

ПРОДУКЦИЯ ФАКТОРА ТОРМОЖЕНИЯ МИГРАЦИИ МАКРОФАГОВ И ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ*

М. М. АВЕРБАХ (мл.), Л. В. ПАНОВА, Е. С. ОВСЯНКИНА

PRODUCTION OF MACROPHAGE AND INTERLEUKIN-8 MIGRATION INHIBITION FACTOR IN CHILDREN AND ADOLESCENTS SUFFERING FROM DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

M. M. AVERBAKH (JR.), L. V. PANOVA, E. S. OVSYANKINA

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

Цель исследования – изучение динамики спонтанной и антиген-стимулированной продукции МИФ и ИЛ-8 у больных деструктивным туберкулезом на протяжении интенсивной фазы лечения. В качестве источника выработки МИФ и ИЛ-8 взята культура цельной крови от 38 больных деструктивным туберкулезом, которые в зависимости от результатов полуколичественного теста (BRAHMS PCT-Q) на прокальцитонин (ПКТ) были подразделены на группы ПКТ+ (15 человек) и ПКТ- (23 человека). Продукцию МИФ и ИЛ-8 изучали в культивируемой в течение 20-22 ч крови. Антиген-стимулированный синтез МИФ исследовали после добавления 20 мкг/мл ППД или 1 мкг/мл ESAT 6/CFP 10. Продукцию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа. Показано, что показатели спонтанной продукции МИФ и ИЛ-8 в культивируемой крови отражают динамику изменений продукции этих факторов и могут быть использованы без учета антиген-стимулированного синтеза; спонтанная продукция МИФ у больных с положительным тестом на ПКТ достоверно снижается, а ИЛ-8 достоверно повышается ко 2-му мес. противотуберкулезной химиотерапии; динамика спонтанной продукции МИФ больных с разным характером течения деструктивного туберкулеза (положительный, торпидный, прогрессирующий) различается. При положительном течении продукция МИФ нарастает, при торпидном или прогрессирующем – снижается или не меняется.

Ключевые слова: фактор торможения миграции макрофагов, интерлейкин-8, дети, подростки, деструктивный туберкулез легких.

The goal of the study is to assess the changes in spontaneous and antigen-induced production of macrophages and interleukin-8 in destructive tuberculosis patients during the intensive phase of treatment. The cultures of whole blood of 38 destructive tuberculosis patients were used as a source of macrophages and interleukin-8 production, and the patients were divided depending on procalcitonin semiquantitative test (BRAHMS PCT-Q) results into the group of PCT+ (15 patients) and the group of PCT- (23 patients). Production of macrophages and interleukin-8 were assessed in the cultured blood for 20-22 hours. Antigen-induced synthesis of macrophages was assessed after adding 20 mkg/ml of PPD or 1 mkg/ml of ESAT 6/CFP 10. Production of cytokines was tested by enzyme immunoassay. It has been found that the rates of spontaneous production of macrophages or interleukin-8 in the cultured blood reflect the changes in the production of these factors and can be used without consideration of antigen-induced synthesis; spontaneous production of macrophages in patients with positive test for PCT confidently decreases and production of IL-8 confidently goes up by the 2nd month of anti-tuberculosis chemotherapy; changes in spontaneous production of macrophages differ in patients with the various course of destructive tuberculosis (favorable, torpid, progressing). In the favorable course of the disease production of macrophages increases, in torpid or progressing ones – goes down or stays unchanged.

Key words: macrophages migration inhibition factors, interleukin-8, children, adolescents, destructive pulmonary tuberculosis.

Фактор торможения миграции макрофагов (МИФ) был первым в ряду многочисленных лимфоцитарных медиаторов и лимфокинов, описанным одновременно В. R. Bloom, В. Bennet (1966) и J. R. David (1966), которые показали, что в супернатанте культур Т-лимфоцитов, стимулированных ППД, имеется субстанция, тормозящая хаотичную миграцию макрофагов [7, 9]. Известно, что МИФ выделяется не только лимфоцитами и макрофагами крови, но и клетками макрофагальной природы внутренних органов (печень, почки, надпочечники, репродуктивная система) и в ткани мозга, где основным источником является передняя доля гипофиза [4].

