

© І. Ф. Ільїнська, О. М. Зубрійчук

УДК 616.24-002.5:591.81:577.7:575.191

І. Ф. Ільїнська, О. М. Зубрійчук

## АПОПТОЗ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ У ТВАРИН З РІЗНОЮ ГЕНЕТИЧНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Ду «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського  
Національної академії медичних наук України» (м. Київ)

Дана робота є фрагментом НДР «Визначити фактори ризику рецидивів туберкульозу легень та розробити оптимальні методи їх діагностики», № держ. реєстрації 0110U001212.

**Вступ.** Туберкульоз (ТБ) залишається загрозою біологічної безпеки населення у багатьох країнах світу, в т.ч. і в нашій державі [10, 11]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) третина людства інфікована мікобактеріями туберкульозу (МБТ), але з них захворювання виникає лише у кожного десятого, причому за однакових умов лікування воно може мати різні перебіг та наслідки. Це обумовлюється багатьма екзогенними та ендогенними факторами, в тому числі генетичними [2, 7, 8, 12, 13].

Протягом двох останніх десятиріч науковцям вдалося довести, що генетичний контроль імунної відповіді на МБТ у макроорганізмі здійснюється багатьма генами, що обумовлює розбіжності морфологічних та імунологічних змін при ТБ [2, 7, 8, 12, 13]. В експериментах на лінійних тваринах з різною генетичною чутливістю до цієї інфекції було продемонстровано, що при зараженні вірулентними штамми МБТ мишей чутливих ліній відбувається швидке розмноження збудника в органах з утворенням великої кількості вогнищ гранульоматозного запалення в легенях, селезінці, печінці. В той же час у мишей резистентних ліній після зараження спостерігається тривалий латентний період та повільний розвиток інфекційного процесу, який характеризується персистенцією МБТ при незначних гранульоматозних змінах в органах [2, 8]. З огляду на те, що в механізмах персистенції даного патогена провідна роль належить процесам програмованої смерті фагоцитуючих клітин, в першу чергу макрофагів (Мф) [1, 4], з'ясування її відмінностей у тварин з різною генетичною чутливістю до ТБ є актуальним.

Тому **метою даного дослідження** було вивчення особливостей апоптозу Мф у здорових та інфікованих вірулентними МБТ мишей з підвищеною генетичною чутливістю та резистентністю до туберкульозу. Для цього передбачалося вирішити наступні задачі:

1. Визначити інтенсивність спонтанного апоптозу перитонеальних Мф та вплив на нього аутоцитотоксичності у здорових та інфікованих мишей з різною генетичною чутливістю до туберкульозу.

2. Визначити показники поглинання перитонеальними Мф нативних та опсонізованих мікобактерій у здорових та інфікованих мишей з різною генетичною чутливістю до туберкульозу.

3. Визначити інтенсивність апоптозу перитонеальних макрофагів, індукованого нативними та опсонізованими мікобактеріями у здорових та інфікованих мишей з різною генетичною чутливістю до туберкульозу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослід за кошти державного бюджету у межах виконання НДР 0110U001212 було проведено на 44 лінійних тваринах з різною генетичною чутливістю до туберкульозу – 20 мишах лінії BALB/c (чутливі) та 24 мишах лінії CBA (резистентні): з них 22 тварини (10 мишей BALB/c та 12 мишей CBA) були інфіковані вірулентними МБТ, а з решти інтактних тварин було сформовано 2 контрольні групи.

Мишей було отримано з віварію ДУ «Національний інститут раку», їх утримували в стандартних умовах на стандартному раціоні харчування і брали в дослід після 2-тижневого карантину при відсутності жодних ознак захворювання. Усі маніпуляції з ними проводилися відповідно до Закону України № 3447-IV і Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для наукових та інших цілей.

Моделювання експериментального ТБ здійснювалося шляхом внутрішньочеревного введення двотижневої культури МБТ типу Humanus штам H37Rv – по 0,2 мг у 0,5 мл фізіологічного розчину. Музейний штам H37Rv було отримано з лабораторії мікробіології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та попередньо проведено через мурчаків для відновлення вірулентних властивостей збудника.

