
298. Vachier J., Damon M., Le Doncen Ch. et al. Increased oxygen species generation in blood monocytes of asthmatic patients // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 146, N 5. – P. 1161-1166.
299. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39, N 1. – P. 44-84.
300. Vallance P., Collier J. Fortmightly review biology and clinical relevance of nitric oxide // *Brit. Med. J.* – 1994. – Vol. 309. – P. 453-457.
301. Voskuil I. M., Bartek L. L., Visconti K. et al. The response of *Mycobacterium tuberculosis* to reactive oxygen and nitrogen species // *Front. Microbio.* – 2011. – Vol. 2. – P. 105.
302. Walker L., Lowrie D. B. Killing of *Mycobacterium microti* by immunologically activated macrophages // *Nature.* – 1981. – Vol. 293. – P. 69-70.
303. Wallaert B., Lassalle Ph., Fortin F. et al. Superoxide anion generation by alveolar inflammatory cells in simple pneumoconiosis and in progressive massive fibrosis of nonsmoking

coal workers // Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – Vol. 141, N 1. – P.129-133.

304. Wang C. H., Lin H. C., Liu C. Y. et al. Upregulation of inducible nitric oxide synthase and cytokine secretion in peripheral blood monocytes from pulmonary tuberculosis patients // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – Vol. 5. – P. 283-291.

305. Xie O. W., Cho H. Y., Calaycay J. et al. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages // Science (Wash D. C.) – 1992. – Vol. 256. – P. 225-228.

306. Yew W. W., Leung C. C. Update in tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – P. 479-485.

307. Zahr Th. C., Deretic V. Mini forum review: reactive nitrogen and oxygen intermediates and bactericidal defenses: unusual adaptation in *Mycobacterium tuberculosis* // Antioxidant Redox Signaling. – 2002. – Vol. 4, N 1. – P. 141-159.

308. Zaloudiková M. NADPH-oxidase and the reactive oxygen species production by macrophages // Cesk Fysiol. – 2012. – Vol. 61, N 2. – P. 51-56.

309. Zimmermann G., Fehreubach A., Rausch T. et al. Increased level of apoptosis of alveolar wall cells and concurrent airspace enlargement do not necessarily indicate emphysema // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S252.

310. Zhy L., Gann C. S., Beckman A. Bactericidal activity of peroxynitrite // Arch. Biochem. Biophys. – 1992. – Vol. 298. – P. 452-457.

311. Zubaska K., Niemirowska H., Panahajba A., Skopinska E. Granulocyte chemiluminescence activity in tuberculosis (TB) contacts // Tuberc. Lung Dis. – 1995. – Vol. 76 (Suppl. 2). – P. 20.

312. Zubaska K., Panahajba A., Skopinska E. The influence of *M. tuberculosis* infection on chemiluminescence (CL) of human neutrophils // Tuberc. Lung. Dis. – 1996. – Vol. 77 (Suppl. 2). – P. 58.

313. Zuo L., Otenbaker N. P., Rose B. A. et al. Molecular mechanisms of reactive oxygen species-related pulmonary inflammation and asthma // Mol. Immunol. – 2013. – Vol. 56, N 1-2. – P. 57-63.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Абдуллаев Ризван Юсифович

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза РАМН»,

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий лабораторией биохимии,

ведущий научный сотрудник отдела

патанатомии и биохимии.

107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

Тел.: 8 (499) 748-30-23.

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Поступила 28.05.2014