Секретируется МИФ в результате воздействия различных антигенных стимулов, стрессорных

воздействий и при выбросе различных цитокинов (ИНФ-гамма, ТНФ-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-12, ИЛ-6 и ИЛ-8) [4]. Он способствует накоплению клеток в очаге воспаления через усиление экспрессии ряда хемокинов (в основном моноцитарного хемотрактантного протеина MCP-1 и молекул адгезии I-CAM-1 и V-CAM-1) [10].

Первые отечественные клинические исследования роли МИФ при туберкулезе относятся к 70-м годам прошлого столетия, где методом торможения миграции мононуклеаров крови из капилляров было показано, что наиболее интенсивное торможение миграции клеток наблюдается при обострении туберкулезного процесса и при обратном развитии туберкулезных очагов степень торможения миграции значительно сни-

* Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 13-04-00172.

жается [1]. Методом иммуноферментного анализа было показано, что уровень сывороточного МИФ у больных туберкулезом до начала противотуберкулезной терапии значительно повышен по сравнению со здоровыми добровольцами. Так, по данным G. Yamada et al., (2002) уровень сывороточного МИФ у больных составил $19,84 \pm 11,27$ нг/мл против $4,38 \pm 1,34$ нг/мл у здорового контроля [17] и, по данным R. Das et al. (2013), 18,6 нг/мл у больных и 5,4 нг/мл в контроле [8]. Показана вариабельность синтеза МИФ в зависимости от стадии заболевания, где более высокая концентрация сывороточного МИФ коррелировала с выраженностью и распространенностью туберкулезного процесса [13]. Наряду с этим, отмечена значительная вариабельность содержания МИФ в сыворотке крови здоровых добровольцев, которая колеблется в значительных пределах – от 0,56 до 95,6 нг/мл [16].

Основной функцией ИЛ-8 является накопление нейтрофилов и лимфоцитов в очагах воспаления, т. е. МИФ и ИЛ-8 рекрутируют в места воспаления основные популяции клеток. Сведений о выработке факторов МИФ и ИЛ-8 и их клинической значимости у детей и подростков, больных деструктивным туберкулезом легких, в доступной нам литературе не найдено.

Прокальцитонин (ПКТ) был впервые описан в 1984 г. как белок, состоящий из 116 аминокислот и имеющий молекулярную массу 14,5 кДа [14]. ПКТ принадлежит к группе родственных белков, включающую кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP) I и II, амилин, кальцитонин и его предшественники ПКТ и катакальцин. Белки кодируются 4 генами, 3 из которых расположены на коротком плече 11-й хромосомы и 1 – на коротком плече 12-й хромосомы [11]. Одной из основных биологических функций ПКТ является связывание ЛПС из грамотрицательных и грамположительных бактерий и ЛПС-подобных субстанций других видов микроорганизмов [6]. Если роль ПКТ как маркера сепсиса и септического шока давно и хорошо известна [3], то диагностическая значимость ПКТ для характеристики воспалительного процесса при легочном туберкулезе находится в стадии изучения [12]. Нами дано описание соотношения положительного и отрицательного тестов на ПКТ и результатов обнаружения у больных микобактерий методами микроскопии, посева на Bactec и методом ПЦР [2]. Показано, что при положительном результате теста на ПКТ микобактерии обнаруживаются всеми тремя методами, что свидетельствует о высокой активности микобактериальной популяции в организме.

Цель исследования – изучить динамику спонтанной и антиген-стимулированной продукции МИФ и ИЛ-8 у детей и подростков, больных деструктивным туберкулезом легких, на протяжении интенсивной фазы лечения.

Проведено когортное проспективное исследование, в которое включено 38 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет с деструктивным туберкулезом легких.

У всех больных в день поступления проводили тест на ПКТ. В зависимости от полученного результата (положительный или отрицательный) сформировали две группы: ПКТ+ (15 человек) и ПКТ- (23 человека).

