

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:579.862.1]-078/33

Юдина Ю.В., Белая О.Ф., Паевская О.А., Зуевская С.Н.

## МИГРАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ,  
119991, Москва

*Гиперчувствительность замедленного типа представляет собой одно из важных проявлений клеточного иммунитета, успешное изучение которого может способствовать решению актуальных вопросов патогенеза, диагностики и лечения бактериальных инфекций.*

*В данном обзоре рассмотрена гиперчувствительность замедленного типа в качестве важной области клеточного иммунитета при инфекционной патологии, а макрофаг-ингибирующий фактор — в качестве важного лимфоцитарного медиатора: цитокина и гормона.*

*На модели кишечных инфекций и рожи показана важная диагностическая и прогностическая ценность скринингового теста клеточной миграции (СТКМ) в качестве простого, удобного в постановке и чтении результатов, относительно нового метода, позволяющего оценить как ускорение миграции лейкоцитов в разгар заболевания, так и торможение миграции в реконвалесценции болезни.*

*Определение характера и динамики миграционной активности лейкоцитов на парциальные антигены *S. pyogenes* в СТКМ можно использовать в диагностике различных форм рожи, оценке выраженности интоксикации, прогнозе осложнений и рецидивов. Нарушение динамики миграционной активности лейкоцитов свидетельствует о нарушении иммунного ответа к возбудителю.*

**Ключевые слова:** инфекция; иммунитет; рожа; гиперчувствительность замедленного типа; скрининговый тест клеточной миграции; макрофаг-ингибирующий фактор; антигены *S. pyogenes*.

**Для цитирования:** Юдина Ю.В., Белая О.Ф., Паевская О.А., Зуевская С.Н. Миграционная активность лейкоцитов как показатель гиперчувствительности замедленного типа у больных рожей. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (4): 240-245. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-240-245>

*Yudina Yu.V., Belaya O.F., Paevskaya O.A., Zuevskaya S.N.*

### THE MIGRATION ACTIVITY OF LEUKOCYTES AS INDICATOR OF HYPER-SENSITIVITY OF DELAYED TYPE IN PATIENTS WITH ERYSIPELAS

The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992 Moscow, Russia

*The hyper-sensitivity of delayed type is one of important manifestations of cellular immunity. The successful studying of this phenomenon can favor solution of actual issues of pathogenesis, diagnostics and treatment of bacterial infections.*

*The present review considers hyper-sensitivity of delayed type as an important area of cellular immunity under infectious pathology and macrophage-inhibiting factor as an important lymphocyte mediator: cytokine and hormone.*

*The model of intestinal infections and erysipelas was used to demonstrate an important diagnostic and prognostic value of screening test of cellular migration as a simple, handy in application and reading of results, relatively new technique permitting to evaluate both acceleration of migration of leukocytes at height of disease and inhibition of migration in re-convalescence of disease.*

*The establishment of character and dynamics of migration activity of leukocytes on partial genes antigens *S.pyogenes* in screening test of cellular migration can be used in diagnostics of various forms of erysipelas, evaluation of expression of intoxication, prognosis of complications and relapses. The disturbance of dynamics of migration activity of leukocytes testifies failure of immune response to agent.*

**Key words:** infection; immunity; erysipelas; hyper-sensitivity of delayed type; screening test of cellular migration; macrophage-inhibiting factor; antigens *S.pyogenes*

**For citation:** Yudina Yu.V., Belaya O.F., Paevskaya O.A., Zuevskaya S.N. The migration activity of leukocytes as indicator of hyper-sensitivity of delayed type in patients with erysipelas. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (4): 240-245. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-240-245>

**For correspondence:** Yudina Yu.V., doctor of medical sciences, senior researcher of the laboratory of studies of toxic and septic conditions. e-mail: [jul175@mail.ru](mailto:jul175@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 01.09.2016  
Accepted 15.09.2016

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) — одна из важных областей проявлений клеточного иммунитета, успешное изучение которой может способствовать

**Для корреспонденции:** Юдина Юлия Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. по изучению токсических и септических состояний; e-mail: [jul175@mail.ru](mailto:jul175@mail.ru)

решению актуальных вопросов патогенеза, диагностики и лечения бактериальных инфекций [1—4]. ГЗТ — особый способ элиминации разнообразных внутриклеточных микроорганизмов, который относится к проявлениям клеточного антиинфекционного иммунитета, в отличие от гуморального иммунитета опосредуемого антителами.

Формирование ГЗТ определяется воздействием антигена

на сенсibilизированные лимфоциты, в результате чего они выделяют большое количество медиаторов (интерлейкины, макрофаг-ингибирующий фактор (МИФ), фактор активации макрофагов, хемотаксический фактор, фактор проницаемости, фактор ингибирования миграции лейкоцитов (ЛИФ), фактор некроза опухоли (лимфотоксин). Наиболее важный среди них — МИФ [5, 6].

