Особенности секреции про- и противовоспалительных цитокинов *in vitro* у туберкулиноотрицательных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких

ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 634050, Томск, Московский тракт, 2

E.G.Churina, O.I.Urazova, V.V.Novitsky, O.V.Voronkova, I.O.Naslednikova, E.L.Nikulina

Production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines *in vitro* in patients with various clinical variants of pulmonary tuberculosis and negative tuberculin reaction

Summary

In this article, production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines was investigated *in vitro* in tuberculin negative patients with infiltrative, disseminated or fibrocavernous pulmonary tuberculosis. Along with basal hypersecretion of IFN- γ , patterns of change in basal and BCG-induced production of IL-2, IL-4, IL-10 and TGF- β related to Th1-dependent and Th2-dependent immune responses have been described in several clinical variants of tuberculosis. Negative tuberculin skin reaction due to Th1-lymphocytes hypoergy was also caused by multidirectional changes in IL-4 and IL-10 production in infiltrative and disseminated pulmonary tuberculosis and by TGF- β hypersecretion in patients with disseminated and fibrocavernous pulmonary tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, cytokines production, immune response.

Резюме

В работе исследована продукция про- и противовоспалительных цитокинов *in vitro* у туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративным, диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ТЛ). Наряду с базальной гиперсекрецией IFN- γ описаны варианты изменений базальной и BCG-индуцированной секреции IL-2, IL-4, IL-10 и TGF- β при отдельных клинических формах туберкулезной инфекции, характеризующие активность Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа. При этом показано, что отрицательная кожная реакция на введение туберкулина в связи с гипореагией Th1-лимфоцитов обуславливается также разнонаправленными изменениями продукции IL-4 и IL-10 при инфильтративном и диссеминированном ТЛ и гиперсекрецией TGF- β у больных диссеминированным и фиброзно-кавернозным ТЛ.

Ключевые слова: туберкулез легких, продукция цитокинов, иммунный ответ.

Туберкулез сегодня является одной из самых серьезных медико-социальных проблем. Среди инфекционных заболеваний туберкулез легких (ТЛ) прочно удерживает одно из ведущих мест по заболеваемости и смертности. Важную роль в повышении заболеваемости туберкулезом играют иммунодефицитные состояния, в т. ч. инфекционной этиологии (при вирусных инфекциях, таких как корь, герпетическая и ВИЧ-инфекция), которые способствуют формированию иммуносупрессии [1–3]. Туберкулезная инфекция протекает достаточно длительное время и также постепенно приводит к истощению пула клеток – участников иммунного ответа [4, 5].

Исследование цитокинового профиля имеет большое значение для оценки состояния иммунной системы при заболеваниях различного генеза, в т. ч. при туберкулезе. Важнейшими провоспалительными цитокинами являются интерферон- γ (IFN- γ) и интерлейкин-2 (IL-2), которые продуцируются Т-хелперами 1-го типа (Th1), Т-регуляторными клетками (Treg), естественными киллерами (NK) и активируют пролиферацию, дифференцировку и функции

Т-лимфоцитов, бактерицидные свойства макрофагов. Противоположную роль играют цитокины, обладающие иммуносупрессивными функциями, – IL-4, IL-10, трансформирующий фактор роста (TGF- β). Именно им отводится важная роль в реализации механизмов супрессии иммунного ответа при ТЛ. IL-10 и TGF- β способны дезактивировать макрофаги против *Mycobacterium tuberculosis*, снижать чувствительность Т-лимфоцитов к IL-2, а также угнетать продукцию IFN- γ и фактора некроза опухолей (TNF- α) макрофагами. IL-10 и TGF- β обладают более выраженным супрессорным эффектом по сравнению с IL-4, эффект которого опосредован активацией Т-хелперов 2-го типа (Th2) [6–8].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня базальной и BCG-стимулированной продукции про- и противовоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови в условиях *in vitro* у больных инфильтративным, диссеминированным и фиброзно-кавернозным ТЛ с отрицательной реакцией на внутрикожное введение туберкулина.

