

# ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ И СЕКРЕТОРНЫЙ ОТВЕТ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ НА КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭТАМБУТОЛА И МИКОБАКТЕРИАЛЬНОГО АНТИГЕНА

Серебрякова В.А.<sup>1</sup>, Васильева О.А.<sup>1</sup>, Уразова О.И.<sup>1</sup>,  
Новицкий В.В.<sup>1</sup>, Воронкова О.В.<sup>1</sup>, Стрелис А.К.<sup>2</sup>,  
Будкина Т.Е.<sup>1</sup>, Хасанова Р.Р.<sup>1</sup>, Наследникова И.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра патофизиологии,  
Центральная научно-исследовательская лаборатория СибГМУ, г. Томск

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра фтизиатрии  
и пульмонологии, г. Томск

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования комплексного влияния этамбутола и белкового антигена *Mycobacterium tuberculosis* на пролиферативный ответ и цитокин-продуцирующую способность мононуклеаров периферической крови у больных инфильтративным туберкулезом легких до начала специфической противотуберкулезной терапии. У больных туберкулезом легких обнаружено снижение пролиферативного резерва лимфоцитов при отсутствии значимого увеличения секреции IL-2 и IL-10. Комбинированное воздействие этамбутола и белкового антигена *Mycobacterium tuberculosis* на мононуклеары периферической крови у больных туберкулезом легких и здоровых доноров было однонаправленным и выражалось антипролиферативным эффектом и избирательным подавлением продукции IFN $\gamma$ .

**Ключевые слова:** туберкулез легких, этамбутол, белковый антиген микобактерий туберкулеза, пролиферация, продукция цитокинов.

*Serebryakova V.A., Vasil'eva O.A., Urazova O.I., Novitsky V.V., Voronkova O.V., Strelis A.K., Budkina T.E.,  
Hasanova R.R., Naslednikova I.O.*

## PROLIFERATIVE AND SECRETORY RESPONSE OF MONONUCLEAR LEUCOCYTES TO COMBINED INFLUENCE OF ETHAMBUTOL AND MYCOBACTERIAL ANTIGENE

**Abstract.** The article deals with results of studying combined effects of ethambutol and protein antigen of *Mycobacterium tuberculosis* upon proliferative response and cytokine-producing ability of peripheral blood mononuclear cells in patients with infiltrative lung tuberculosis prior to beginning of specific antibacterial therapy. The mononuclear blood cells were cultivated with complex protein antigen of *Mycobacterium tuberculosis* and ethambutol. In the patients with lung tuberculosis, a decrease in proliferative reserve of lymphocytes was detected, in absence of increased IL-2 and IL-10 secretion. The combined effect of ethambutol and protein antigen of *Mycobacterium tuberculosis* upon peripheral blood mononuclear cells in the patients with pulmonary tuberculosis and healthy donors was similar, and it was expressed as antiproliferative effect and selective suppression of IFN $\gamma$  production. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 153-160)

### Адрес для переписки:

Васильева Ольга Александровна,  
634057, г. Томск, ул. Говорова, 11 б, кв. 26.  
Тел.: (3822) 47-33-57.

E-mail: cloud-cloud@mail.ru, vasiljeva-24@yandex.ru

## Введение

Приоритетная роль в комплексе лечебных мероприятий, направленных на излечение больных туберкулезом легких, принадлежит комбинированной химиотерапии [8, 9]. Наряду с такими препаратами, как изониазид и рифампицин, составляющими ядро комбинации первого стандартного режима химиотерапии, в туберкулезной практике используется этамбутол, эффективно воздействующий на изониазид- и рифампицин-резистентные микобактерии [1, 9].