В группу ПКТ+ (15 человек) включены больные с диагнозом инфильтративного туберкулеза в фазе распада (7 человек), диссеминированного туберкулеза в фазе распада (2 человека), казеозной пневмонии (2 человека), фиброзно-кавернозного туберкулеза (4 человека); в группу ПКТ- (23 человека) – больные инфильтративным туберкулезом в фазе распада (16 человек), диссеминированным туберкулезом (2 человека), кавернозным туберкулезом (1 человек), фиброзно-кавернозным туберкулезом (4 человека). Определение концентрации ПКТ в плазме крови проводили с использованием полуколичественного иммунохроматографического метода экспресс-диагностики (BRAHMS PCT-Q). При концентрации ПКТ $< 0,5$ нг/мл (отсутствие опытной полосы на плашке) результат считали отрицательным. При концентрации 0,5 нг/мл и более опытная полоска принимала красный цвет, при этом интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации ПКТ (референсный ряд значений: до 0,5 нг/мл; от 0,5 до 2 нг/мл; от 2 до 10 нг/мл; 10 нг/мл и более).

Динамику туберкулезного процесса у больных определяли как положительную, торпидное течение и прогрессирующее течение.

Положительная динамика (7 человек) – исчезновение признаков туберкулезной интоксикации к 3 мес. химиотерапии, прекращение бактериовыделения – к 3 мес., закрытие полостей распада легочной ткани через 6-9 мес. химиотерапии.

Торпидное течение (4 человека) – исчезновение признаков туберкулезной интоксикации к 6 мес. химиотерапии, прекращение бактериовыделения к 6 мес., закрытие полостей распада легочной ткани к 12 мес. химиотерапии или сохранение каверн.

Прогрессирующее течение (4 человека) – нарастание симптомов интоксикации, сохранение бактериовыделения, увеличение объема поражения легочной ткани туберкулезным процессом на фоне химиотерапии.

Производство МИФ и ИЛ-8 изучали в культивируемой крови, для чего 1 мл гепаринизированной цельной крови больных смешивали с 1 мл бесывороточной культуральной среды RPMI 1640, содержащей антибиотики и 10 mM HEPES. Антиген-стимулированный синтез МИФ исследовали после добавления 20 мкг/мл ППД или 1 мкг/мл ESAT 6/CFP 10. Образцы супернатантов собирали через

18-22 ч культивирования. Для определения МИФ использовали набор Duo Set Human MIF иммуноферментного анализа R@D (Великобритания). Содержание ИЛ-8 определяли с помощью набора ИЛ-8 ИФА-Вектор-Бест (Россия). Результаты обрабатывали статистически с помощью Microsoft Excel.

Результаты

Определение спонтанной и антиген-стимулированной продукции МИФ выявило, что в ПКТ+ группе в 50% случаев антиген-стимулированный синтез не превышал показателей спонтанной продукции. В ПКТ- группе антиген-стимулированная продукция отсутствовала в 66,6% случаев. У оставшихся 50% больных группы ПКТ+ и 34,4% группы ПКТ- продукция МИФ при добавлении антигенов была незначительна (1,2-1,4 раза). Выбрали показатель спонтанной продукции и проследили динамику МИФ у больных групп ПКТ+ и ПКТ- в течение 2 мес. лечения в клинике. Результаты представлены на рис. 1. При поступлении продукция МИФ у больных групп ПКТ+ и ПКТ- была практически одинако-