Материал и методы

Были обследованы 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин) со впервые выявленным инфильтративным (8 человек), диссеминированным (8) и фиброзно-кавернозным (7) ТЛ в возрасте от 18 до 55 лет. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров с аналогичными поло-возрастными характеристиками. Всем обследованным проводилась внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ (туберкулиновыми единицами). Результат пробы Манту оценивался через 72 ч путем измерения размера инфильтрата в миллиметрах.

Материалом исследования служили мононуклеары периферической крови, взятой утром натощак из локтевой вены, до начала проведения курса специфической противотуберкулезной терапии. Мононуклеары периферической крови выделяли методом градиентного центрифугирования. Культивирование клеток проводили в полной питательной среде, состоящей из среды RPMI-1 640 (90 %), инактивированной телячьей сыворотки (10 %), L-глутамин (0,3 мг / мл), гентамицина (100 мкг / мл), NEPES (2 ммоль / мл). Количество лимфоцитов в суспензии стандартизировали до $2,5 \times 10^6$ / мл. Определяли базальный и стимулированный вакциной BCG (50 мкг / мл) уровень продукции цитокинов IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10, TGF- β . Содержание цитокинов в культуральных супернатантах оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в соответствии с инструкцией, прилагаемой производителями. Исследование проводили с использованием наборов ООО "Протеиновый контур" (Россия) — для определения IL-2, ЗАО "Вектор-Бест" (Россия) — для определения IL-4, IL-10, и BCM Diagnostics (США) — для определения TGF- β и IFN- γ .

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы *Statistica 6.0*. Для оценки нормальности распределения в выборке применяли критерий Колмогорова—Смирнова. Для каждой выборки, распределение которой отличалось от нормального, вычисляли медиану (*Me*), 1-й и 3-й

квартили ($Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$). Проверку достоверности различий для зависимых выборок осуществляли с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, для независимых выборок — с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. Различие 2 сравниваемых величин считали достоверным при уровне значимости $< 5\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Как показало проведенное нами исследование, у туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративной и диссеминированной формами ТЛ отмечается повышение продукции провоспалительных цитокинов — IL-2 и IFN- γ — относительно соответствующих показателей у здоровых индивидов. У больных с фиброзно-кавернозной формой ТЛ уровень секреции IFN- γ превышает контрольные значения, а уровень образования IL-2 — существенно ниже (практически в 4 раза), чем у здоровых лиц (табл. 1).

При инкубации клеток с вакцинным штаммом BCG отмечался прирост уровня продукции IFN- γ по сравнению с базальной секрецией цитокина как в контрольной группе (в 2 раза), так и у пациентов с ТЛ (в 1,5–4,1 раза). Со стороны IL-2 картина была иной — 3-кратный прирост уровня образования данного цитокина выявлялся лишь у здоровых лиц, в то время как у пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным ТЛ увеличения секреции IL-2 не обнаруживалось, а у пациентов с инфильтративной формой заболевания уровень продукции данного цитокина достоверно (в 5,4 раза) снижался (табл. 1).

Изменение интенсивности продукции противовоспалительных цитокинов, обладающих иммуносупрессивными функциями, носило еще более неоднозначный характер (табл. 2). Так, у больных инфильтративным ТЛ устанавливалось угнетение базальной продукции IL-4 на фоне увеличения секреции IL-10, а у больных диссеминированным ТЛ — наоборот, дефицит базальной секреции IL-10 — при одновременном повышении образования IL-4. Уровень секреции данных цитокинов у больных

Таблица 1
Базальный и BCG-стимулированный уровень секреции IL-2 и IFN- γ (пг / мл) у туберкулиноотрицательных больных с различными клиническими формами ТЛ, *Me* ($Q_{25\%}$: $Q_{75\%}$)