На 30 день мишей присипляли ефірним наркозом, проводили декапітацію, кров збирали у сухі стерильні пробірки з активатором її згортання для подальшого виділення сироватки. Перитонеальний ексудат отримували за стандартною технікою, у камері Горяєва на світловому мікроскопі підраховували вміст у ньому макрофагів (Мф) і доводили його до робочої концентрації 106 клітин/мл поживним середовищем Ігла.

Оцінку спонтанного апоптозу Мф оцінювали у моношарі адгерентних клітин у лунках предметних скелець з обмежувальними кільцями (що дозволяє проводити їх центрифугування) [1, 3]: в лунки вносили по 50 мкл суспензії Мф, скельця 45 хвилин витримували у вологій камері при 37°C, двічі відмивали поживним середовищем Ігла, додавали по 100 мкл повного поживного середовища RPMI (з HEPES і L-глутаміном, 10% ембріональною телячою сироваткою та антибіотиками) та інкубували 2 години

при 37°C у вологій камері. По закінченні інкубації і перемішування проб, скельця центрифугували 5 хв. при 1000 об/хв., надосад видаляли, препарати висушували, фіксували метанолом, фарбували за Романовського-Гімза та піддавали мікроскопії, під час якої підраховували відсоток апоптичних Мф.

Для оцінки впливу аутоосироватки на апоптоз Мф [1] інкубацію їх моношару здійснювали у повному поживному середовищі, яке містило 20% свіжої аутоосироватки, і по її завершенні препарати теж піддавали центрифугуванню, видаляли надосад, висушували, фіксували та фарбували, як наведено вище. Під світловим мікроскопом підраховували відсоток апоптичних Мф та порівнювали отриманий результат з показником інтенсивності спонтанного апоптозу, розраховуючи показник стимуляції чи інгібіції (Пс/і) за формулою:

$$Pc/i = \frac{A_{ac} - A_{sp}}{A_{sp}} \times 100\% ; \text{де}$$

$A_{ac}$  – інтенсивність апоптозу клітин після їх інкубації з аутоосироваткою;

$A_{sp}$  – інтенсивність спонтанного апоптозу.

Визначення інтенсивності апоптозу, індукованого нативними МБТ, здійснювали так [4, 9]: отримували моношар Мф в лунках 2-х предметних скелець (з них одна – з обмежувальним кільцем). Суспензії нативних та опсонізованих БЦЖ готували в день проведення дослідження [5]: з сухої інактивованої сухої культури: спочатку отримували проміжну суспензію БЦЖ (1000 мкг/мл) на поживному середовищі, потім проводили опсонізацію шляхом 30-хвилинної інкубації цієї суспензії зі свіжою та декомплементованою аутоосироваткою у співвідношенні 1:1 при 37°C, після чого доводили вміст нативних БЦЖ та БЦЖ, опсонізованих свіжою та декомплементованою аутоосироваткою до робочої концентрації 100 мкг/мл. Тест-об'єкти вносили по 50 мкл у лунки з моношаром клітин та проводили інкубацію проб у вологій камері 60 хв. при 37°C. По її завершенні препарати двічі промивали поживним середовищем, після чого одне зі скелець висушували, а у лунки іншого (з обмежувальними кільцями) додавали по 100 мкл повного поживного середовища (RPMI з HEPES та L-глутаміном, 10% ембріональною телячою сироваткою та антибіотиками) і продовжували інкубацію у вологій камері при 37°C ще 60 хв.