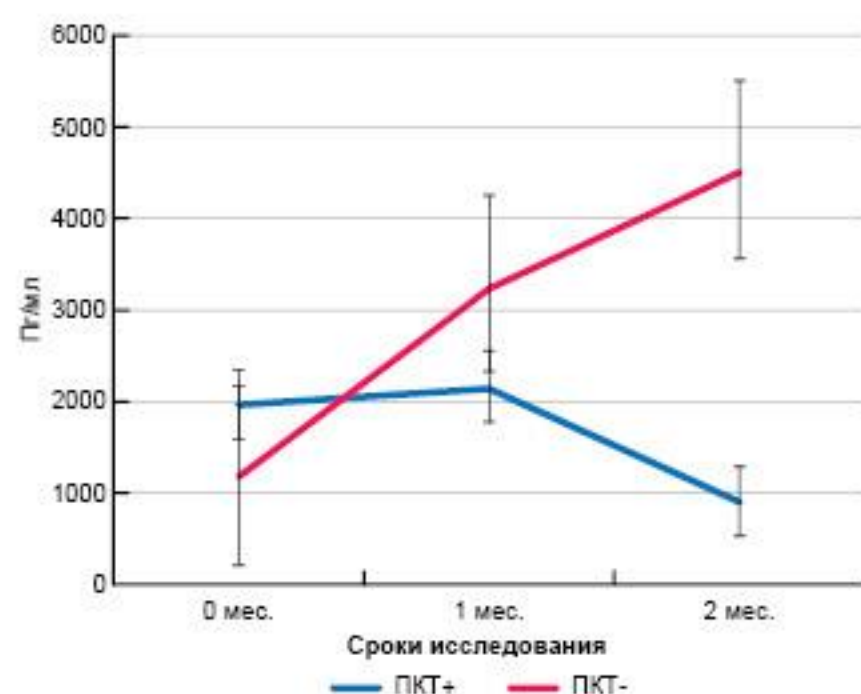


Рис. 1. Динамика спонтанной продукции МИФ (в пг/мл) в группах больных ПКТ+ и ПКТ-

вой и составила $1\,980,7 \pm 285,3$ и $1\,193,7 \pm 127,2$ пг/мл, через 1 мес. — $2\,179,5 \pm 803,5$ и $3\,298,1 \pm 786,2$ пг/мл (различия не достоверны) и через 2 мес. — $897,3 \pm 90,6$ и $4\,336,7 \pm 60,1$ пг/мл ($p < 0,01$).

Динамика продукции МИФ и ИЛ-8 была изучена у больных группы ПКТ+ в течение интенсивной фазы лечения. Результаты представлены в табл. и на рис. 2. Антиген-стимулированная продукция