МИФ первоначально (в 1966 г.) был идентифицирован как лимфокин, который контролирует различные макрофагальные функции, включая фагоцитоз, привлекает и концентрирует макрофаги в местах воспаления, служит мощным активатором макрофагов *in vivo* и, как полагают, участвует в формировании гиперчувствительности замедленного типа, что играет важную роль в клеточном иммунитете. МИФ поддерживает выживание и функцию макрофагов, ингибируя в макрофагах р53 аутокринным путем. Ингибирование р53 совпадает с повышением глютаинового уровня в клетке, индукцией метаболизма арахидоновой кислоты и экспрессией циклооксигеназы-2 (Cox-2), которая требуется для МИФ-регулирования р53 [7].

Недавно МИФ был вновь оценен как плейотропный (многофункциональный) провоспалительный цитокин и гормон гипофиза, связанный с глюкокортикоидами иммуномодулятор, который стимулирует иммунные реакции в ответ на наличие в крови эндотоксинов [8—11].

Последние данные доказывают, что МИФ играет центральную роль в регулировании врожденного и адаптивного иммунного ответа и при управлении выраженностью воспалительной реакции совместно с действием глюкокортикоидов в пределах каскада цитокинов. При этом увеличение продукции МИФ за счет изменения гена-промотора МИФ вызывает развитие чрезмерного иммунного воспалительного ответа, способствующего прогрессированию хронических воспалительных заболеваний [12].

МИФ секретируется прежде всего Т-лимфоцитами и макрофагами, однако этот белок обнаруживают фактически во всех клетках, включая клетки мозга, почек, кожи [8, 9, 13—15]. До сих пор его точная функция в большинстве клеток неизвестна. Доказаны выработка МИФ в больших количествах иммунными, эндокринными и эпителиальными клетками и быстрое его высвобождение вследствие действия различных стимулов — воспаления, хирургического стресса или ишемии и реперфузии [8, 16], а также после воздействия микробных продуктов и провоспалительных цитокинов при воспалении [17—21].

Показано его участие в ряде патологических и физиологических состояний, таких как ревматоидный артрит [7], цитомегаловирусная инфекция [21], малярия, сепсис [22], сальмонеллез [23], протозойные инфекции [24], воспалительные заболевания кишечника [25], рассеянный склероз [26], посттравматическая реабилитация и возникновение нейропатической боли при травме спинного мозга [27], подострое воспаление при метаболических нарушениях (ожирение, сахарный диабет, неалкогольная жировая дистрофия печени) [28], инфаркт миокарда [29], депрессивные расстройства [30], онкологические процессы [31] и др.

МИФ одновременно обладает свойствами цитокина и гормона [8, 11, 12, 17, 27]. Хотя МИФ выделяется в ничтожном количестве, он подавляет иммуносупрессивные функции глюкокортикоидов. Несмотря на то, что МИФ и глюкокортикоиды противодействуют друг другу, они обеспечивают связь между эндокринной, нервной и иммунной системами [7, 8, 11, 12, 17, 18, 27, 32].

Установленное противодействие МИФ противовоспалительному действию глюкокортикостероидов (ГКС) помогает понять важность воздействия эндогенных и экзогенных ГКС на организм, в частности после травматического повреждения спинного мозга [27].

Появляется все больше свидетельств того, что МИФ может способствовать метаболическому воспалению: он может вырабатываться жировой тканью при ожирении, участвует в метаболических и воспалительных процессах, которые лежат в основе развития ожирения и связанных с ним патологий [28].

Иммуномодулирующая роль МИФ изучена на различных моделях [8, 17, 19, 20]. В пределах иммунной системы функции МИФ уникальны и разнообразны [6]. В дополнение к макрофагам МИФ воздействует на активность CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, НК-клеток, фибробластов и эндотелиальных клеток [10—12, 17, 19—21]. Эти данные объясняют важную роль МИФ при воспалительных и онкологических заболеваниях [8, 18, 23, 31]. Молекулярное исследование показало прямое взаимодействие МИФ с несколькими внутриклеточными регуляторными белками (Jab1, PAG и р53), которые контролируют клеточный рост и пролиферацию [20].

Через 24 ч после аллоиммунизации мышцей аллогенными лимфоидными клетками в лимфатических узлах, селезенке и тимусе появляются Т-лимфоциты, способные продуцировать МИФ при повторном контакте с антигенами. Эти «ранние» Т-МИФ-продуценты (Р-Т-МИФ) локализуются преимущественно в лимфатических узлах, где регистрируются очень рано (уже через 4 ч после иммунизации), резистентны к действию тимэктомии [33].

Как «ранние» Т-МИФ (Р-Т-МИФ), так и «поздние» Т-МИФ-продуценты (П-Т-МИФ) — иммунологически специфичны. Тонкая иммунологическая специфичность существенно различается у Р-Т-МИФ и П-Т-МИФ: на ответ Р-Т-МИФ наложены более жесткие ограничения, чем на ответ П-Т-МИФ. Р-Т-МИФ реагирует на продукты иммунизирующего комплекса Н-2 избирательно. П-Т-МИФ, тестируемые на 14 день после аллоиммунизации, выявляются в селезенке, но не в лимфоузлах, высокочувствительны к тимэктомии. Р-Т-МИФ, по-видимому, представляет собой особую субпопуляцию Т-клеток, функционально специализированных для опосредованной иммуномедиаторами регуляции миграции макрофагов в начальной фазе иммунного ответа. Эта независимая от пролиферации антигенспецифическая иммунорегуляция может быть направлена на оптимизацию взаимодействия клеток в так называемых кластерах, образующихся в период индукции иммунного ответа и необходимых для развития пролиферативного ответа Т- и В-лимфоцитов [32—34].