Однако, несмотря на очевидные успехи в терапии туберкулезной инфекции, нерешенными остаются вопросы токсического действия туберкулостатических препаратов и токсико-индуцированных осложнений. Одним из факторов, затрудняющих проведение полноценной химиотерапии, является наличие у больных туберкулезом нарушений иммунного статуса. В соответствии с современными представлениями важнейшим звеном иммунной дисфункции при туберкулезе легких служит дефект клеточного звена иммунитета, который прослеживается как на количественном (снижение общего числа Т-клеток), так и на функциональном (угнетение пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, дисбаланс цитокин-секретирующей активности мононуклеарных лейкоцитов) уровнях [10, 11, 12, 13, 14].

Поскольку клиническая эффективность проводимого специфического лечения при туберкулезе определяется не только антибактериальной активностью противотуберкулезных препаратов (ПТП), но и во многом состоянием реактивности макроорганизма (исходным и на фоне лечения), целесообразным является изучение влияния химиотерапии на параметры иммунного статуса, в том числе показатели функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Необходимо также учитывать влияние возбудителя и его структурных компонентов на клетки врожденного и адаптивного иммунитета, которое может потенцировать некоторые иммуностропные эффекты ПТП.

Согласно данным С.И. Татькова и соавторов [2008], среди штаммов микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Томской области, преобладают клинические изоляты семейства Beijing, высокоассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью.

В настоящее время микобактериальные антигены являются предметом разносторонних иммунохимических исследований. Ввиду того, что у микобактерий не существует единого доминирующего антигена, у зараженного или искусственно сенсibilизированного макроорганизма развивается гиперчувствительность к множеству микобактериальных протеинов [25]. В связи

с этим использование в работе микобактериального антигена штамма Beijing для индукции клеток, на наш взгляд, позволит наиболее полно оценить ответную реакцию мононуклеаров крови на воздействие ПТП.

В свете вышеизложенного проблема прямого комбинированного *in vitro* влияния противотуберкулезных препаратов, в частности этамбутола, и белкового антигена микобактерий туберкулеза штамма Beijing на пролиферативную и цитокин-продуцирующую активность иммунокомпетентных клеток при туберкулезе легких представляет бесспорный научный интерес и имеет практическое значение в рамках совершенствования способов иммунокорригирующей терапии.

Цель исследования: оценить сочетанное влияние этамбутола и белкового антигена микобактерий туберкулеза штамма Beijing *in vitro* на пролиферативную активность лимфоцитов и продукцию интерлейкинов IL-2, IL-10 и интерферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) мононуклеарами периферической крови при инфильтративном туберкулезе легких.

## Материалы и методы

Обследовано 30 впервые выявленных больных (20 мужчин и 10 женщин) с инфильтративным туберкулезом легких в возрасте от 18 до 55 лет. Пациенты находились на стационарном лечении в Томской областной туберкулезной клинической больнице. В зависимости от чувствительности возбудителя к основным ПТП все больные были распределены на две группы. Первую группу составили 15 пациентов, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ), чувствительные к основным ПТП, во вторую группу было включено 15 пациентов, выделяющих МБТ, устойчивые как минимум к трем препаратам: изониазиду, рифампицину и стрептомицину. Лекарственную чувствительность МБТ определяли традиционным методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна–Йенсена.

Контрольную группу составили 18 практически здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая из локтевой вены в объеме 10 мл утром до приема пищи.

Выделение мононуклеаров из цельной крови осуществляли методом градиентного центрифугирования [3].

Изучение влияния этамбутола и комплексного белкового антигена МБТ на продукцию мононуклеарами IL-2, IL-10 и IFN $\gamma$  проводили до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии. Для этого получали три вида супернатантов: от клеток, культивируемых в питательной

среде (базальная); от клеток, культивируемых в питательной среде в присутствии белкового антигена МБТ; от клеток, культивируемых в питательной среде в присутствии белкового антигена МБТ и этамбутола.