По завершенні повторної інкубації отримували цитоспинові препарати, як описано вище. Їх фарбування здійснювали після фіксації метанолом та висушування у 2 етапи: спочатку протягом 4 хвилин карболовим фуksiном Циля, розведеним у 10 разів, фарбували бактерії, потім, після промивання скелець в етанолі та висушування, протягом 2 хв. 1% спиртовим розчином діамантового зеленого дофарбовували клітини. Мікроскопію здійснювали під масляною імерсією на світловому мікроскопі: в першому препараті підраховували відсоток макрофагів, які містили внутрішньоклітинне МБТ (показник

інтенсивності поглинання бактерій), у другому препараті підраховували відсоток Мф з морфологічними ознаками апоптозу та розраховували показник індукованого мікобактеріями апоптозу Мф (ПІБА) за формулою:

$$P_{IBA} = 100 * P_A / I_B (\%) ; \text{де}$$

$P_{IBA}$  – показник індукованого бактеріями апоптозу;

$P_A$  – процент апоптичних фагоцитів;

$I_B$  – показник інтенсивності поглинання бактерій.

Зберігання даних та їх статистичну обробку здійснювали на ПК Intel® Celer з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входили до пакету Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297: після підтвердження нормальності розподілу показників використовувалися параметричні методи варіаційної статистики з визначенням середніх значень імунологічних параметрів та їх похибок, достовірність різниці між ними підтверджувалася за критеріями Ст'юдента (за мінімальний поріг достовірності було обрано значення  $p < 0,05$ ) [6].

### Результати досліджень та їх обговорення.

При аналізі отриманих даних не було виявлено міжлінійних відмінностей показників спонтанного апоптозу перитонеальних Мф як у інтактних тварин, так і при експериментальному ТБ (табл.).

Показники інтенсивності програмованої смерті Мф у присутності аутоосироватки інтактних тварин обох ліній теж виявилися практично однаковими, але проапоптичний вплив сироваткових факторів у резистентних до ТБ мишей СВА був вдвічі потужнішим, ніж у мишей BALB/c (табл.). У інфікованих мишей обох ліній інтенсивність апоптозу Мф у присутності аутоосироватки зростала (на 62% та 71%, відповідно), більш виразно в групі резистентних тварин: проапоптична дія гуморальних факторів виявилася у 1,4 рази сильнішою (табл.).

Поглинання нативних мікобактерій у інтактних мишей BALB/c та СВА складало  $17,9 \pm 0,7\%$  та  $15,8 \pm 1,5\%$ , відповідно ( $p > 0,05$ ) і при їх інфікуванні достовірно посилювалося (відповідно на 23,5% та 50,6%;  $p < 0,05$ ) й сягало практично однакового рівня (табл.).

Поглинання мікобактерій, опсонізованих свіжою аутоосироваткою, у групі інтактних резистентних до ТБ тварин СВА було вищим у 1,6 ризи, ніж у групі мишей з підвищеною генетичною чутливістю до ТБ (BALB/c), що обумовлювалося значно більшими показниками інтенсивності поглинання Мф мікобактерій, опсонізованих комплементом (табл.).

При інфікуванні мишей BALB/c спостерігалось посилення поглинання мікобактерій, опсонізованих свіжою аутоосироваткою, переважно за рахунок стимуляції комплементзалежного фагоцитозу, тоді як у резистентних мишей СВА такого підвищення виявлено не було. Проте, у тварин цієї групи мало місце зростання інтенсивності поглинання мікобактерій,

## КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

опсонізованих антитілами, чого у інфікованих мишей BALB/c зафіксовано не було. Звертає на себе увагу протилежна спрямованість змін поглинання перитонеальними Мф опсонізованих комплементом мікобактерій при експериментальному ТБ у мишей цих двох груп: посилення у 2,5 рази цієї функції у чутливих тварин і таке ж зниження – у резистентних (табл.).

У мишей BALB/c та СВА були виявлені суттєві розбіжності інтенсивності програмованої смерті перитонеальних Мф у присутності нативних та

опсонізованих БЦЖ: і в групі інтактних, і в групі інфікованих резистентних мишей СВА усі показники виявилися значно вищими, ніж у групах мишей BALB/c (табл.). Звертає на себе особливу увагу те, що при експериментальному ТБ у мишей СВА мало місце посилення індукції апоптозу Мф БЦЖ, опсонізованими як антитілами, так і комплементом (в порівнянні з інтактними тваринами), а в групі інфікованих мишей BALB/c показник індукції апоптозу Мф мікобактеріями, опсонізованими антитілами залишався