Показано, что пик усиления миграции обнаруживали уже на 2-м часу инкубации. Он характеризовался резким скачком площади миграции. Стимуляция миграции макрофагов имеет характер острого пика, появляющегося регулярно с интервалом в 5 ч и уменьшающегося по амплитуде в течение 1-х суток. Острые пики сохраняются в течение двух суток, причем к окончанию 2-х суток их появление становится более частым. Периодичность появления пиков стимуляции миграции указывает на существование временного механизма, регулирующего появление импульсов стимуляции подвижности макрофагов, не связанного, вероятно, с клеточным делением. По-видимому, факторы, усиливающие миграцию макрофагов, преобладают в клетках и высвобождаются при контакте с аллоантигеном. Существование оптимальных разведений для стимуляции и подавления миграции, а также быстрая смена активности факторов свидетельствуют в пользу наличия баланса факторов с альтернативными активностями — МИФ и макрофаг-стимулирующего фактора (МСФ) [32, 33].

При попадании стрептококков в организм формируется гиперчувствительность как немедленного, так и замедленного типа [1—3]. Стрептококк отличается повышенной устойчивостью к действию комплемента, лизоцима и фагоцитов, а инфекционный процесс имеет склонность к хроническому течению

[35]. В такой ситуации макроорганизм вынужден переключать нагрузку на клеточное звено иммунитета с развитием гиперчувствительности для привлечения, активации и регуляции в очаге функций макрофагов, лимфоцитов и других клеток.

При многих острых стрептококковых инфекциях обнаружена повышенная гиперчувствительность замедленного типа к антигенам клеточной стенки, но эти реакции при неосложненных ревматизмом заболеваниях быстро ослабевают. При остром ревматизме обнаружен высокий уровень ГЗТ к различным структурам микробной клетки, особенно к мембранам, сохраняющийся чрезвычайно длительно, в течение 5 лет [35].

При роже наличие реакций ГЗТ установлено с помощью внутрикожных проб со стрептококковым аллергеном. Выраженная сенсibilизация к аллергену стрептококка обнаружена уже в первые дни болезни как у больных первичной рожой, так и при рецидивах. У больных первичной рожой через 6—7 мес после начала заболевания показатели внутрикожных проб не отличались от результатов контрольной группы. У пациентов с частыми рецидивами рожи на протяжении всего срока отдаленных наблюдений в подавляющем большинстве случаев сохранялись положительные результаты внутрикожных проб [36—39].

Хроническое воспаление кожи резко отличается от острого, причем не столько длительностью, сколько своей сущностью. При хроническом воспалении кожи преобладают пролиферативные процессы, связанные с реакцией клеток крови и мезенхимы, тогда как реконструктивная пролиферация ослаблена или нарушена. Увеличение числа лимфоцитов и длительная их задержка в очаге воспаления сопровождаются избыточным выделением лимфокинов. Центральный из них — МИФ — угнетает подвижность макрофагов, способствуя привлечению и накоплению их в месте повреждения, а скопление клеток само по себе может служить фактором повреждения ткани [6, 17].

Показано, что лимфоциты могут мигрировать в кожу, на которую нанесен антиген, и становиться сенсibilизированными *in situ*. Болезненные проявления ГЗТ в виде гранулем, клеточных инфильтратов, длительно текущих воспалительных реакций могут обеспечивать своеобразную патологическую симптоматику, что нередко маскирует защитную роль гиперчувствительности замедленного типа [1, 2].

Подтверждением значения ГЗТ при роже служит то, что во всех случаях обязательным условием возникновения рожи оказывается наличие предрасположенности (предварительной сенсibilизации определенных участков кожи к антигенам стрептококка наряду с наличием общего и местного иммунодефицита). Так, при рецидивирующей роже поражаются одни и те же участки кожных покровов, а при заражении здоровых людей стрептококками, выделенными от больных, не удается воспроизвести это заболевание. Перенесенная даже однократно, рожа усиливает предрасположенность к рецидивированию [37, 40].

Предрасположенность к роже представляет собой один из вариантов генетически детерминированной реакции организма на гемолитический стрептококк группы А [41]. В ряде случаев она реализуется лишь в пожилом возрасте, на фоне повторной сенсibilизации гемолитическим стрептококком группы А и при наличии определенных патологических состояний, в том числе связанных с инволюционным процессом: известно, что при старении происходит угнетение функциональной активности Т-системы иммунитета и количественное уменьшение циркулирующих в крови Т-лимфоцитов [42].

Установленный факт — снижение количества Т-лимфоцитов у больных рожой, более выраженное и стойкое снижение — при рецидивирующей форме заболевания. Соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров в остром периоде болезни при роже изменено в сторону преобладания Т-супрессоров, а

более выраженный дисбаланс этих клеток наблюдают при частых рецидивах болезни [1—3]. Вторичная иммунологическая недостаточность по отношению гиперсупрессорному варианту сохраняется и в межрецидивном периоде [39].