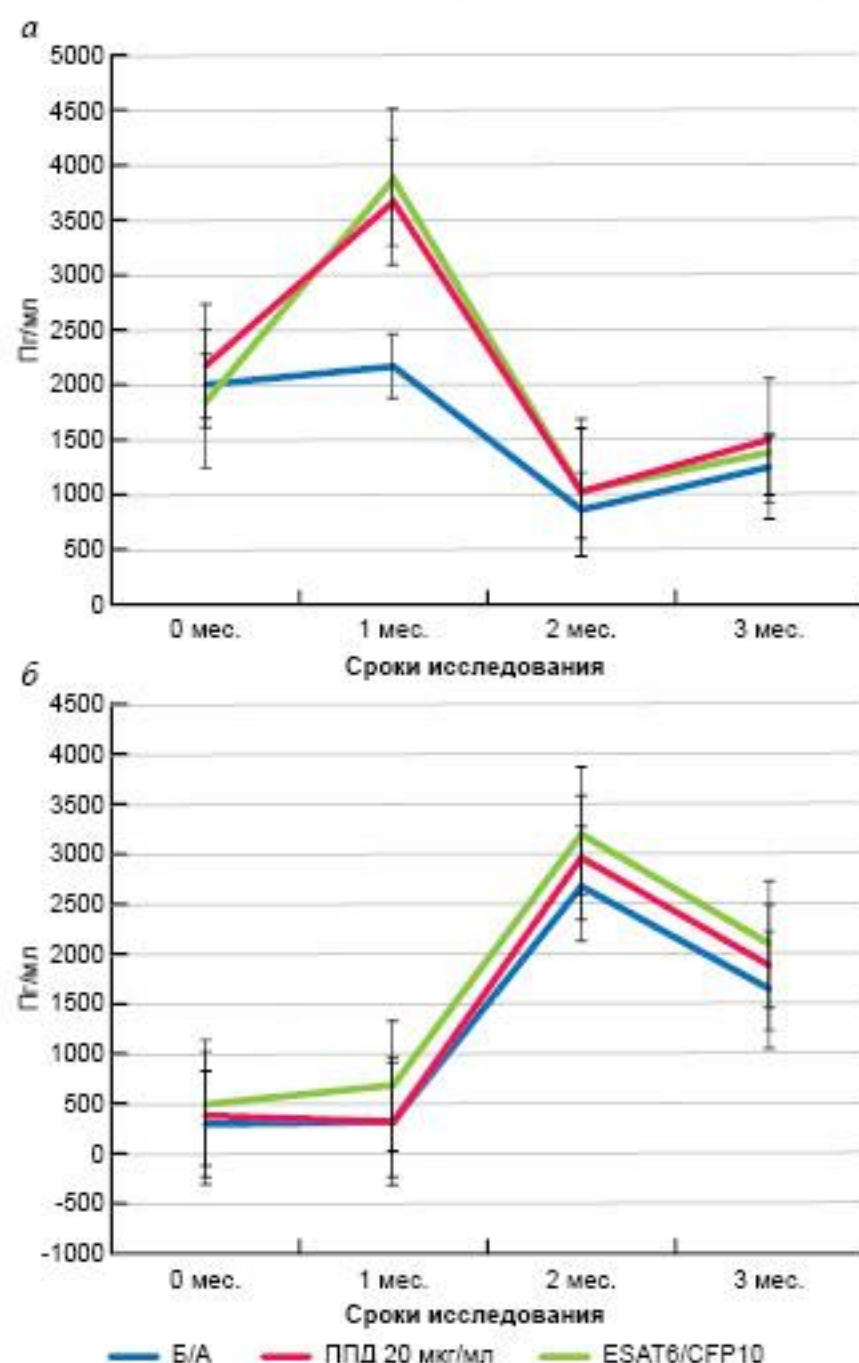


Рис. 2. Спонтанная и антиген-стимулированная (в пг/мл) продукция МИФ (а) и ИЛ-8 (б) у больных деструктивным туберкулезом и ПКТ+

Таблица

Динамика продукции МИФ и ИЛ-8 (пг/мл) у больных ПКТ+

Фактор	Антигенный стимул	0 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
МИФ	Без антигена	$1\,980,7 \pm 285,3$	$2\,179,5 \pm 803,5$	$879,7 \pm 90,6^{***}$	$1\,271 \pm 204,6$
	ППД 20 мкг/мл	$1\,872,0 \pm 326,2$	$3\,679,7 \pm 1\,406,5^*$	$1\,035 \pm 413,5^{**}$	$1\,495 \pm 652,0$
	ESAT6/CFP10 1 мкг/мл	$1\,860, \pm 308,0$	$3\,894,8 \pm 1\,618,1^*$	$1\,049,5 \pm 447,7^{**}$	$1\,409,3 \pm 727,7$
ИЛ-8	Без антигена	$268,4 \pm 63,6$	$241,9 \pm 25,9$	$2\,717,2 \pm 434,6^{**}$	$1\,645,2 \pm 494,0$
	ППД 20 мкг/мл	$391,9 \pm 85,3$	$264,9 \pm 15,3$	$2\,978,7 \pm 931,5^{**}$	$1\,869 \pm 952,9$
	ESAT6/CFP10 1 мкг/мл	$522,6 \pm 90,3$	$474,7 \pm 47,9$	$3\,251,4 \pm 981,2^{**}$	$2\,114,7 \pm 1\,208,9$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению со сроком 0 мес., ** — $p < 0,05$ по сравнению со сроком 1 мес., *** — $p < 0,05$ по сравнению со сроком 0 мес.

МИФ достоверно возрастала к 1-му мес. лечения и затем спонтанный и антиген-стимулированный синтез достоверно снижался, оставаясь таковым к 3-му мес. исследования. Следует отметить, что динамика спонтанной продукции практически повторяла общую динамику МИФ. Динамики спонтанной и антиген-стимулированной продукции ИЛ-8 были одинаковы: динамика отсутствовала к 1-му мес., затем следовал достоверный подъем концентрации ИЛ-8 и сохранение этого уровня к 3-му мес. наблюдения. То есть динамики выработки МИФ и ИЛ-8 имели зеркальное отражение, а динамика спонтанной продукции отражает общую тенденцию всех показателей как у МИФ, так и у ИЛ-8.

Изучена динамика продукции обоих факторов по показателю спонтанной продукции у больных с положительной динамикой, торпидным и прогрессирующим течением процесса. Результаты представлены на рис. 3. При положительной динамике туберкулезного процесса отмечено достоверное возрастание продукции МИФ к 1-му мес. (с $1\,729,3 \pm 453,4$ до $3\,074,3 \pm 336,0$ пг/мл, $p < 0,05$)