Таблиця

### Спонтанний апоптоз макрофагів та вплив на нього аутосерватки у мишей з різною генетичною чутливістю до туберкульозу (M±m)

Показники	Миші лінії Balb/c		Миші лінії СВА	
	Інтактні (n = 10)	інфіковані МБТ H37Rv (n = 10)	Інтактні (n = 12)	інфіковані МБТ H37Rv (n = 12)
Апоптоз спонтанний (%)	20,8±0,3	21,9±0,7	19,8±1,6	22,9±2,2
Апоптоз з аутосерваткою (%)	24,0±0,6	38,9±0,6*	25,9±1,5	44,3±3,8**
ІД аутосерватки (%)	15,7±2,6	78,7±5,8*	36,4±11,2#	108,4±9,3**
Фагоцитоз МБТ:				
– нативних	17,9±0,7	22,1±0,9*	15,8±1,5	23,8±1,4*
– опсонізованих	22,8±0,4	29,3±1,7*	35,8±2,3#	31,4±2,2
– в т.ч. антитілами	19,6±0,4	20,8±0,8	15,6±1,0#	22,7±2,0*
– в т.ч. комплементом	3,1±0,4	8,5±2,0*	20,2±1,0#	8,8±1,2*
Апоптоз макрофагів у присутності БЦЖ:				
– нативних	18,9±0,6	20,8±0,3*	29,7±1,4#	41,5±2,1**
– опсонізованих	21,6±0,3	23,6±0,3*	46,3±1,8#	78,8±1,9**
– в т.ч. антитілами	17,6±0,6	19,6±0,4*	35,5±1,6#	68,1±2,3**
– в т.ч. комплементом	3,1±0,4	4,0±0,4	10,8±1,2#	10,8±2,0*
Показник індукції апоптозу макрофагів БЦЖ:				
– нативними	107,0±6,7	94,9±4,8	204,0±20,2#	182,7±16,2*
– опсонізованими	95,3±2,6	82,0±3,8*	133,2±7,8#	262,2±17,7**
– в т.ч. антитілами	89,9±2,8	95,6±4,9	238,2±18,4#	323,4±29,8**
– в т.ч. комплементом	153,2±23,0	58,1±8,4*	61,5±8,5#	162,3±29,9**

**Примітка:** \* – різницю показника в порівнянні з показником інтактних тварин статистично підтверджено (p < 0,05); # – різницю показника інтактних мишей СВА в порівнянні з показником інтактних мишей Balb/c статистично підтверджено (p < 0,05); □ – різницю показника інфікованих мишей СВА в порівнянні з показником інфікованих мишей Balb/c статистично підтверджено (p < 0,05).

на рівні інтактних тварин, в той час як показник індукції апоптозу Мф мікобактеріями, опсонізованими комплементом, зменшувався у 2,6 рази (табл.).

**Висновки.** Таким чином у генетично резистентних до ТБ тварин виявлено посилення проапоптичної дії сироваткових факторів та апоптозу перитонеальних Мф, індукованого нативними мікобактеріями

та мікобактеріями, опсонізованими антитілами та комплементом (рис. 1, 2), що з одного боку, при інфікуванні забезпечує утримання збудника в апоптичних тільцях і певною мірою стримує його активне інтра- та екстрацелюлярне розмноження, а з іншого – забезпечує тривалу персистенцію мікобактерій туберкульозу.