Тканевые клетки-мишени обладают различной чувствительностью к антигенам стрептококка. В более поздние сроки после сенсibilизации экспериментальных животных антигенами стрептококка отмечено уменьшение числа макрофагов — прилипающих клеток в лимфатических узлах, что может быть одной из причин возникновения иммунорегуляторных нарушений и развития аутоиммунных реакций [40, 43—46].

Для выявления ГЗТ при роже долгое время использовали внутрикожную пробу, в которой ГЗТ определяют уже при первичной роже, но наибольшая сенсibilизация к стрептококку развивается при рецидивирующей роже [36].

Другой метод — реакция повреждения нейтрофилов *in vitro* [44], результаты которой сильно зависят от тяжести заболевания, — при роже не использовали.

Установлена высокая специфичность реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в присутствии специфических антигенов. Из всех феноменов клеточного иммунитета РБТЛ при роже изучена наиболее полно. При постановке РБТЛ используются, как правило, неспецифические стимуляторы (ФГА, Соп А). Кроме того, тест достаточно сложный и продолжительный по времени — 3—7-дней.

У больных первичной рожой результаты РБТЛ со стрептококковыми антигенами не отличались от показателей здоровых лиц. При рецидивирующей роже отмечена слабая трансформация лимфоцитов, связанная, по мнению авторов, со снижением реактивности и недостаточностью клеточного иммунитета. В группе пациентов с буллезным процессом РБТЛ была выражена меньше, чем при эритематозной форме заболевания [47, 48].

РБТЛ отражает пролиферативную активность Т-клеток и не дает информации о функциональном состоянии Т-лимфоцитов [49, 50].

Среди методов, характеризующих состояние ГЗТ, широкое применение получила также реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) [46, 51], которая служит одним из немногих тестов оценки функциональной активности Т-клеток *in vitro* и представляет собой классический метод оценки клеточной сенсibilизации. РТМЛ отражает антигенспецифическую активацию лимфоцитов-эффекторов ГЗТ, которые посредством растворимых медиаторов МИФ и МСФ контролируют спонтанную подвижность фагоцитов, их циркуляцию, накопление в зоне воспаления и мобилизацию защитных свойств этих клеток. Торможение миграции лейкоцитов вызывается особым медиатором (migration inhibitory factor — МИФ), образующимся под влиянием специфического антигена [6, 8, 11, 14, 20, 27, 32, 33].

Существует много вариантов постановки РТМЛ (в капиллярах, из монослоя клеток в сосок под агарозу, из агарозных капель и др.). Однако эти методики отличаются большой трудоемкостью, нефизиологическим воздействием на клетки в ходе постановки теста, сложностью учета результатов [33, 45, 46, 52].

До недавнего времени о влиянии парциальных антигенов стрептококка различной химической структуры на формирование гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (ГНТ и ГЗТ) было известно крайне мало. Установлено, что общие детерминанты различных М-белков стрептококка стимулируют Т-лимфоциты у неиммунизированных людей [43, 49].

С помощью РТМЛ со стрептококковым аллергеном у большинства больных рожой выявлена сенсibilизация к бета-гемолитическому стрептококку. Установлено раннее развитие ГЗТ к возбудителю и ее сохранение в периоде выздоровления. Результаты РТМЛ свидетельствуют также о высокой степени



сенсibilизации иммунокомпетентных клеток к тканевым аутоантигенам при частых и многократных рецидивах [35, 45, 48].

Скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) [49] выгодно отличается от других вариантов миграционных тестов простотой в постановке и учете результатов, несложным оборудованием, возможностью одновременного учета как реакции ускорения миграции, так и торможения при тестировании большого количества проб (до 20 проб в четырех повторях с контролями на одном планшете), минимальной травматизацией лейкоцитов и многократным использованием всех элементов конструкции. При этом предполагают, что подавление миграции макрофагов отражает формирование клеточного иммунитета, а стимуляция миграции ассоциирована с угнетением клеточного иммунитета и повышением активности супрессорных механизмов [1, 32—34, 50, 53].

В ранее проведенных исследованиях у больных кишечными инфекциями изучение миграционной активности лейкоцитов периферической крови в СТКМ с использованием *in vitro* ЛПС шигелл и сальмонелл разных видов, К-антигена сальмонелл и Шига-токсина позволило установить высокую чувствительность и специфичность реакции, ее особенности (характер и интенсивность) при различной клинической картине и периоде заболевания. Благодаря удобству постановки СТКМ позволяет изучать стимулирующий эффект одновременно большого количества антигенов в широком диапазоне концентраций [50].

СТКМ использован нами в качестве интегрального теста оценки клеточной кооперации в ответ на различные факторы патогенности *S. pyogenes* группы А. При стимуляции *in vitro* специфическими антигенами *S. pyogenes* выявлены дозовая зависимость и волнообразные изменения показателей миграционной активности лейкоцитов (МАЛ) в динамике заболевания, установлены особенности МАЛ при различном клиническом течении заболевания. Выявлена отчетливая динамика МАЛ от ускорения к торможению с точкой инверсии на 5-й день от начала заболевания [53, 54].

