

C.Z.U.: 616.24-002.5.198:611-018.53

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.09>

STUDIAREA ACTIVITĂȚII FAGOCITARE ȘI METABOLICE A LEUCOCITELOR NEUTROFILE LA PACIENȚII CU RECIDIVĂ A TUBERCULOZEI PULMONARE

Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. al AȘMM

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: elenatudor.ifp@gmail.com

Rezumat.

Dintre diferitele fagocite, rolul specific al neutrofilelor în infecția cu *M. tuberculosis* (Mtb) este mai puțin caracterizat.

Scopul studiului. Studiura conținutului, activității și a proceselor metabolice ale leucocitelor neutrofile la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare.

Materiale și metode. Studiul a inclus 110 pacienți, care au cuprins: a) un lot de control - 55 de pacienți cu tuberculoză pulmonară și b) lotul de bază - 55 de pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare. Au fost studiate numărul fagocitar, indicele fagocitar și testul NBT al neutrofilelor. Au fost studiați unii parametri metabolici ai neutrofilelor: lactat dehidrogenaza și fosfataza acidă, activitatea fosfatazei alcaline.

Rezultate și concluzii. La pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare s-a remarcat o creștere a nivelului de leucocite și o scădere a conținutului de leucocite segmentate și nesegmentate, o scădere a activității fagocitozei, o scădere a intensității fagocitozei și o scădere a capacității digestive a leucocitelor. S-a determinat o scădere a activității a fosfatazei acide și o tendință de scădere a activității fosfatazei alcaline, care au crescut în timp. Dimpotrivă, activitatea lactat dehidrogenazei a fost crescută la internare și a scăzut în dinamică.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, leucocite, fagocitoză, fosfatază acidă și alcalină, lactatdehidrogenază.

Abstract. Studying the phagocytic and metabolic activity of neutrophil leukocytes in patients with relapsed pulmonary tuberculosis.

Among the various phagocytes, the specific role of neutrophils in *M. tuberculosis* (Mtb) infection is less well characterized.

Aim of the study. To study the content, activity and metabolic processes of neutrophil leukocytes in patients with relapse of pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. The study included 110 patients, which included: a) a control group - 55 patients with pulmonary tuberculosis and b) the base group - 55 patients with relapse of pulmonary tuberculosis. The phagocytic count, phagocytic index and NBT test of neutrophils were studied. Some metabolic parameters of neutrophils were studied: lactate dehydrogenase and acid phosphatase, alkaline phosphatase activity.

Results and conclusions. In patients with relapse of pulmonary tuberculosis, an increase in the level of leukocytes and a decrease in the content of segmented and nonsegmented leukocytes, a decrease in the activity of phagocytosis, a decrease in the intensity of phagocytosis and a decrease in the digestive capacity of leukocytes were noted. A decrease in the activity of acid phosphatase and a tendency to a decrease in the activity of alkaline phosphatase were determined, which increased over time. On the contrary, the activity of lactate dehydrogenase was increased upon admission and decreased in dynamics.

Keywords: Tuberculosis, relapse, leukocytes, phagocytosis, acid and alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase.

Резюме. Изучение фагоцитарной и метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов у больных туберкулезом легких с рецидивом.

Среди различных фагоцитов специфическая роль нейтрофилов при *Mtb*-инфекции охарактеризована менее недостаточно.

Цель исследования. Исследование содержания, активности и метаболических процессов нейтрофильных лейкоцитов у больных туберкулезом легких с рецидивом.

Материалы и методы. В исследование включены 110 больных, которые составили: а) контрольную группу – 55 пациентов с туберкулезом легких и б) основную группу – 55 пациентов с туберкулезом легких с рецидивом. Исследовали фагоцитарное число, фагоцитарный индекс и NBT-тест нейтрофилов. Исследовали некоторые метаболические показатели нейтрофилов: лактатдегидрогеназу и кислую фосфатазу, активность щелочной фосфатазы.

Результаты и выводы. У больных с рецидивом туберкулеза отмечено повышение уровня лейкоцитов и снижение содержания сегментоядерных и палочкоядерных лейкоцитов, снижение активности фагоцитоза,

снижение интенсивности фагоцитоза и снижение переваривающей способности лейкоцитов, снижение активности кислой и тенденция к снижению активности щелочной фосфатазы, которые в динамике повышались. Активность лактатдегидрогеназы напротив, при поступлении была повышена, а в динамике снижалась.