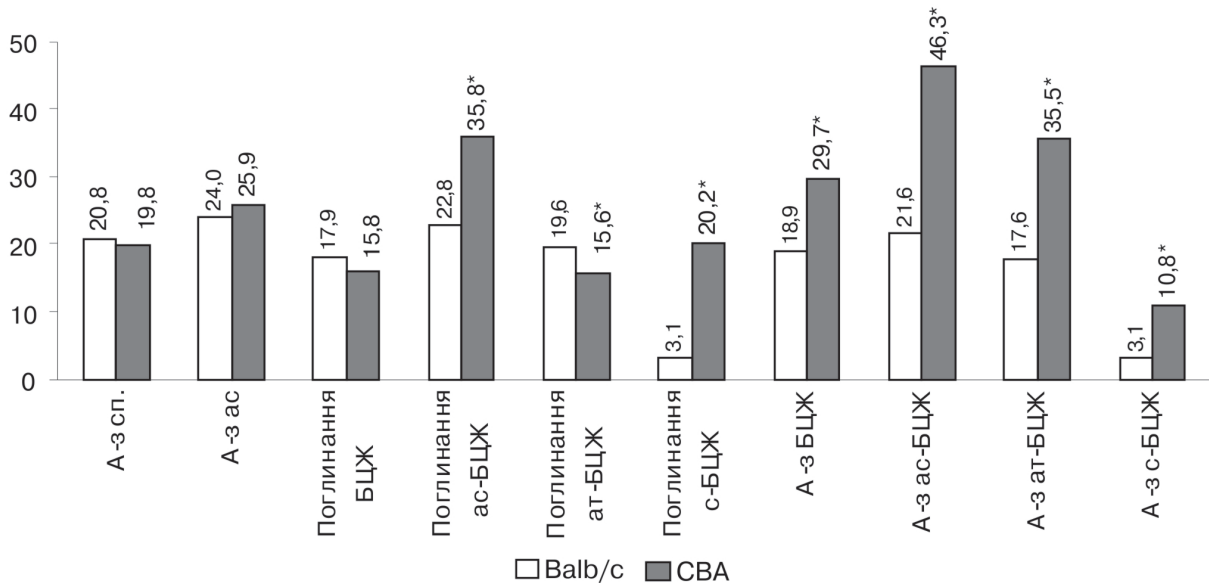


Рис. 1. Інтенсивність поглинання перитонеальними макрофагами нативних та опсонізованих МБТ та апоптозу цих клітин у інтактних лінійних мишей з різною генетичною чутливістю до туберкульозу, де: А-з-сп – спонтанний апоптоз, А-з ас – апоптоз з аутосіроваткою, ас-БЦЖ – опсонізовані аутосіроваткою, ас-БЦЖ – опсонізовані антитілами, с-БЦЖ – опсонізовані комплементом, Balb/c – миші чутливі туберкульозу, CBA – миші резистентні до ТБ, \* - міжлінійну різницю показника підтверджено статистично ( $p < 0,05$ ).