с последующим сохранением этого уровня, что схоже с динамикой у больных ПКТ- (рис. 1). При прогрессирующем характере течения продукция МИФ не менялась со временем, а при торпидном течении достоверно снижалась к 1-му мес. ($2\,483,6 \pm 638,0$ и $755,6 \pm 75,7$ пг/мл соответственно, $p < 0,01$) (рис. 3а). Продукция ИЛ-8 (рис. 3б) не менялась в течение месяца вне зависимости от характера течения (в пределах $235,9 \pm 89,7 - 438,1 \pm 161,4$ пг/мл). Ко 2-му мес. при торпидном характере течения уровень ИЛ-8 не изменялся ($538,6 \pm 100,1$ пг/мл), а при положительном и прогрессирующем характере течения достоверно возрастал ($3\,400,4 \pm 389,4$ пг/мл и $2\,688,2 \pm 1\,291,0$ пг/мл, $p < 0,05$ соответственно). Поскольку число наблюдений невелико, то результаты указывают на имеющиеся тенденции взаимоотношений в продукции МИФ и ИЛ-8.

В нашем исследовании выявлены значительные (4-8-кратные) индивидуальные различия показателей МИФ в группах ПКТ+ и ПКТ-, что, вероятно, можно объяснить аллельным полиморфизмом МИФ.

Выводы

1. Показатели спонтанной продукции МИФ и ИЛ-8 в культивируемой крови отражают динамику изменений продукции этих факторов и могут быть использованы без учета антиген-стимулированного синтеза.

2. Показатель спонтанной продукции МИФ у больных с положительным тестом на ПКТ достоверно снижается, а ИЛ-8 достоверно повышается ко 2-му мес. противотуберкулезной химиотерапии.

3. Динамика спонтанной продукции МИФ больных с разным характером течения деструктивного туберкулеза (положительный, торпидный, прогрессирующий) различается. При положительном течении продукция МИФ нарастает, при торпидном или прогрессирующем – снижается или не меняется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. М., Гергер В. Я., Литвинов В. И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс. – М.: Медицина, 1974.
2. Овсянникова Е. С., Панова Л. В., Авербах М. М. и др. Опыт применения теста на прокальцитонин как маркера тяжелой туберкулезной инфекции у детей // Туб. – 2013. – № 6. – С. 63-64.
3. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patient with sepsis and infection // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 515-518.
4. Baugh J. A., Donnelly S. C. Macrophage migration inhibitory factor: a neuroendocrine modulator of chronic inflammation // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 197. – P. 15-23.
5. Bernhagen J., Calandra T., Bucala R. Regulation of the immune response by macrophage migration inhibitory factor: biological and structural features // J. Mol. Med. 1998. – Vol. 7. – P. 151-161.
6. Bhattacharya S. De novo designed lipopolysaccharide binding peptides: structure based development of antiendotoxic and antimicrobial drugs // Curr. Med. Chem. – 2010. – Vol. 17. – P. 3080-3093.
7. Bloom B. R., Bennett B. Mechanism of a reaction *in vitro* associated with delayed-type hypersensitivity // Science. – 1966. – Vol. 153. – P. 80-82.