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, лейкоциты, фагоцитоз, кислая и щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа.

Introducere.

Tuberculoza, cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), rămâne principala cauză de deces în rândul bolilor infecțioase la nivel mondial. Răspunsul imun al gazdei determină dacă infecția inițială cu Mtb este eliminată sau progresează către o boală activă, care este determinată în cele din urmă de interacțiuni complexe gazdă-patogen care rămân nu pe deplin înțelese. Răspunsul imun timpuriu la infecție este mediat de celulele imune înăscute, inclusiv macrofage și neutrofile, care pot fagocita Mtb și pot spori răspunsul antimicrobian. Cu toate acestea, Mtb poate folosi aceste celule imune înăscute pentru supraviețuirea și răspândirea sa. Recent a devenit clar că răspunsul imun și remodelarea metabolică sunt interdependente, așa cum evidențiază dezvoltarea rapidă a domeniului interdisciplinar al imunometabolismului [5].

Neutrofilele, sau celulele polimorfonucleare, sunt cea mai comună componentă a globulelor albe sau a granulocitelor și sunt printre primele celule care intră în locul infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoza. Cu toate acestea, printre diferitele fagocite, rolul specific al neutrofilelor în infecția cu Mtb este mai puțin bine caracterizat. Neutrofilele sunt fagocite eficiente care contribuie și la distrugerea agenților patogeni prin secretarea peptidelor celulelor neutrofile umane, care sunt proteine cationice din familia β -defensinelor care se leagă de componentele anionice ale membranelor plasmactice și le perturbă integritatea [5, 2]. S-a demonstrat că recrutarea neutrofilelor la începutul infecției cu Mtb oprește infecția [19].

Evaluarea activității fagocitare a celulelor este un criteriu important pentru determinarea activității tuberculozei pulmonare în stadiile incipiente de observare și în timpul tratamentului [23].

Diferite studii au demonstrat că factorii asociați cu dezvoltarea recidivei TB s-au dovedit a fi: gen masculin, prezența rezistenței la medicamente, forma cavenoasă a bolii, precum și o scădere a producției de antigen specific. IL-2. IL-2 este principalul factor de creștere al limfocitelor T, inducând proliferarea clonală a efectorului Th1, ceea ce duce la funcționarea optimă a celulelor imune adaptative și formarea memoriei [13, 10, 3].

Dezvoltarea procesului de tuberculoză este facilitată de o serie de factori precum condițiile sociale și de viață precară, obiceiurile proaste (fumatul,

abuzul de alcool, consumul de droguri), deficiența de vitamine, infecția cu HIV, epuizarea organismului, stresul prelungit, adică inhibarea factorilor nespecifiți și specifiți de apărare a organismului, ducând la dezvoltarea imunodeficienței secundare. În astfel de condiții, o persoană devine susceptibilă chiar și la agenți patogeni cu virulență scăzută. De asemenea, de importanță primordială sunt severitatea infecției, doza și durata aportului de Mtb [23].

Severitatea diferitelor manifestări a TB nu a fost asociată cu celulele producătoare de citokine specifice Mtb sau cu profilul lor multifuncțional. În schimb, unele manifestări ale tuberculozei au fost strâns corelate cu numărul de leucocite, procentul sau numărul absolut de limfocite, neutrofilele segmentate sau în bandă. În mai multe analize statistice alternative, neutrofilele nesegmentate s-au dovedit a fi cea mai puternică corelație pozitivă a distrugerii țesutului pulmonar [8].

La pacienții cu tuberculoză pulmonară, a fost observată o tulburare (supresie) a sistemului fagocitar sanguin, evidențiată prin modificări semnificative ale numărului fagocitar și a indicelui fagocitar în comparație cu indicatorii donatorilor practic sănătoși. Chimioterapia standard după două luni asigură o restabilire relativă semnificativă a activității funcționale a celulelor din sângele periferic, care, la rândul său, crește brusc absorbția și funcția digestivă a acestora, ceea ce duce la o scădere a numărului de *Mycobacterium tuberculosis* în organism. Există o diferență semnificativă destul de semnificativă în ratele de fagocitoză între pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare cu distrucție și fără distrucție, atât înaintea chimioterapiei standard, cât și la două luni după administrarea acesteia. Indicatorii dați în modificările activității fagocitare a sângelui reprezintă o rațiune patogenetică pentru utilizarea medicamentelor imunomodulatoare care sporesc legătura fagocitară a răspunsului imun în terapia complexă a pacienților cu tuberculoză pulmonară recurentă [16].