Концентрация цитокина, пг / мл		Группы обследованных			
		Здоровые доноры	Больные инфильтративным ТЛ	Больные диссеминированным ТЛ	Больные фиброзно-кавернозным ТЛ
IL-2	Спонтанная (базальная)	22,65 (9,32 : 120,16)	29,47 (23,56 : 55,31); $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$	27,54 (9,95 : 53,80); $p_1 < 0,05$	5,57 (4,45 : 6,76); $p_1 < 0,005$, $p_3 < 0,005$, $p_4 < 0,001$
	При инкубации клеток с BCG	69,34 (14,51 : 165,87); $p_2 < 0,05$	5,46 (4,43 : 30,33); $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,005$	28,72 (15,69 : 42,34); $p_1 < 0,005$, $p_3 < 0,005$	7,73 (1,73 : 13,71); $p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,005$, $p_4 < 0,001$
IFN- γ	Спонтанная (базальная)	31,92 (16,35 : 40,66)	141,48 (123,97 : 159,73); $p_1 < 0,001$	139,24 (119,08 : 142,02); $p_1 < 0,001$	46,65 (42,16 : 52,71); $p_1 < 0,05$, $p_3 < 0,001$, $p_4 < 0,005$
	При инкубации клеток с BCG	60,09 (50,94 : 85,25); $p_2 < 0,05$, $p_2 < 0,05$	206,46 (189,47 : 252,57); $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,005$	573,55 (341,08 : 610,01); $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,005$	104,94 (89,68 : 115,13); $p_1 < 0,005$, $p_2 < 0,005$, $p_3 < 0,05$, $p_4 < 0,005$

Примечание: p_1 — достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у здоровых доноров; p_2 — достоверность различий показателей по сравнению с базальным уровнем секреции цитокина; p_3 — достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у больных инфильтративным ТЛ; p_4 — достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у больных диссеминированным ТЛ.

Таблица 2
Базальный и BCG-стимулированный уровень секреции IL-4, IL-10 и TGF- β (пг / мл)
у туберкулиноотрицательных больных с различными клиническими формами ТЛ, Me (Q_{25%} : Q_{75%})

Концентрация цитокина, пг / мл		Группы обследованных			
		Здоровые доноры	Больные инфильтративным ТЛ	Больные диссеминированным ТЛ	Больные фиброзно-кавернозным ТЛ
IL-4	Спонтанная (базальная)	39,99 (21,143 : 55,096)	26,02 (16,15 : 48,33); $p_1 < 0,05$	57,94 (36,49 : 70,51); $p_1 < 0,05, p_3 < 0,05$	31,85 (18,02 : 109,17)
	При инкубации клеток с BCG	43,68 (26,05 : 68,64)	10,72 (9,29 : 46,03); $p_1 < 0,005, p_2 < 0,05$	59,16 (43,27 : 209,01); $p_1 < 0,05, p_3 < 0,005$	40,09 (32,74 : 72,52); $p_3 < 0,05$
IL-10	Спонтанная (базальная)	25,85 (22,12 : 33,78)	48,29 (33,02 : 54,56); $p_1 < 0,05$	16,48 (6,73 : 19,37); $p_1 < 0,005, p_3 < 0,005$	20,89 (11,63 : 39,05); $p_3 < 0,005$
	При инкубации клеток с BCG	156,85 (66,58 : 202,24); $p_2 < 0,05, p_2 < 0,001$	63,93 (54,06 : 78,42); $p_1 < 0,005, p_2 < 0,05$	33,77 (22,24 : 92,03); $p_1 < 0,001, p_2 < 0,005, p_3 < 0,05$	26,64 (10,81 : 42,58); $p_1 < 0,001, p_3 < 0,05, p_4 < 0,05$
TGF- β	Спонтанная (базальная)	934,25 (746,62 : 1 487,26)	907,08 (516,64 : 1 250,17)	1459,94 (750,02 : 2466,27); $p_1 < 0,05, p_3 < 0,05$	1 360,71 (1 097,73 : 2 000,68); $p_1 < 0,05, p_3 < 0,05$
	При инкубации клеток с BCG	997,26 (500,08 : 1 412,62)	833,66 (207,43 : 960,06)	735,09 (623,71 : 807,05); $p_1 < 0,05, p_2 < 0,05$	1 345,47 (721,82 : 1 696,08); $p_3 < 0,05, p_4 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у здоровых доноров; p_2 – достоверность различий показателей по сравнению с базальным уровнем секреции цитокина; p_3 – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у больных инфильтративным ТЛ; p_4 – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у больных диссеминированным ТЛ.

с фиброзно-кавернозным ТЛ сохранялся без видимых изменений.