Комплексный белковый антиген, выделенный из МБТ семейства Beijing<sup>1</sup>, вносили в пробы в дозе 20 мкг/мл, этамбутол — в дозе 25 мкг/мл (концентрация соответствует средней концентрации препарата в плазме крови при стандартных режимах дозирования). В контрольные пробы добавляли полную среду RPMI-1640. Посев клеточных культур проводили по методу Е.Д. Гольдберга и соавторов [3]. Определение уровня продукции IL-2, IL-10 и IFN $\gamma$  осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкциям, предлагаемым отечественными производителями тест-систем (ООО «Протеиновый контур», ООО «Цитокин», ЗАО «Вектор-Бест»). Пролиферативную активность лимфоцитов оценивали с помощью МТТ-теста, предложенного J. Carmichael [24]. Клетки культивировали в течение 72 ч в аналогичных условиях, примененных для оценки цитокин-секретирующей способности мононуклеаров. По полученным результатам рассчитывали пролиферативный резерв лимфоцитов — отношение показателей пролиферации клеток в присутствии белкового антигена МБТ к значениям базальной лимфопролиферации.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для каждой выборки вычисляли числовые характеристики: среднее арифметическое и ошибку среднего. Для оценки нормальности распределения в выборке применяли критерий Колмогорова—Смирнова. Проверку достоверности различий для зависимых выборок осуществляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, для независимых выборок применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным, если вероятность их тождества была меньше 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

### Уровни спонтанной пролиферативной активности и продукции цитокинов мононуклеарами крови у больных туберкулезом легких

Проведенное нами исследование показало, что у больных туберкулезом легких (ТЛ) вне зависимости от чувствительности возбудителя к основным ПТП не регистрировалось статистически значимых отклонений показателей спон-

танной пролиферативной активности лимфоцитов и уровня базальной продукции основного Т-клеточного ростового фактора — IL-2 по сравнению со здоровыми донорами (табл. 1, рис. 1). Однако спонтанная продукция IL-2 в группе больных с лекарственно-чувствительным ТЛ (ЛЧТЛ) составила 23,08 пг/мл и была достоверно выше таковой у больных с лекарственно-резистентным ТЛ (ЛУТЛ).

Интенсивность спонтанной секреции IFN $\gamma$  у пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких (ЛЧТЛ) была сопоставима с контролем (рис. 1). У больных с лекарственно-устойчивой формой заболевания уровень базальной продукции IFN $\gamma$  мононуклеарами крови был значительно ниже аналогичных показателей у здоровых доноров и пациентов с ЛЧТЛ (рис. 1).

Анализ спонтанной продукции IL-10 позволил установить снижение ее уровня сравнительно с нормой в среднем в 5,8 раза как у больных ЛЧТЛ, так и у пациентов с ЛУТЛ (рис. 1).

### Уровни пролиферативной активности и продукции цитокинов мононуклеарами крови у больных туберкулезом легких в условиях добавления белкового антигена МБТ

Культивирование мононуклеарных лейкоцитов больных ЛЧТЛ и ЛУТЛ с белковым антигеном МБТ не сопровождалось увеличением выработки IL-2. При этом в обеих группах обследованных пациентов в данных условиях инкубации регистрировалось снижение показателей лимфопролиферации (относительно значений базального уровня), а при ЛЧТЛ — пролиферативного резерва клеток (по сравнению с контролем) (табл. 1).

Обращало на себя внимание и то, что у больных ТЛ вне зависимости от чувствительности возбудителя к основным ПТП отмечалось увеличение уровня белок-индуцированной продукции IFN $\gamma$  (рис. 1).

У больных ТЛ уровень секреции IL-10 при добавлении в культуру мононуклеаров белкового микобактериального антигена был сопоставим с базальным. Однако у здоровых доноров устанавливалось значительное снижение продукции данного цитокина под влиянием белкового антигена МБТ до уровня таковой в группе больных ТЛ (рис. 1).