Волнообразные изменения показателей МАЛ на антигены стрептококка у больных рожей в сроки после 5-го дня болезни значительно отличались от МАЛ на ЛПС шигелл и сальмонелл у больных острыми кишечными инфекциями. В отличие от последних при роже мы отметили «возврат» к реакциям ускорения МАЛ даже на поздних стадиях заболевания [50, 53, 54]. Это, видимо, свидетельствует о неустойчивости формирующихся иммунных реакций на стрептококк.

Переход МАЛ из фазы ускорения в фазу торможения у больных рожей характеризует формирование полноценного иммунного ответа, соответствует благоприятному течению заболевания и обеспечивает низкую вероятность рецидивов. Отсутствие перехода МАЛ в фазу торможения в периоде ранней реконвалесценции говорит о задержке формирования иммунного ответа к стрептококку. Вероятность последующего рецидива (в течение, как минимум, 24 мес) значительно выше при тенденции МАЛ от торможения к ускорению, а также при стагнации показателей МАЛ (в фазе торможения или ускорения) [54, 55].

У большинства обследованных больных рожей выявлены идентичные показатели МАЛ при стимуляции поверхностными специфическими антигенами стрептококка (полисахарид, поверхностные белки, L-антиген) и отличная от них динамика показателей МАЛ на компоненты стрептококка с ферментативной (гиалуронидаза) и токсической (стрептолизин-О) активностью [53, 54].

Выявлена взаимосвязь между клиническими формами рожи и степенью сенсibilизации организма. В частности, при эритематозных и эритематозно-геморрагических формах первичной рожи индекс миграции в СТКМ был ниже, чем при эритематозно-буллезных и буллезно-геморрагических

формах. Можно предположить, что при буллезных формах рожи снижена продукция МИФ.

Отмечены значительные различия МАЛ в зависимости от характера местного процесса: при эритематозно-геморрагической форме первичной и рецидивирующей рожи активная динамика МАЛ от ускорения к торможению на поверхностные белки, L-антиген, гиалуронидазу и полный комплекс антигенов; при буллезно-геморрагической форме первичной рожи — угнетение МАЛ в разгар заболевания на полисахарид, поверхностные белки и гиалуронидазу, а при буллезно-геморрагической форме рецидивирующей рожи — гиперергические реакции ускорения МАЛ [53—55].

Активация миграционной активности клеток важна для привлечения их в очаг поражения и отмечается в разгар заболевания, как правило, в период высокой циркуляции специфического антигена возбудителя, как это было показано при кишечных инфекционных заболеваниях различной этиологии и роже. Торможение миграции обусловлено комплексами антиген-антитело, сформированными в условиях избытка антител, и свидетельствует о формировании иммунитета. При тяжелом течении кишечной инфекции, преимущественно смешанной этиологии, в начальном периоде заболевания на высоте интоксикации нередко также регистрируют угнетение миграции клеток, связанное, по-видимому, с токсическим поражением лимфоцитов и макрофагов лимфотоксиком или токсическими продуктами микроорганизма, впоследствии сменяющееся ускорением миграционной активности [50].

Определение миграционной активности клеток в качестве показателя ГЗТ (РТМЛ, СТКМ) привлекательны благодаря тому, что они позволяют характеризовать функции не отдельных клеточных линий в отрыве от других, а результат кооперации различных клеток, включая Т-, В-лейкоциты, моноциты/макрофаги, наряду с гуморальными медиаторами и другими сывороточными регуляторами клеточных реакций, свидетельствует о балансе активности МИФ и гипоталамо-гипофиз-адреналовой системы [1, 17, 18, 20, 27].

СТКМ отличается простотой и удобством постановки, визуальным учетом результатов реакции и может быть применен для оценки клеточного иммунитета к различным концентрациям парциальных антигенов микроорганизмов в диагностике, для оценки степени интоксикации, а динамика миграционной активности лейкоцитов свидетельствует о характере течения, прогнозе заболевания и возможности возникновения осложнений и рецидивов рожи.

Безусловно, изучение гиперчувствительности замедленного типа — перспективное направление инфекционной иммунологии и, несмотря на достаточно большое число публикаций, необходимо продолжить исследования с целью уточнения тонких механизмов реакции и влияния различных факторов. Ведущее значение МИФ в иммуно-нейро-эндокринной регуляции организма [1, 16—18, 20, 27, 30] обуславливает важность определения его баланса во взаимодействии с другими факторами межклеточных взаимодействий в реакции ГЗТ, в первую очередь *in vitro* в реакциях миграции лейкоцитов в качестве функционального теста.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 6—31, 34, 47, 51—52  
см. REFERENCES)

1. Медуницын Н.В. *Повышенная чувствительность замедленного типа*. М.: Медицина; 1983.
2. Беклемишев Н.Д. *Имунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях)*. М.: Медицина; 1986: 52—77.