После инкубации клеток с BCG у здоровых доноров наблюдался 6-кратный прирост уровня секреции IL-10, тогда как у пациентов с ТЛ эффект стимуляции не был столь значительным. Кроме того, у больных инфильтративным ТЛ уровень секреции IL-4 при культивировании мононуклеарных лейкоцитов с BCG, напротив, оказался ниже показателя его базальной продукции в 2,4 раза (табл. 2). Со стороны образования TGF- β *in vitro* различия между группами исследования были иными. Отмечалось существенное увеличение уровня спонтанной продукции TGF- β у пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным ТЛ. При этом у здоровых доноров и больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным ТЛ вакцина BCG не оказывала стимулирующего эффекта в отношении секреции TGF- β , а у больных диссеминированным ТЛ – угнетала ее (табл. 2).

В иммунопатогенезе ТЛ защитную роль играют Th1-лимфоциты, секретирующие IFN- γ , TNF- α и IL-2, тогда как секреция IL-4, IL-10 и TGF- β Th2-лимфоцитами и (избыточная) Treg-клетками, напротив, способствует развитию и хроническому течению заболевания. Согласно Th1/Th2-парадигме, невозможность элиминации *Mycobacterium tuberculosis* из организма может быть связана с неадекватным уровнем реагирования клеточного звена иммунитета, т. е. преимущественной реализацией иммунного ответа по гуморальному типу [9].

Включение в исследование туберкулиноотрицательных пациентов было обусловлено тем, что при туберкулиновой анергии механизм неэффективного иммунного ответа состоит, по-видимому, в нарушении баланса продукции как Th1-, так и Th2-зависимых иммунорегуляторных цитокинов. Следует отметить, что отрицательная реакция Манту у пациентов с ТЛ является прогностически неблагоприятным признаком и способствует развитию бактериемии, диссеминации инфекции, что приводит к формиро-

ванию более тяжелых клинических форм заболевания, как правило, протекающих на фоне выраженного вторичного иммунодефицита и устойчивых к действию противотуберкулезных препаратов [5, 10, 11].

Обнаруженное нами увеличение базальной и BCG-индуцированной продукции IFN- γ у туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративной, диссеминированной и фиброзно-кавернозной формами ТЛ является универсальной защитной реакцией иммунной системы против *Mycobacterium tuberculosis* и может указывать на интерферогенную активность возбудителя [12, 13]. В виду того, что уровень IFN- γ в плазме крови у больных туберкулезом в активную фазу заболевания значительно увеличивается, большинство авторов склонно считать это показателем активности специфического воспаления [8, 14–16]. IFN- γ секретируют Th1- и CD8⁺-Т-лимфоциты, а также $\gamma\delta$ -Т-клетки, NK- и NKT-лимфоциты [2]. Роль цитокина в антимикобактериальном иммунитете обуславливается его активирующим влиянием на фагоцитарную активность макрофагов и цитотоксичность самих CD8⁺-лимфоцитов и NK-клеток [17]. Он играет ведущую роль в формировании гранулемы в ткани легкого посредством индукции экспрессии адгезивных молекул и хемокинов, необходимых для рекрутирования моноцитов / макрофагов в очаг воспаления [12].

Зарегистрированное у туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративной и диссеминированной формами заболевания повышение базальной продукции IL-2 относительно соответствующих показателей у здоровых лиц также является признаком опосредованной инфектогеном активации иммунной системы. Снижение уровня секреции IL-2 у больных фиброзно-кавернозным ТЛ и отсутствие увеличения продукции данного цитокина в ответ на действие BCG характеризует гипоэргию Th1-зависимого ответа, возможно, вследствие функционального истощения клеток или иммуносупрессорного

влияния цитокинов, обладающих противовоспалительной активностью.

Многочисленными экспериментальными исследованиями показано, что недостаточная продукция IL-2 ведет к неспособности организма ограничивать рост и размножение внутриклеточных микобактерий, в связи с этим заболевание протекает тяжело, нередко с осложнениями, и имеет неблагоприятный исход. В то же время повышенный уровень спонтанной и индуцированной продукции IFN- γ и IL-2 предопределяет благоприятный исход туберкулезного процесса [7].