### Комбинированное влияние этамбутола и белкового антигена МБТ на пролиферацию и продукцию цитокинов мононуклеарами крови у больных туберкулезом легких

Анализ результатов цитокин-продуцирующей активности мононуклеаров позволил установить, что как у здоровых доноров, так и у пациентов с ЛЧТЛ и ЛУТЛ, уровень секреции IL-2 и IL-10 в присутствии этамбутола и белкового антигена

<sup>1</sup> Антиген предоставлен иммунологической лабораторией Института инфекционной биологии им. Макса Планка (г. Берлин).

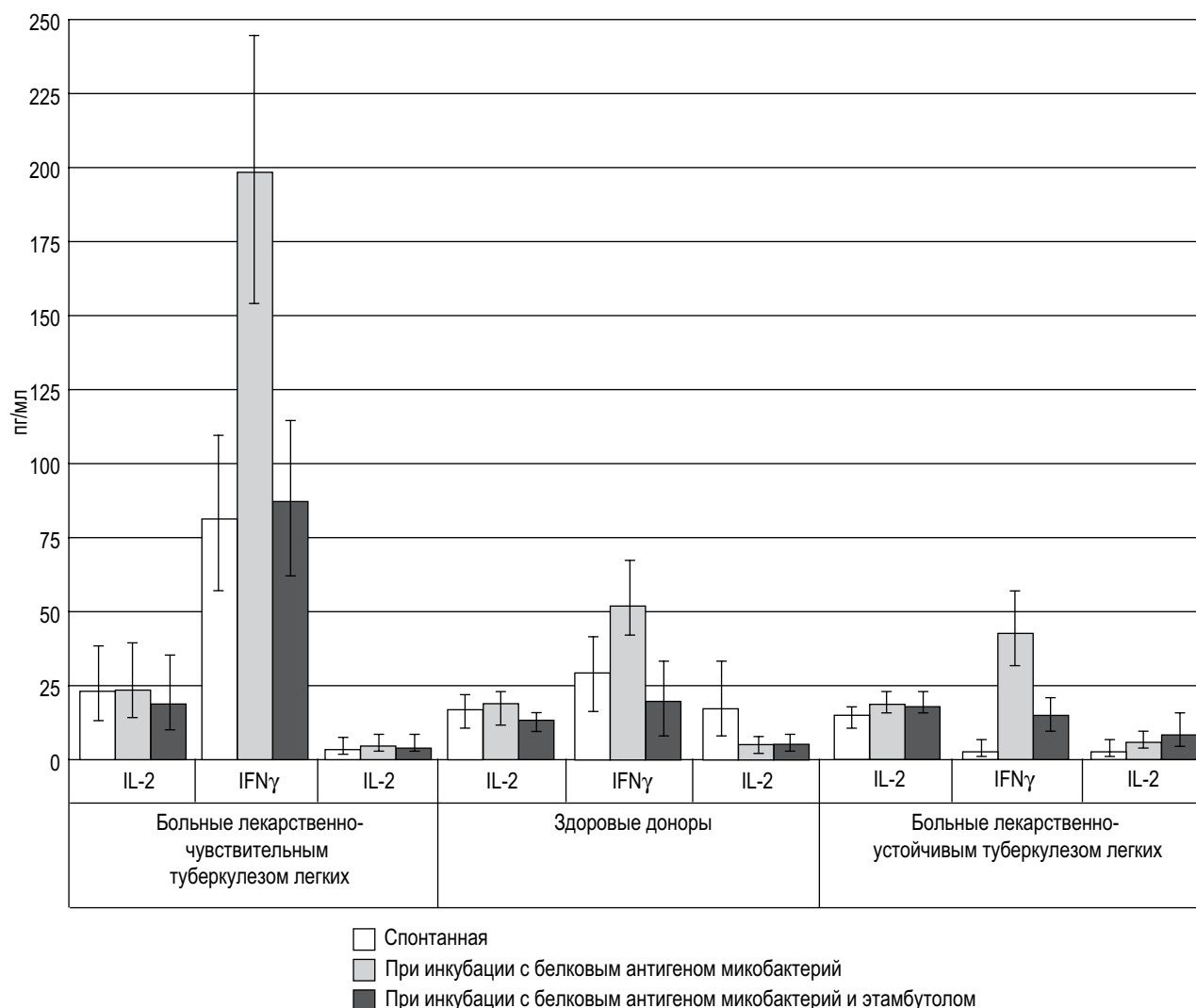


Рисунок 1. Концентрация IL-2, IL-10 и IFNγ (пкг/мл) в культуральных супернатантах мононуклеарных лейкоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких

ТАБЛИЦА 1. ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ( $\bar{x} \pm m$ )

Пролиферативная активность, ед. опт. пл.	Группы обследованных лиц		
	здоровые доноры	больные лекарственно-устойчивым туберкулезом легких	больные лекарственно-чувствительным туберкулезом легких
Базальная	0,321±0,020	0,371±0,023	0,380±0,030
При инкубации с белковым антигеном микобактерий	0,305±0,020	0,310±0,027 $p_1 < 0,05$	0,270±0,005 $p_1 < 0,01$
Резерв пролиферативной активности	0,960±0,049	0,830±0,036	0,740±0,060 $p_2 < 0,05$
При инкубации с белковым антигеном микобактерий и этамбутолом	0,246±0,011 $p_1 < 0,05$	0,269±0,010 $p_1 < 0,05$	0,246±0,010 $p_1 < 0,05$

**Примечание.**  $p_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с базальной пролиферацией;  $p_2$  – по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров.

МБТ статистически значимо не изменялся (рис. 1).

Интересно, что совместное действие этамбутола и микобактериального антигена на  $IFN\gamma$ -продуцирующую активность мононуклеаров и пролиферативную способность клеток было выраженным и однонаправленным. Так, у здоровых доноров и у больных ТЛ вне зависимости от чувствительности возбудителя к основным ПТП культивирование мононуклеаров с этамбутолом и белковым антигеном МБТ сопровождалось угнетением интенсивности секреции  $IFN\gamma$  и пролиферативной активности лимфоцитов в среднем в 2,6 раза ( $p_2 < 0,05$ ) и 1,4 ( $p_1 < 0,05$ ) соответственно (рис. 1, табл. 1).