3. Новиков Д.К., Новикова В.И. *Оценка иммунного статуса*. М.: 1996.
4. Титов Л.П. Иммунология. *Терминологический словарь*. М.: МИА; 2008.
5. Зверев В.В., Бойченко М.Н., ред. *Микробиология*. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
32. Сулов А.П., Селедцов В.И., Червонский А.В. и др. Сравнительное исследование биологических свойств и иммунологической специфичности «ранних» и «поздних» Т-МИФ-продуцентов. *Иммунология*. 1988; 9(6): 17—20.
33. Сулов А.П., Харкевич Д.Д. Продукция факторов, регулирующих подвижность макрофагов, в ранние сроки смешанной культуры лимфоцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1981; 92(4): 466.
35. Данилова Т.А. Fc рецепторы на клетках эндотелия клапанов сердца. Сопоставление IgG Fc связывающей активности этих рецепторов и Fc-рецепторов стрептококков группы А. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2003; (2): 46—51.
36. Карташев В.В. *Внутрикожные пробы со стрептококковым аллергеном и стафилококком при первичной и рецидивирующей роже*. В кн.: Москаленко Е.П., Поляк А.И., ред. Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии. Ростов-на-Дону; 1976: 30—1.
37. Черкасов В.Л. *Рожа*. Ленинград: Медицина; 1986.
38. Черкасов В.Л. *Рожа*. В кн.: Покровский В.И., ред. Руководство по внутренним болезням. *Инфекционные болезни*. М.; 1996: 135—50.
39. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Лекции по инфекционным болезням*. Том 1. М.; 1999: 228—42.
40. Амбалов Ю.М., Пшеничная Н.Ю. *Значение нарушений функциональной активности макрофагов и нейтрофилов в патогенезе рожистого воспаления*. В кн.: Актуальные проблемы инфекционной патологии. СПб.; 1993; ЧЗ: 13.
41. Петров Р.В. *Иммунология*. М.: Медицина; 1982.
42. Покровский В.И., Адамбеков Д.А., Литвинов В.И., ред. *Иммунология бактериальных инфекций: руководство для врачей*. Москва, Бишкек; 1994: 38—86.
43. Лямперт И.М., Смирнова М.Н., Семина И.А. Гиперчувствительность замедленного типа у экспериментальных животных, sensibilizированных стрептококковым аллергеном. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1965; (12): 101—7.
44. Фрадкин В.А. *Диагностика аллергии реакциями нейтрофилов крови*. М.; 1985.
45. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н. Значение аутоиммунных реакций у больных рожей. *Врачебное дело*. 1988; (9): 107—10.
46. Иегер Л., ред. *Клиническая иммунология и аллергология*. Том 1. Перевод с немецкого. В 3-х томах. М.: Медицина; 1990.
48. Базанова Е.А., Гнездицкая Э.В., Нестеренко В.Г., Попова Л.К., Санина В.Ю., Игнатенко И.Н. Влияние полисахарида стрептококка группы А на пролиферацию Т-клеток, индуцированную ФГА. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1996; (2): 71—3.
49. Сулов А.П., Головин В.П., Скворцов В.Т., Коронцит Т.А. Скрининговый тест клеточной миграции из микрокультур *in vitro*. *Иммунология*. 1989; 10(2): 73—6.
50. Черкасов В.Л., Белая О.Ф., Жумабекова А.Б., Белая Ю.А. Патогенетическое и клинико-диагностическое значение изменений миграционной активности лейкоцитов у больных шигеллезами и сальмонеллезами. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1996; (4): 34—7.
53. Юдина Ю.В., Белая О.Ф., Пак С.Г. Т-клеточная реактивность на специфические антигены стрептококка группы А у больных первичной рожей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; (11): 41—4.
54. Юдина Ю.В., Белая О.Ф., Пак С.Г., Еровиченков А.А. Т-клеточная реактивность на специфические антигены стрептококка группы А у больных рецидивирующей рожей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; (4): 14—8.
55. Юдина Ю.В., Белая О.Ф. Прогностическое значение показателей миграционной активности лейкоцитов у больных рожей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; (5): 47—50.