Известно, что высокий уровень образования TGF- β в организме имеет принципиальное значение для перехода острой воспалительной реакции в хроническую форму. По-видимому, этим объясняется высокий уровень образования цитокина *in vitro* в группе больных фиброзно-кавернозным ТЛ. Гиперпродукция TGF- β устанавливалась также при диссеминированной форме заболевания, однако при действии BCG уровень секреции фактора снижался, что является показателем истощения функционального резерва TGF- β -продуцирующих клеток (макрофаги, Treg, γ d-T-лимфоциты). В целом полученные результаты могут свидетельствовать о том, что TGF- β является ключевым цитокином в формировании и реализации механизмов иммуносупрессии у туберкулиноотрицательных пациентов с фиброзно-кавернозным ТЛ, хотя при отрицательной реакции Манту нельзя также исключить заболевание туберкулезом на фоне исходной супрессии иммунного ответа.

Что касается диссеминированной формы ТЛ, то супрессия Th1-зависимого иммунного ответа у данной группы больных (по результатам оценки BCG-индуцированной секреции IL-2), как показывают результаты исследования, может быть обусловлена гиперсекрецией не только TGF- β , но и IL-4. Из данных литературы следует, что диссеминация *Mycobacterium tuberculosis* в ткани легких сопровождается IL-4-опосредованным запуском каскада иммунологических реакций гуморального типа и увеличением антителопродукции, что приводит к неконтролируемому течению иммунопатологического процесса, утяжеляет клиническое течение заболевания и способствует деструктивным изменениям и некрозу легких [2].

Вместе с этим, у больных инфильтративным ТЛ выраженное угнетение BCG-индуцированной секреции IL-2 *in vitro* сочеталось с гипосекрецией IL-4 в условиях высокой базальной продукции IL-10, уровень образования которого при действии на клетки BCG еще более увеличивался. Показано, что IL-10 является универсальной иммунорегуляторной биомолекулой и в зависимости от клеточного окружения может выполнять функцию как супрессора, так и активатора иммунных реакций. Однако большинство исследователей склонно расценивать гиперпродукцию IL-10 как фактор неблагоприятного прогноза инфекционного процесса, учитывая его способность подавлять секреторную активность

Th1-лимфоцитов, продукцию провоспалительных цитокинов и реактивных интермедиатов кислорода и азота моноцитами и макрофагами, дифференцировку моноцитов в тканевые макрофаги и дендритные клетки и антиген-представляющую функцию последних [2, 8].

Таким образом, становится очевидным, что причиной формирования вторичной иммунологической недостаточности при ТЛ может быть индуцированная возбудителем поляризация иммунного ответа в направлении Th2. Вирулентные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* способны прямо или опосредованно, через стимуляцию продукции иммуносупрессорных цитокинов, подавлять функции Th1-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток, усугубляя иммунную недостаточность и детерминируя неблагоприятный прогрессирующий характер течения ТЛ [11, 18]. При этом нельзя четко разграничить значение биологических свойств *Mycobacterium tuberculosis* и иммунной системы макроорганизма в формировании иммунного ответа. Исход туберкулезной инфекции, с одной стороны, определяется вирулентными свойствами возбудителя, с другой — адекватным (в т. ч. генетически детерминированным) противоинфекционным ответом со стороны иммунной системы. Ключевым моментом, определяющим исход данной патологии, является баланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками [1].

Заключение

1. У туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративной и диссеминированной формами заболевания отмечается повышение продукции ведущих провоспалительных цитокинов — IL-2 (базальной) и IFN- γ (базальной и BCG-индуцированной) — относительно соответствующих показателей у здоровых индивидов. У больных фиброзно-кавернозным ТЛ уровень секреции IL-2, напротив, ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствует об угнетении Th1-ответа.
2. Базальная гиперсекреция IL-4 (при диссеминированном ТЛ), IL-10 (при инфильтративном ТЛ) и TGF- β (при фиброзно-кавернозном и диссеминированном ТЛ) характеризуют активацию гуморального иммунного ответа, что может быть причиной деструктивных изменений в легких и тяжелого течения инфекционного процесса, а при фиброзно-кавернозном туберкулезе — иметь принципиальное значение для перехода острой воспалительной реакции в хроническую.
3. В основе туберкулиновой анергии при ТЛ лежит дисбаланс секреции как Th1-зависимых, так и Th2-зависимых цитокинов. Она сопряжена с низкой реактивностью Th1-лимфоцитов (снижением резерва секреции IL-2) в условиях реализации иммуносупрессорного эффекта гиперсекреции IL-10 (в сочетании с гипопродукцией IL-4) при инфильтративной и IL-4, TGF- β (в сочетании с гипопродукцией IL-10) при диссеминированных