Mecanismele fiziologice ale metabolismului celulelor imune, care sunt componente importante ale apărării antibacteriene a organismului, pot deveni în același timp o legătură patofiziologică în formarea bolilor inflamatorii cronice [15, 1, 11].

Specificitatea de vârstă a pacientului poate influența și procesele de fagocitoză. Astfel, s-a

demonstrat, că procesul de îmbătrânire este însoțit de o încălcare a metabolismului enzimatic în fagocitele din sânge, de generarea de forme reactive de oxigen și azot în ele. Modificările legate de vârstă sunt, de asemenea, asociate cu patologia aparatului receptor al celulelor imunocompetente, modificări ale structurii membranelor lor, interacțiuni membrano-citoplasmice, selectivitatea proceselor de transfer de substanțe prin membranele nucleare (în principal ARN de la nucleu la citoplasma și proteinele nucleare de la citoplasma la nucleu) și aparatul Golgi. Un rol semnificativ în dezvoltarea tulburărilor imune legate de vârstă este atribuit progresiei bolilor concomitente, în special profilului neuroendocrin [4, 20].

De asemenea, s-a constatat că deficitul de fier mediază o scădere a activității bactericide a macrofagelor și neutrofilelor. Unul dintre mecanismele tulburărilor imune prin deficit de fier este considerat a fi o scădere a activității enzimelor care conțin fier, în special ribonucleotid reductazei, care este implicată în sinteza ADN-ului, care afectează negativ rata de proliferare celulară [18].

Procesul de fagocitoză este însoțit de consumul de fosfatază alcalină (ALP) și fosfatază acidă (AP), a căror activitate scade cu 25-50%. Unii autori, în leucocitele polimorfonucleare ale donatorilor (grupul martor), au observat o activitate slabă a fosfatazei alcaline și a fosfatului. Activitatea fosfatazei alcaline în leucocite a crescut ușor din cauza bolilor pulmonare: cu bronșită – cu 9,6%, pneumonie – cu 12,0%, astmul bronșic – cu 8,0%. S-a observat o relație directă între severitatea procesului inflamator și activitatea fosfatazei alcaline. Mecanismul de acțiune al fosfatazei alcaline asupra bacteriilor este hidroliza acizilor nucleici și fosfoproteinelor. Fosfataza alcalină, așa cum ar fi, pregătește bacteriile pentru expunerea ulterioară la alți factori bactericid conținuți în leucocite. Prezența ALP este necesară pentru funcția fagocitară normală a leucocitelor. O creștere a activității CP este considerată un semn nespecific de inflamație [24].

Granulocitele neutrofile conțin două tipuri de granule: primare (azurofile) care conțin un set mare de hidrolaze și alte enzime: α -fucosidază, 5'-nucleotidază, β -galactozidază, arilsulfatază, α -manozidază, N-acetilglucozaminidază, β -glucuronidază β -glicerofosfatază acidă, proteinaze neutre – catepsină G, elastază, collagenază, proteine cationice, mieloperoxidază, lizozimă (muramilidază), fosfatază acidă, precum și glicozaminoglicani acizi (mucopolizaharide); secundare (specifice), care nu conțin hidrolaze acide, dar conțin enzime care sunt active la valori ale pH-ului neutru și alcalin

(lactoferină, fosfatază alcalină, lizozimă și proteină de legare a vitaminei B12). Conținutul granulelor este necesar pentru a distruge aproape orice microbi. Granulele specifice fuzionează cu fagozomii și sunt eliberate de celulă mai repede decât granulele azurofile. După golirea granulelor, recuperarea lor nu are loc [22, 6, 7, 12, 26].