## REFERENCES

1. Medunitsyn N.V. *Delayed-type Hypersensitivity [Povyshennaya chuvstvitel'nost' zamedlennogo tipa]*. Moscow: Meditsina; 1983. (in Russian)
2. Beklemishev N.D. *Immunopathology and Immunoregulation (for infections, infestations and allergies) [Immunopatologiya i immunoregulyatsiya (pri infektsiyakh, invazyakh i allergiyakh)]*. Moscow: Meditsina; 1986: 52—77. (in Russian)
3. Novikov D.K., Novikova V.I. *Evaluation of the Immune Status [Otsenka immunnogo statusa]*. Moscow; 1996. (in Russian)
4. Titov L.P. *Immunology. Terminological Dictionary [Immunologiya. Terminologicheskiy slovar']*. Moscow: MIA; 2008. (in Russian)
5. Zverev V.V., Boychenko M.N., eds. *Microbiology. Textbook [Mikrobiologiya. Uchebnik]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (in Russian)
6. Baugh J.A., Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor. *Crit. Care Med*. 2002; 30: 27—35.
7. Leech M., Metz C., Hall P., Hutchinson P., Gianis K., Smith M. et al. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthr. Rheum*. 1999; 42(8): 1601—8.
8. Bernhagen J., Calandra T., Mitchell R.A., Martin S.B., Tracey K.J., Voelter W. et al. MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature*. 1993; 365(6448): 756—9.
9. Nishino T., Bernhagen J., Shiiki H., Calandra T., Dohi K., Bucala R. Localization of macrophage migration inhibitory factor (MIF) to secretory granules within the corticotrophic and thyrotrophic cells of the pituitary gland. *Mol. Med*. 1995; 1(7): 781—8.
10. Bacher M., Metz C.N., Calandra T., Mayer K., Chesney J., Lohoff M. et al. An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93(15): 7849—54.
11. Bucala R. MIF rediscovered: cytokine, pituitary hormone, and glucocorticoid-induced regulator of the immune response. *FASEB J*. 1996; 10(14): 1607—13.
12. Baugh J.A., Donnelly S.C. Macrophage migration inhibitory factor a neuroendocrine modulator of chronic inflammation. *J. Endocrinol*. 2003; 179(1): 15—23.
13. Nishibori M., Nakaya N., Tahara A. Presence of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in ependyma, astrocytes and neurons in the bovine brain. *Neurosci. Lett*. 1996; 213: 193—6.
14. Imamura K., Nishihira J., Suzuki M., Yasuda K., Sasaki S., Kusunoki Y. et al. Identification and immunohistochemical localization of macrophage migration inhibitory factor in human kidney. *Biochem. Mol. Biol. Int*. 1996; 40(6): 1233—42.
15. Bacher M., Meinhardt A., Lan H.Y., Dhabhar F.S., Mu W., Metz C.N. et al. MIF expression in the rat brain: implications for neuronal functional. *Mol. Med*. 1998; 4(4): 217—30.
16. Rex S., Kraemer S., Grieb G, Emontzpoehl C., Soppert J., Goetzenich A. et al. The role of macrophage migration inhibitory factor in critical illness. *Mini Rev. Med. Chem*. 2014; 14(14): 1116—24.
17. Kim B.S., Rongisch R., Hager S. et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor in Acute Adipose Tissue Inflammation. *PLoS One*. 2015 Sep 8; 10(9): e0137366.
18. Calandra T., Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor: a counter-regulator of glucocorticoid action and critical mediator of septic shock. *J. Inflamm*. 1996; 47: 39—51.
19. Metz C.N., Bucala R. Role of macrophage migration inhibitory factor in the regulation of the immune response. *Adv. Immunol*. 1997; 66: 197—223.
20. Calandra T., Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2003; 3(10): 791—800.
21. Bacher M., Eickmann M., Schrader J., Gemsa D., Heiske A. Human cytomegalovirus-mediated induction of MIF in fibroblasts. *Virology*. 2002; 299(1): 32—7.
22. Clark I.A., Awburn M.M., Whitten R.O., Harper C.G., Liomba N.G.,