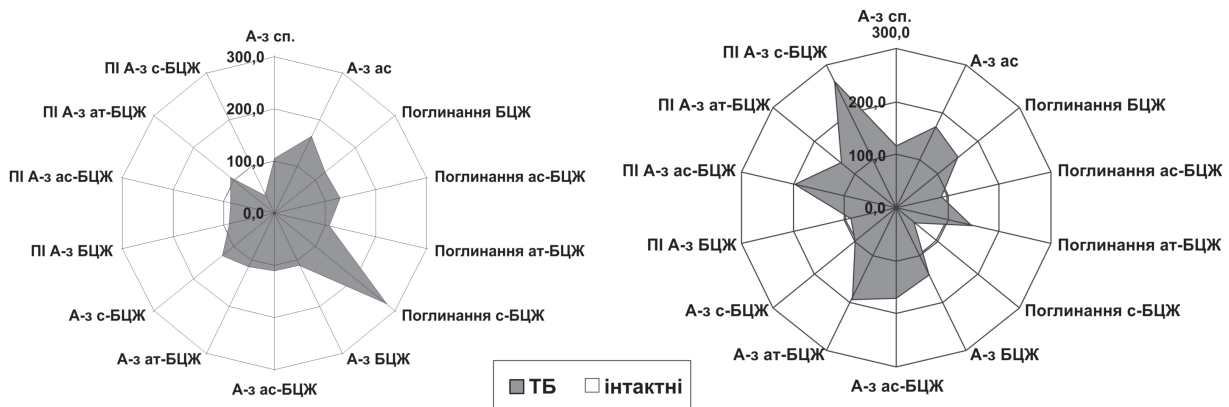


Рис. 2. Інтенсивність поглинання нативних та опсонізованих МБТ перитонеальними макрофагами та апоптозу цих клітин у інфікованих вірулентними мікобактеріями туберкульозу лінійних мишей з різною генетичною чутливістю до цього патогену, де: А-з-сп – спонтанний апоптоз, А-з ас – апоптоз з аутосіроваткою, ас-БЦЖ – опсонізовані аутосіроваткою, ас-БЦЖ – опсонізовані антитілами, с-БЦЖ – опсонізовані комплементом, Balb/c – миші чутливі туберкульозу, CBA – миші резистентні до ТБ.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження впливу інших ендогенних та екзогенних факторів на апоптоз фагоцитуючих клітин при туберкульозі (вірулентності, життєздатності та дози мікобактерій, інтоксикації, гіпертермії,

функціонального стану клітин імунного захисту) сприятиме з'ясуванню місця даного феномену в патогенезі цієї інфекції у людини, зокрема механізмів котрі відповідають за виникнення латентних і клінічних форм захворювання, а також його рецидивів.

### Список літератури

1. Апоптоз нейтрофілоцитів та його роль в патогенезі запальних процесів в легенях туберкульозного та неспецифічного генезу [Текст] / І.Ф. Ільїнська [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2007. – № 2. – С. 32–38.
2. Генетический контроль восприимчивости к туберкулезу и его иммунологические аспекты [Текст] / А.С. Апт, Т.В. Радаева, Б.В. Никоненко, И.В. Лядова // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 466.
3. Ільїнська І.Ф. Універсальні мікрокамери на предметних скельцях для інкубації клітин [Текст] / І.Ф. Ільїнська // Лаб. діагностика. – 2008. – № 1 (43). – С. 39–41
4. Ільїнська І.Ф. Інфікованість мікобактеріями туберкульозу та індукований ними апоптоз фагоцитуючих клітин при туберкульозі [Текст] / І.Ф. Ільїнська, О.М. Зубрійчук // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 1. – С. 33–36.
5. Інтенсивність поглинання нативних та опсонізованих мікобактерій фагоцитуючими клітинами in vitro у хворих на туберкульоз та хронічні неспецифічні захворювання легень [Текст] / І.Ф. Ільїнська, О.М. Рекалова, Л.В.Ареф'єва, Ю.О. Матвієнко // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 4. – С. 42–47.
6. Лапач С.Н. [Текст] Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – Киев: "Морион", 2000. – 320 с.

7. Морфофункциональные особенности легочных макрофагов у мышей оппозитных линий СВА и С57Bl/6g [Текст] / О.В. Потапова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 10. – С. 34–39.
8. Орлова М. О. Полигенный контроль иммунологических реакций, определяющих чувствительность мышей к туберкулезу [Текст]: дис ... канд. биол. наук : 14.00.36 / Орлова Марианна Олеговна. – Москва, 2004. – 134 с.
9. Пат. 22735 Україна, МПК G01N 33/53 (2006), G01N 33/554(2006). Спосіб визначення індукованого мікобактеріями туберкульозу апоптозу фагоцитів in vitro / Ільїнська І.Ф., Матвієнко Ю.О., Гриценко О. В.; заявник та патентовласник Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. – № у 2006 13456; заявл. 19.12.2006; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5.
10. Смертність від туберкульозу в Україні, її динаміка, причини та чинники зростання [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Сучас. інфекції. – 2010. – № 3. – С. 29–34.
11. Феценко Ю. І. Контроль за туберкульозом в Україні на сучасному етапі [Текст] / Ю. І. Феценко, С. О. Черенько // Туберкульоз, легеневи хвороби, ВІЛ-інфекції – 2010. – №3 (3). – ст. 5–13.
12. Remus N. Human genetics of common mycobacterial infections [Текст] / N. Remus, A. Alcais, L. Abel // Immunol. Res. - 2003. - Vol. 28, № 2. - P. 109-129.
13. Schurr E. Genetic control of host susceptibility to tuberculosis. [Текст] / E. Schurr, I. Kramnik // Handbook of Tuberculosis. Immunology and Cell Biology / Eds S.H.E. Kaufmann, W.J. Britton. W.J. Weinheim: WILEY-VCH Verlag, 295–336 // Handbook of Tuberculosis. Immunology and Cell Biology. – Verlag: WILEY-VCH, 2008. – P. 295–336.