## Обсуждение

Согласно данным отечественных авторов [15, 19] и зарубежной литературы [26, 27, 30, 33], основная роль в формировании противотуберкулезного иммунитета принадлежит макрофагам и Т-лимфоцитам-хелперам типа 1 (Th1). Секретируемые Th1-лимфоцитами цитокины, в частности IL-2 и  $IFN\gamma$ , обеспечивают в организме высокую активность «вспомогательных» клеток и эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов, поддерживая тем самым клеточный иммунный ответ [7, 17].

Неоднократно обосновано, что  $IFN\gamma$  является основным макрофаг-активирующим цитокином и факт недостаточной его продукции, выявленный нами у больных ЛУТЛ, может служить причиной угнетения функциональной активности фагоцитирующих клеток, а следовательно, активного размножения возбудителя и увеличения числа лекарственно-устойчивых его форм в микобактериальной популяции. С другой стороны, угнетение продукции  $IFN\gamma$  на уровне макроорганизма может быть инициировано непосредственно МБТ. Так, известно, что одна из стратегий МБТ, позволяющих им уклоняться от внутриклеточной гибели, заключается в индуцированной бациллами секреции IL-6, который подавляет в Т-клетках синтез активирующих макрофаги цитокинов [31, 34, 35]. Однако в полученных результатах наблюдается некоторый дисбаланс: наряду со снижением продукции  $IFN\gamma$  у больных ЛУТЛ отмечается значительное снижение концентрации IL-10. Известно, что IL-10 является типичным противовоспалительным цитокином, ингибирующим все те функции макрофагов, которые стимулирует  $IFN\gamma$ , и в целом подавляет Th1-ответ. При этом избыток IL-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций [20]. Согласно литературным данным, течение туберкулезной инфекции сопровождается повышенной выработкой IL-10 как моноцита-

ми, так и лимфоцитами [32]. При этом сами МБТ могут напрямую стимулировать продукцию IL-10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) антигенпредставляющими клетками, что приводит к усиленному размножению бактерий и утяжелению инфекции [23].