- Molyneux M.E. et al. Tissue distribution of migration inhibitory factor and inducible nitric oxide synthase in falciparum malaria and sepsis in African children. *Malar. J.* 2003; 2: 6.
23. Kobernick H., Grode L., David J.R., Rohde W., Rolph M.S., Mittrücker H.W. et al. Immunology. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) plays a pivotal role in immunity against *Salmonella typhimurium*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99(21): 13681—6.
  24. Rosado Jde D., Rodriguez-Sosa M. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a key player in protozoan infections. *Int. J. Biol. Sci.* 2011; 7(9): 1239—56.
  25. Nishihira J. Molecular function of macrophage migration inhibitory factor and a novel therapy for inflammatory bowel disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2012; 1271: 53—7.
  26. Selvi E., Tripodi S.A., Catenaccio M., Lorenzini S., Chindamo D., Manganelli S. et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in diffuse systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62(5): 460—4.
  27. Lerch J.K., Puga D.A., Bloom O., Popovich P.G. Glucocorticoids and macrophage migration inhibitory factor (MIF) are neuroendocrine modulators of inflammation and neuropathic pain after spinal cord injury. *Semin. Immunol.* 2014; 26(5): 409—14.
  28. Morrison M.C., Kleemann R. Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Obesity, Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Associated Hepatic Co-Morbidities: A Comprehensive Review of Human and Rodent Studies. *Front. Immunol.* 2015; 6: 308.
  29. Rassaf T., Weber C., Bernhagen J. Macrophage migration inhibitory factor in myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 2014; 102(2): 321—8.
  30. Bloom J., Al-Abed Y. MIF: Mood Improving/Inhibiting Factor? *J. Neuroinflammation.* 2014; 11: 11.
  31. Babu S.N., Chetal G., Kumar S. Macrophage migration inhibitory factor: a potential marker for cancer diagnosis and therapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. 13(5): 1737—44.
  32. Suslov A.P., Seledtsov V.I., Chervonskiy A.V. et al. A comparative study of the biological properties and the immunological specificity of the «early» and «late» T-MIF-producers. *Immunologiya.* 1988; 9(6): 17—20. (in Russian)
  33. Suslov A.P., Kharkevich D.D. Production factors governing mobility of macrophages in early mixed lymphocyte culture. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1981; 92(4): 466. (in Russian)
  34. Mosier D.E. Cell interactions in the primary immune response in vitro: a requirement for specific cell clusters. *J. Exp. Med.* 1969; 129: 351—62.
  35. Danilova T.A. Fc-receptors on the endothelial cells of the heart valves. Comparison of IgG Fc receptor binding activity of the Fc-receptors and streptococci group A. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2003; (2): 46—51. (in Russian)
  36. Kartashev V.V. *Intradermal tests with the streptococcus and staphylococcus allergen in primary and recurrent erysipelas.* In: Moskalenko E.P., Polyak A.I., eds. *Topical Issues of Immunology and Immunopathology [Aktual'nye voprosy immunologii i immunopatologii].* Rostov-na-Donu; 1976: 30—1. (in Russian)
  37. Cherkasov V.L. *Erysipelas [Rozha].* Leningrad: Meditsina; 1986. (in Russian)
  38. Cherkasov V.L. Erysipelas. In: Pokrovskiy V.I., ed. *Internal Medicine Guide. Infectious diseases [Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam. Infektsionnye bolezni].* Moscow; 1996: 135—50. (in Russian)
  39. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. *Lectures on Infectious Diseases. Volume 1 [Lektsii po infektsionnym boleznyam. Tom 1].* Moscow; 1999: 228—42. (in Russian)
  40. Ambalov Yu.M., Pshenichnaya N.Yu. *Value of violations of the functional activity of macrophages and neutrophils in the pathogenesis of erysipelas.* In: *Actual Problems of Infectious Pathology [Aktual'nye problemy infektsionnoj patologii].* St.Petersburg; 1993; ChZ: 13. (in Russian)
  41. Petrov R.V. *Immunology [Immunologiya].* Moscow: Meditsina; 1982. (in Russian)
  42. *Immunology of bacterial infections: a guide for physicians,* eds. V.I. Pokrovskiy, D.A. Adambekov, V.I. Litvinov: Moscow, Bishkek; 1994. 38—86. (in Russian)
  43. Lyampert I.M., Smirnova M.N., Semina I.A. Delayed-type hypersensitivity in experimental animals, sensitized allergen streptococcal. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 1965; (12): 101—7. (in Russian)
  44. Fradkin V.A. *Diagnosis of Allergy Blood Neutrophil Responses [Diagnostika allergii reaktivnymi neytrofilov krovi].* Moscow; 1985. (in Russian)
  45. Frolov V.M., Peresadin N.A., Baskakov I.N. Meaning of autoimmune reactions in patients with erysipelas. *Vrachebnoe delo.* 1988; (9): 107—10. (in Russian)
  46. Jäger L. *Klinische Immunologie und Allergologie. Teil I.* Jena: VEB Gustav Fischer Verlag; 1983. (in German)
  47. Dale J.B., Simpson W.A., Ofek I., Beachey E.H. Blastogenic responses of human lymphocytes to structurally defined polypeptide fragments of streptococcal M protein. *J. Immunol.* 1981; 126(4): 1499—505.
  48. Bazanova E.A., Gnezditkaya E.V., Nesterenko V.G., Popova L.K., Sanina V.Yu., Ignatenko I.N. Effect of group A *Streptococcus* polysaccharide on T-cell proliferation induced by PHA. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 1996; (2): 71—3. (in Russian)
  49. Suslov A.P., Golovin V.P., Skvortsov V.T., Korontsvit T.A. Cell migration screening test of microcultures in vitro. *Immunologiya.* 1989; 10(2): 73—6. (in Russian)
  50. Cherkasov V.L., Belaya O.F., Zhumabekova A.B., Belaya Yu.A. Pathogenetic and clinico-diagnostic importance of the leukocyte migration activity changes in patients with shigellosis and salmonellosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 1996; (4): 34—7. (in Russian)
  51. Dobozy A., Chneider I., Hunyadi J., Simon N. Leukocyte migration test in recurrent erysipelas. *Acta Derm. Venereol.* 1973; 53(1): 35—8.
  52. Friedman H., Widen R., Lee I., Klein N. Cellular immunity to *Legionella pneumophila* in guinea pigs assessed by direct and indirect migration inhibition reactions in vitro. *Infect. Immun.* 1983; 41(3): 1132—7.
  53. Yudina Yu.V., Belaya O.F., Pak S.G. T-cell reactivity to specific antigens of group A streptococcus in patients with primary erysipelas. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2007; (11): 41—4. (in Russian)
  54. Yudina Yu.V., Belaya O.F., Pak S.G., Erovinchenkov A.A. T-cell reactivity to specific antigens of group A streptococcus in patients with recurrent erysipelas. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2008; (4): 14—8. (in Russian)
  55. Yudina Yu.V., Belaya O.F. Prognostic significance of migration activity indicators of leukocytes in patients with erysipelas. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2008; (5): 47—50. (in Russian)