формах заболевания. У больных фиброзно-кавернозным ТЛ отрицательная проба Манту связана с гипоэргией Th1-лимфоцитов, которая опосредована TGF- β .

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и образованию в рамках ФЦП "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013" и одобрена этическим комитетом ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию".

Литература

1. Еремеев В.В., Майоров К.Б. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию. Пробл. туб. 2002; 3: 54–57.
2. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии: Пер. с англ. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
3. Maher D., Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. Clin. Chest Med. 2005; 26: 167–169.
4. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелас А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 2007.
5. Ерохин В.В., Земскова З.С. Современные представления о туберкулезном воспалении. Пробл. туб. 2003; 3: 11–21.
6. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм TNF- α и патология. Цитокины и воспаление 2005; 4 (3): 4–9.
7. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Продукция ИФН- γ мононуклеарными клетками крови больных при разных типах течения туберкулезного процесса. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2004; 10: 19–21.
8. Шкарин А.В., Белоусов С.С., Аникина О.А. Уровень цитокинов в плазме крови у больных активным инфильтративным туберкулезом легких. Пробл. туб. 2008; 8: 34–38.
9. Co D.O., Hogan L.H., Kim S.I., Sandor M. Mycobacterial granulomas: keys to a long-lasting host-pathogen relationship. Clin. Immunol. 2004; 113 (2): 130–136.
10. Онищенко Г.Г. Эпидемическая ситуация в Российской Федерации и меры по ее стабилизации. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2003; 11: 4–9.
11. Pedroza-Gonzalez A., Garcia-Romo G.S., Aguilar-Leon D. et al. In situ analysis of lung antigen-presenting cells during murine pulmonary infection with virulent Mycobacterium tuberculosis. Int. J. Exp. Pathol. 2004; 85 (3): 135–145.
12. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Интерферон- γ и IgG-антитела к Mycobacterium tuberculosis в сыворотке крови больных активным туберкулезом легких. Пробл. туб. 2004; 11: 43–45.
13. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Скворцова Л.А. и др. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких. Пробл. туб. 2005; 11: 14–18.
14. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Кунавецова Е.А. и др. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких. Пробл. туб. 2006; 6: 10–13.
15. Pereira C.B., Palaci M., Leite O.H. et al. Interferon- γ -Receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. Microb. Infect. 2004; 6: 25–33.
16. Taramelli D., Malabarba M.G., Sala G. et al. Production of cytokines by alveolar and peritoneal macrophages stimulated by Aspergillus fumigatus conidia or hyphae. J. Med. Vet. Mycol. 1996; 34 (1): 49–56.
17. Новицкий В.В., Сеницина В.А., Воронкова О.В. и др. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких до лечения и на фоне химиотерапии. Пробл. туб. 2005; 6: 39–42.
18. Quesniaux V., Fremont C., Jacobs M. et al. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria. Microb. Infect. 2004; 6 (10): 946–959.

Информация об авторах

Чурина Елена Георгиевна – к. м. н., докторант кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ, тел.: (3822) 526325; 913-806-07-00; факс: (3822) 51-29-90; e-mail: lena1236@yandex.ru
Уразова Ольга Ивановна – д. м. н., проф. кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Новицкий Вячеслав Викторович – акад. РАМН, д. м. н., проф., зав. кафедрой патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Колосова Анна Евгеньевна – аспирант кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Воронкова Ольга Владимировна – д. м. н., проф. кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Наследникова Ирина Олеговна – д. м. н., проф. кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Никулина Евгения Леонидовна – аспирант кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90

Поступила 24.05.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-002.5-092:612.017.01