În strategiile lor antimicrobiene, neutrofilele pot folosi până la 300 de componente de granule de enzime și proteine care au reactivitate ridicată, specificitate largă de substrat și activitate antimicrobiană. Aceste componente pot fi secretate în spațiul extracelular sau rămân asociate cu membrana neutrofilelor, fiind la fel de toxice atât pentru microorganisme, cât și pentru celulele gazdă. Acest lucru determină interesul și relevanța continuă a studiului structurii și funcției acestor celule sanguine [15].

Scopul studiului.

Studiura conținutului, activității și a proceselor metabolice ale leucocitelor neutrofile la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare.

Materiale și metode.

Studiul a inclus 110 pacienți, care au alcătuit: a) lotul de control (primul) - 55 de pacienți cu tuberculoză pulmonară, b) lotul principal (al doilea) - 55 de pacienți cu tuberculoză pulmonară cu recidivă. Pacienții au fost selectați în loturi folosind metoda perechilor. Pentru determinarea celulelor fagocitate s-au utilizat indicii fagocitar și numărul fagocitar (Pavlovich S.A., 1998). Pentru aprecierea activității funcționale a neutrofililor (AFN), în testul cu tetrazoliu-nitro-blue (NBT) s-a utilizat metoda propusă și modificată de B.H. Park et al. 1968 [9]. S-au examinat unii indici metabolici ai neutrofilelor: a lactatdehidrogenazei, evaluate prin analizatorul biochimic (Spectrum) ABBOTT (U.S.A.), a fosfatazei alcaline după A.И. Богдановскому. *Etape explorative*. Pentru aceasta în precipitatul celulelor se adăuga 480 μ l de apă distilată. Celulele s-au expus citolizei triple prin congelare și decongelare în mediu apos. Apoi celulele lizate se aduceau la concentrația fiziologică, adăugând 120 μ l de soluție fiziologică tamponată concentrată (de 5 ori). Stroma celulelor distruse s-a separat prin centrifugare timp de 10 min la 175 g.

Rezultate și discuții.

În ambele loturi de pacienți, marea majoritate au fost bărbați, comparativ cu femeii - $80,0 \pm 3,83\%$ și, respectiv, $20,0 \pm 3,83\%$ ($p < 0,001$). Vârsta pacienților din ambele loturi nu diferă (tab. 1).

Tabelul 1

Caracteristici comparative ale loturilor de studiu

Indici	Primul lot (n=55) fără recidivă	Al doilea lot (n=55) cu recidivă
Bărbați (abs/ M±m%)	44 / 80,0±3,83	44 / 0,0±3,83
Femei (abs/ M±m%)	11 / 20,0±3,63	11 / 0,0±3,83
Vârsta, ani (M±m)	44,3±2,00	42,2±1,73

În ambele loturi, a predominat pacienți cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, mai rar tuberculoza pulmonară fibro-cavitară și diseminată, și câte un caz tuberculoză nodulară (tab. 2).

Tabelul 2

Distribuirea pacienților examinați pe forme
a tuberculozei

Forma tuberculozei	Primul lot (n=55) fără recidivă	Al doilea lot (n=55) cu recidivă
Infiltrativă(abs/ M±m%)	48 / 84,9±3,67	48 / 84,9±3,67
Fibro-cavitară (abs/M±m%)	3 / 9,1±2,76	3 / 9,1±2,76
Diseminată (abs/ M±m%)	3 / 3,0±2,75	3 / 3,0±2,76
Tuberculom (abs/ M±m%)	1 / 3,0±1,34	1 / 3,0±1,34

Conținutul de leucocite (tab. 3) la primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost semnificativ mai înalt decât în lotul sănătos ($p<0,001$). După tratament, numărul de leucocite a scăzut semnificativ ($p<0,05$), însă a rămas semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p<0,05$). Cel mai mare conținut de leucocite a fost observat la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) – $9,9\pm0,69$. Semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$) și semnificativ mai mare decât la pacienții din primul lot la internare ($p<0,05$). După tratament, la pacienții din al doilea grup, conținutul de leucocite a scăzut ($p<0,05$), dar a continuat să rămână la un nivel ridicat – ca și la pacienții din primul grup la internare.