УДК 616.24-002.5:591.81:577.7:575.191

### АПОПТОЗ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ У ТВАРИН З РІЗНОЮ ГЕНЕТИЧНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Ільїнська І. Ф., Зубрійчук О. М.

**Резюме.** Проведено вивчення особливостей апоптозу перитонеальних макрофагів у здорових та інфікованих мишей з різною генетичною чутливістю до туберкульозу. Для цього у мишей двох ліній – BALB/c (чутливих) та СВА (резистентних) визначали інтенсивність спонтанного апоптозу перитонеальних макрофагів, вплив на нього аутосеруматки, поглинання макрофагами нативних та опсонізованих мікобактерій та інтенсивність апоптозу цих клітин, індукованого нативними й опсонізованими мікобактеріями. У резистентних до тварин (СВА) виявлено посилення проапоптичної дії сироваткових факторів та апоптозу перитонеальних макрофагів, індукованого нативними мікобактеріями та мікобактеріями, опсонізованими антитілами та комплементом. Саме ці механізми відповідають за утримання збудника в апоптичних тільцях, стримують його активне інтра- та екстрацелюлярне розмноження і забезпечують тривалу персистенцію.

**Ключові слова:** апоптоз, макрофаги перитонеальні, туберкульоз, генетична чутливість, персистенція мікобактерій.

УДК 616.24-002.5:591.81:577.7:575.191

### АПОПТОЗ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ У ЖИВОТНИХ С РІЗНОЮ ГЕНЕТИЧНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Ільїнська І. Ф., Зубрійчук О. М.

**Резюме.** Проведено вивчення особливостей апоптозу перитонеальних макрофагів у здорових та інфікованих мишей з різною генетичною чутливістю до туберкульозу. Для цього у мишей двох ліній – BALB/c (чутливих) та СВА (резистентних) визначали інтенсивність спонтанного апоптозу перитонеальних макрофагів, вплив на нього аутосеруматки, поглинання макрофагами нативних та опсонізованих мікобактерій та інтенсивність апоптозу цих клітин, індукованого нативними й опсонізованими мікобактеріями. У резистентних до тварин (СВА) виявлено посилення проапоптичної дії сироваткових факторів та апоптозу перитонеальних макрофагів, індукованого нативними мікобактеріями та мікобактеріями, опсонізованими антитілами та комплементом. Саме ці механізми відповідають за утримання збудника в апоптичних тільцях, стримують його активне інтра- та екстрацелюлярне розмноження і забезпечують тривалу персистенцію.

**Ключевые слова:** апоптоз, макрофаги перитонеальные, туберкулез, генетическая чувствительность, персистенция микобактерий.

UDC 616.24-002.5:591.81:577.7:575.191

### Apoptosis Of Peritoneal Macrophages In Animals With Different Genetic Sensitivity To Tuberculosis Ilyinskaya I.F., Zubriyчук O.M.

**Summary.** The features of apoptosis of peritoneal macrophages from healthy and infected mice with different genetic susceptibility to tuberculosis were studied. For this aim spontaneous apoptosis of peritoneal macrophages, the influence on it of autologic serum, phagocytosis of native and opsonized mycobacterium and the intensity of macrophage apoptosis induced by native and opsonized mycobacterium were determined in mice of two lines Balb/c (susceptible) and CBA (resistant). In resistant animals (CBA) the revealed strengthening of proapoptotic serum factors influence and intensification of apoptosis of peritoneal macrophages, induced by native mycobacterium and antibodies and complement opsonized mycobacterium, were detected. There are these mechanisms that are responsible for retention of pathogen in apoptic cells, inhibit its active intra- and extra-cellular reproduction and resulting in long-term persistence.

**Key words:** apoptosis, peritoneal macrophages, tuberculosis, genetic susceptibility, persistence of mycobacteria.

Стаття надійшла 7.02.2012 р.