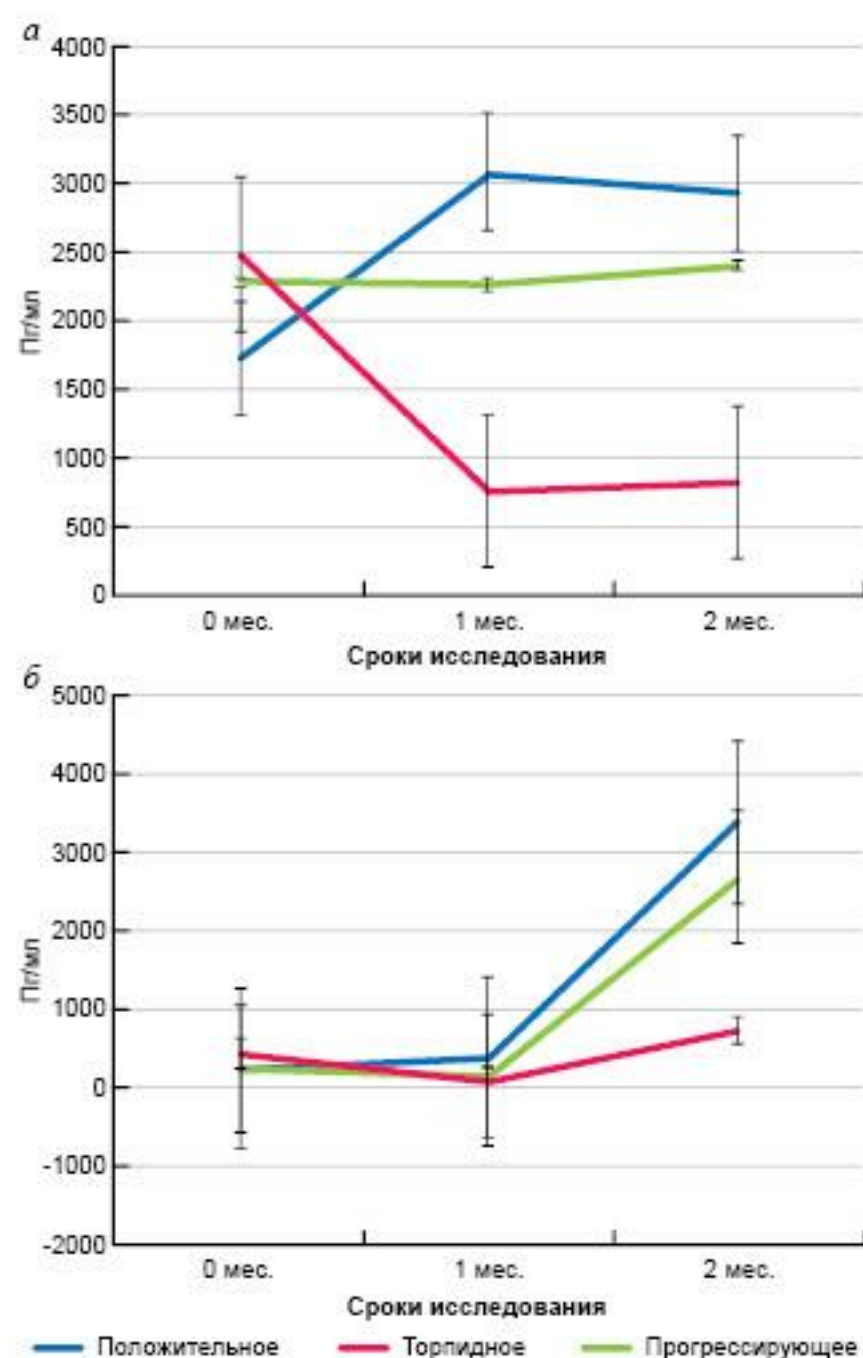


Рис. 3. Динамика спонтанной продукции МИФ (а) и ИЛ-8 (б) у больных группы ПКТ+ в зависимости от динамики течения процесса