Conținutul de leucocite segmentate în primul lot de pacienți a fost semnificativ mai mic decât în lotul sănătos ($p<0,001$). După tratament, conținutul de leucocite segmentate a scăzut și mai semnificativ. Conținutul de leucocite segmentate la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) a fost, de asemenea, mai mic decât la persoanele sănătoase, dar nu semnificativ și, în dinamic, ca și în primul lot, a scăzut semnificativ ($p < 0,05$).

Conținutul de leucocite nesegmentate la primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost semnificativ mai mic decât în lotul sănătos ($p<0,001$). După tratament, conținutul de leucocite în bandă a avut tendința să scadă în continuare. Conținutul de leucocite

Tabelul 3.

Caracteristica indicilor formulei leucocitare la examinați

Indici	Persoane sănătoase (n=100)	Primul lot (n=55) fără recidivă		Al doilea lot (n=55) cu recidivă	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
L (10 ⁹ /l)	6,0±0,12	7,9±0,29°	6,9±0,29■	9,9±0,69	7,9±0,39■°
NS (%)	65,3±0,33	56,3±1,33°	50,4±1,33■	62,6±1,82	54,5±1,99■
NNS (%)	3,9±0,08	1,9±0,45	1,2±0,25	2,2±0,40	1,5±0,34

Notă: leucocie (L), neutrofile segmentate (NS), neutrofile nesegmentate (NNS), (M±m)

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament; ● – prima și a doua grupă pînă la tratament;
° - prima și a doua grupă după la tratament;

Tabelul 4

Caracteristica indicilor activității fagocitare a neutrofilelor la examinați

Indici	Persoane sănă- toase (n=100)	Primul lot (n=55) fără recidivă		Al doilea lot (n=55) cu recidivă	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După la tratament
NF (%)	76,9±0,86	74,9±1,01	82,2±1,14■	73,3±1,79	77,3±1,30■°
IF (u. c.)	4,6±0,17	5,6±0,30°	5,4±0,23	4,0±0,14	4,6±0,16■°
NBT-test (u. c.)	0,14±0,006	0,12±0,004°	0,14±0,003■	0,11±0,003	0,12±0,003■°

Notă: numărul fagocitar (NF), indicii fagocitar (IF), NBT-test (M±m)

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament; ● – prima și a doua grupă pînă la tratament;
° - prima și a doua grupă după la tratament;

nesegmentate la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) a fost semnificativ mai mic decât la cei sănătoși ($p < 0,001$) și, în dinamic, a avut tendința să scadă în continuare.

Numărul fagocitar (tab. 4) în primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost mai mic decât în lotul sănătos, dar nu semnificativ. După tratament, numărul fagocitar a crescut semnificativ ($p < 0,001$). Cel mai mic număr fagocitar a fost observat la pacienții din lotul 2 (cu recidivă), însă nu a fost semnificativ. După tratament la pacienții din al doilea lot, numărul fagocitar a crescut, nu semnificativ. Astfel, la pacienții din al doilea lot există doar o tendință spre scăderea numărului fagocitar.

Indicele fagocitar la primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost mai mare decât la lotul sănătos ($p < 0,05$). După tratament, indicele fagocitar a rămas aproximativ la același nivel. Cel mai mic număr fagocitar a fost observat la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) – $4,0 \pm 0,14$ și semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ($p < 0,05$). După tratament la pacienții din al doilea lot, numărul fagocitar a crescut semnificativ ($p < 0,05$). Astfel, la pacienții din al doilea lot există o scădere semnificativă a indicelui fagocitar.

Scorul testului NBT la primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost semnificativ mai mic decât în lotul sănătos ($p < 0,05$). După tratament, scorul testului NBT a crescut semnificativ, ($p < 0,01$). Cel mai scăzut indicator al testului NBT a fost observat la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) $0,11 \pm 0,003$, semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase. După tratament la pacienții din al doilea lot, scorul testului NBT a crescut semnificativ ($p < 0,05$). Astfel, la pacienții din al doilea lot există o scădere semnificativă a indicatorului NBT-test (tab. 4).

Activitatea fosfatazei acide a fost redusă (tab. 5), dar dacă la primul lot această scădere nu a fost semnificativă, atunci la pacienții din al doilea lot (cu recidivă) scăderea a atins grad de semnificație ($p < 0,05$). Dacă la pacienții din primul lot după tratament, activitatea fosfatazei acide nu s-a schimbat semnificativ, atunci la pacienții din al doilea lot a

existat o creștere semnificativă a activității fosfatazei acide.

Activitatea fosfatazei alcaline la pacienții din primul lot a fost redusă în comparație cu persoanele sănătoase, dar nu semnificativ după tratament, nu au fost observate modificări ale activității fosfatazei alcaline. La pacienții din al doilea lot, s-a observat o scădere și mai pronunțată a activității fosfatazei alcaline în comparație cu persoanele sănătoase, dar nici aceasta nu a fost semnificativă. După tratament, pacienții din al doilea lot au prezentat o creștere semnificativă a activității fosfatazei alcaline.

Activitatea lactatdehidrogenazei la pacienții din primul lot a fost crescută în comparație cu persoanele sănătoase, dar nu semnificativ. După tratament, activitatea lactatdehidrogenazei a scăzut semnificativ ($p < 0,001$). La pacienții din al doilea lot s-a observat o creștere și mai pronunțată a activității lactatdehidrogenazei comparativ cu cei sănătoși, care au atins un grad de semnificație ($p < 0,05$). După tratament, pacienții din al doilea grup au prezentat o scădere semnificativă a activității lactatdehidrogenazei.

Concluzii.

La pacienții din lotul doi cu recidivă a tuberculozei pulmonară, s-a observat o creștere a nivelului de leucocite și o scădere a conținutului de leucocite segmentate și nesegmentate. Această imagine (leucocitoză cu un conținut scăzut de leucocite segmentate și nesegmentate) poate fi explicată prin scurgerea lor către locul de inflamație din sângele circulant.

Cercetarea a constatat, deasemenea, la pacienții din al doilea lot o scădere a activității fagocitozei în funcție de numărul fagocitar, o scădere a intensității fagocitozei în funcție de indicele fagocitar și o scădere a capacității digestive conform testului NBT. O scădere a activității fosfatazei acide și o tendință de scădere a activității fosfatazei alcaline, care a crescut în dinamic. Însă, activitatea lactatdehidrogenazei a fost crescută inițial și a scăzut în dinamic.

Tabelul 5.

Caracteristica indicilor activității fosfatazei acide (FAC), fosfatazei alcaline (FAL) și lactatdehidrogenazei (LDG) a neutrofilelor ($M \pm m$)

Indicii	Persoane sănătoase (n=100)	Primul lot (n=55) fără recidivă		Al doilea lot (n=55) cu recidivă	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După la tratament
FAC (mcg/ml/ora)	$48,5 \pm 3,24$	$44,6 \pm 1,36^\circ$	$43,2 \pm 0,89$	$39,3 \pm 0,72$	$42,8 \pm 0,52 \blacksquare$
FAL (mcg/ml/ora)	$35,2 \pm 2,86$	$34,8 \pm 0,70^\circ$	$34,2 \pm 0,48$	$30,5 \pm 0,48$	$33,2 \pm 0,49 \blacksquare$
LDG (IU/l)	$882 \pm 28,9$	$930 \pm 14,1$	$844 \pm 14,4 \blacksquare^\circ$	$979 \pm 15,7$	$918 \pm 16,8 \blacksquare^\circ$

Diferența semnificativă între indici: $\blacksquare$ – până și după tratament; $\bullet$ – prima și a doua subgrupă până la tratament;

Bibliografie.