8. Das R., Koo M., Bae Hoon Ki B. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a critical mediator of the innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* // PNAS. – 2013. – E2997–E3006., doi/10.1073/pnas.1301128110
9. David J. R. Delayed hypersensitivity *in vitro*: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1966. – Vol. 56. – P. 72–77.
10. Ferro E. A., Mineo J. R., Ietta F. et al. Macrophage migration inhibition factor is up-regulated in human first-trimester placenta stimulated by soluble antigen of *Toxoplasma gondii*, resulting in increased monocyte adhesion on villous explants // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 172. – P. 540–548.
11. Hoovers J. M. N., Redeker E., Speleman F. High-resolution chromosomal localization of the human CALCITONIN /CGRP/ IAPP gene family members // Genomics. – 1993. – Vol. 15. – P. 525–529.
12. Huang S. L., Lee H. C., Yu C. W. et al. Value of procalcitonin in differentiating pulmonary tuberculosis from other pulmonary infections: a meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 470–477.
13. Kibiki G. S., van der Ven A. J., Geurts-Moespot A. et al. Serum and BAL macrophage migration inhibitory factor levels in HIV infected Tanzanians with pulmonary tuberculosis or other lung diseases // Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 123. – P. 60–65.
14. Le Moullec J. M., Jullienne A., Chenais J. et al. The complete sequence of human preprocalcitonin // FEBS. – 1984. – Vol. 167. – P. 93–97.
15. Seldenfijk C., Drexhage H., Meuwissen S. et al. T-cell immune reaction (in macrophage inhibition factor assay) against *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium*, *M. tuberculosis* in patients with chronic inflammatory bowel disease // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 529–535.
16. Sobierajski J., Hendgen-Cotta U. B., Luedike P. et al. Assessment of macrophage migration inhibitory factor in humans: protocol for accurate and reproducible levels // Free Radic. Biol. Med. – 2013. – Vol. 63. – P. 236–242.
17. Yamada G., Shijubo N., Takagi-Takahashi Y. et al. Elevated levels of serum macrophage migration inhibitory factor in patients with pulmonary tuberculosis // Clin Immunol. – 2002. – Vol. 104. – P. 123–127.
6. Bhattacharjya S. De novo designed lipopolysaccharide binding peptides: structure based development of antienotoxic and antimicrobial drugs. *Curr. Med. Chem.*, 2010, vol. 17, pp. 3080–3093.
7. Bloom B.R., Bennett B. Mechanism of a reaction *in vitro* associated with delayed-type hypersensitivity. *Science*, 1966, vol. 153, pp. 80–82.
8. Das R., Koo M., Bae Hoon Ki B. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a critical mediator of the innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *PNAS*, 2013, E2997–E3006., doi/10.1073/pnas.1301128110
9. David J.R. Delayed hypersensitivity *in vitro*: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1966, vol. 56, pp. 72–77.
10. Ferro E.A., Mineo J.R., Ietta F. et al. Macrophage migration inhibition factor is up-regulated in human first-trimester placenta stimulated by soluble antigen of *Toxoplasma gondii*, resulting in increased monocyte adhesion on villous explants. *Am. J. Pathol.*, 2008, vol. 172, pp. 540–548.
11. Hoovers J.M.N., Redeker E., Speleman F. High-resolution chromosomal localization of the human CALCITONIN /CGRP/ IAPP gene family members. *Genomics*, 1993, vol. 15, pp. 525–529.
12. Huang S.L., Lee H.C., Yu C.W. et al. Value of procalcitonin in differentiating pulmonary tuberculosis from other pulmonary infections: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. 470–477.
13. Kibiki G.S., van der Ven A.J., Geurts-Moespot A. et al. Serum and BAL macrophage migration inhibitory factor levels in HIV infected Tanzanians with pulmonary tuberculosis or other lung diseases. *Clin. Immunol.*, 2007, vol. 123, pp. 60–65.
14. Le Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J. et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS*, 1984, vol. 167, pp. 93–97.
15. Seldenfijk C., Drexhage H., Meuwissen S. et al. T-cell immune reaction (in macrophage inhibition factor assay) against *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium*, *M. tuberculosis* in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Gut.*, 1990, vol. 31, pp. 529–535.
16. Sobierajski J., Hendgen-Cotta U.B., Luedike P. et al. Assessment of macrophage migration inhibitory factor in humans: protocol for accurate and reproducible levels. *Free Radic. Biol. Med.*, 2013, vol. 63, pp. 236–242.
17. Yamada G., Shijubo N., Takagi-Takahashi Y. et al. Elevated levels of serum macrophage migration inhibitory factor in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin. Immunol.*, 2002, vol. 104, pp. 123–127.

REFERENCES

1. Averbakh M.M., Gergert V.Ya., Litvinov V.I. *Povyshennaya chuvstvitelnost zamedlennogo tipa i infektsionny protsess*. [Delayed sensitivity and infectious process]. Moscow, Meditsina Publ., 1974.
2. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Averbakh M.M. et al. Experience of using procalcitonin testing as a marker for severe tuberculous infection in children. *Tub.*, 2013, no. 6, pp. 63–64. (In Russ.)
3. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patient with sepsis and infection. *Lancet*, 1993, vol. 341, pp. 515–518.
4. Baugh J.A., Donnelly S.C. Macrophage migration inhibitory factor: a neuro-endocrine modulator of chronic inflammation. *J. Endocrinol.*, 2003, vol. 197, pp. 15–23.
5. Bernhagen J., Calandra T., Bucala R. Regulation of the immune response by macrophage migration inhibitory factor: biological and structural features. *J. Mol. Med.*, 1998, vol. 7, pp. 151–161.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Авербах Михаил Михайлович
 Центральный НИИ туберкулеза,
 главный научный сотрудник,
 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
 Тел./факс: 8 (499) 785-90-72, 8 (499) 785-91-08.
 E-mail: amm50@mail.ru

Поступила 25.03.2015