1. Carestia A., Rivadeneyra L., Romaniuk M.A., Fondevila C., Negrotto S., Schattner M. *Functional responses and molecular mechanisms involved in histone-mediated platelet activation*. Thromb Haemost. 2013; 110: 1035–45.
2. Fu, L. M. (2003). *The potential of human neutrophil peptides in tuberculosis therapy*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 7, 1027–1032.
3. Hoyer K. K., Dooms H., Barron L., Abbas A. K. *Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease*. Immunol. Rev. 2008, № 226, p. 19-28.
4. Johnson T.E. *Recent results: Biomarkers of aging*. Experimental Gerontology. 2006, v. 41, p. 1243-1246.
5. Kumar R., Singh P., Kolloli A., Shi L., Rushkin Y., Tyagi S., Sybbian S. (2019) *Immunometabolism of Phagocytes During Mycobacterium tuberculosis Infection*. Front. Mol. Biosci. 6:105.
6. Mariscalco M.M. *Heparin-binding protein: another neutrophil granule protein ...another new biomarker?* Crit. Care Med. 2011. vol. 39, N 4, p. 910–911.
7. Nordenfelt P., Tapper H. *The role of calcium in neutrophil granule– phagosome fusion*. Commun. Integr. Biol. 2010. vol. 3, N 3. p. 224–226.
8. Panteleev A.V., Nikitina I.Y., Burmistrova I.A., Kosmiadi G.A., Radaeva T.V., Amansahedov R.B., Sadikov P.V., Serdyuk Y.V., Larionova E.E., Bagdasarian T.R., Chernousova L.N., Ganusov V.V. and Lyadova I.V. *Severe Tuberculosis in Humans Correlates Best with Neutrophil Abundance and Lymphocyte Deficiency and Does Not Correlate with Antigen-Specific CD4 T-Cell Response*. Immunol. 8:963.
9. Park B.H. et al. *Infection and Nitroblue–tetrazolium Reduction by Neutrophils* The Lancet, vol 11, 1968, N 7567, p. 532–534.
10. Raeber M. E., Zurbuchen Y., Impellizzieri D., Boyman O. *The role of cytokines in T-cell memory in health and disease* // Immun. Rev. 2018, 283, p. 176-193.
11. Toldi G., Kaposi A., Zsembery Á. et al. *Human Th1 and Th2 lymphocytes are distinguished by calcium flux regulation during the first 10 min of lymphocyte activation*. Immunobiology. 2012, Vol. 217, 1. p. 37–43.
12. Uriarte S.M., Rane M.J., Luerman G.C. et al. *Granule exocytosis contributes to priming and activation of the human neutrophil respiratory burst*. J. Immunol. 2011, vol. 187, 1. p. 391–400.
13. Абильбаева А. А., Тарабаева А. С., Охас И. М., Куашова Д. К., Хаертынова И. М., Шуралев Э. А. *Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза*. Туберкулёз и болезни лёгких. 2022, т. 100, 10. с. 30-36.
14. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. *Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий*. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. № 1(68), с. 4-18.
15. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. *Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии*. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (12): 825–833.
16. Бутов Д.А. *Изменение состояния фагоцитарной активности крови у больных с рецидивом туберкулеза легких под влиянием противотуберкулезной терапии*. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014. № 18 (189). Выпуск 27, с. 97-99.
17. Колб В.Г., Камышников В.С. *Справочник по клинической химии*. Минск, 1982, с. 116-118.
18. Кудрин А.В., Скальный А.В. *Микроэлементы в онкологии. Ч 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет*. Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2, вып. с.31-39.
19. Лядова, И. В. *Нейтрофилы при туберкулезе: гетерогенность определяет путь?* Медиаторы воспаления. 2017:8619307. doi: 10.1155/2017/8619307.
20. Парахонский А.П. *Нарушения иммунной системы у пациентов пожилого возраста при опухолевом процессе*. Современные наукоемкие технологии. 2005, №1, с.113-114.
21. Павлович С.А. *Основы иммунологии*. Минск. – Высшая школа. 1998, 114 с.
22. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г. *Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните*. Новосибирск: Наука, 2013, 143 с.
23. Скорняков С.Н., Медвинский И.Д., Бердюгина О.В., Ершова А.В., Павлов В.А., Сабадаш Е.В., Тузанкина И.А., Бердюгин К.А. *Новые аспекты оценки фагоцитарной активности клеток крови при туберкулезе легких*. Инфекция и иммунитет. 2012, том 2, № 4, с. 723-728.
24. Федотова Г.Г., Киселева Р.Е. *Изменение активности щелочной и кислой фосфатазы лейкоцитов в развитии неспецифического воспаления в легких*. Современные наукоемкие технологии. 2007. № 1, с. 91-92.
25. Чуракова А.А. *Влияние иммунодефицита на развитие туберкулеза*. Научное обозрение. Педагогические науки. 2019, № 4-4, с. 35-38.
26. Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010.–752 с.

Publicație realizată în cadrul Programe de Stat 2020-2023, "Particularitățile recidivei tuberculozei pulmonare". 20.80009.8007.23.