Исходя из этого, выявленный нами низкий уровень спонтанной продукции IL-10, вероятно, способствует более благоприятному течению болезни, а снижение продукции  $IFN\gamma$ , напротив, к ее утяжелению. Возможно, такой дисбаланс обусловлен варьированием уровня цитокиновой экспрессии в течение различных стадий туберкулезного процесса. Кроме того, снижение концентрации  $IFN\gamma$  может быть опосредовано повышенной продукцией других противовоспалительных цитокинов, которые не исследовались в данной работе.

Культивирование мононуклеарных лейкоцитов с белковым антигеном МБТ не сопровождалось увеличением концентрации IL-2, что, вероятно, свидетельствует о дефиците резерва IL-2-секреторной активности Т-клеток. Не исключено, что отсутствие индуцирующего эффекта белкового антигена МБТ на интенсивность секреции IL-2 может быть опосредовано связыванием данного цитокина  $\alpha$ -цепью рецептора для IL-2 (CD25), экспрессия которой у больных ТЛ возрастает [10, 14]. Вероятно, формирующийся вследствие этого дефицит свободной формы цитокина (IL-2) обуславливает угнетение лимфо-пролиферации при добавлении в культуры мононуклеаров белкового антигена МБТ.

В исследованиях *in vitro* [25] было показано, что очищенный арабиногалактан, являющийся компонентом клеточной стенки микобактерий, представляет собой сильнодействующий иммуносупрессорный агент. Таким образом, не исключено, что подавление пролиферативной активности лимфоцитов определяется иммунологическими особенностями белкового антигена МБТ штамма Beijing.

Неоднократно обосновано, что пролиферативный ответ лимфоцитов определяется тремя главными составляющими: продукцией IL-2, экспрессией на мембране высокоаффинного рецептора IL-2 и активацией связанных с рецептором IL-2 сигнальных молекул [5, 6]. Поскольку при инкубации клеток с белковым антигеном МБТ и этамбутолом нами не были установлены изменения секреции IL-2, то в основе угнетения пролиферативной активности лимфоцитов мы можем предполагать нарушения на двух последующих этапах и, в первую очередь, на уровне сборки и экспозиции IL-2-рецепторного аппарата клетки. Последнее обстоятельство обусловлено тем, что наличие полноценного рецептора и связывание с ним

определяет последующий каскад реакций, обеспечивающих пролиферацию клеток.

Как известно, рецептор для IL-2 состоит из трех субъединиц — IL-2R $\alpha$ , IL-2R $\beta$  и  $\gamma$  (общая  $\gamma$ -цепь цитокиновых рецепторов), ассоциированных с нерецепторными тирозинкиназами (JAK1 и JAK3), субстратами для которых служат транскрипционные факторы STAT5 и STAT3 [4, 16]. Одна из ключевых ролей в запуске пролиферативного ответа лимфоцитов принадлежит транскрипционным факторам STAT5 $\alpha$  и STAT5 $\beta$ , каждый из которых после фосфорилирования становится способным проникать в клеточное ядро и взаимодействовать с участками генов, управляющими ростом и дифференцировкой клеток [2, 4]. Известно, что у мышей с двойным нокаутом по этим белкам регистрируется подавление пролиферативного ответа периферических Т-клеток, как в присутствии, так и в отсутствии IL-2 [4, 28, 30]. Кроме того, показано, что у мышей с недостаточностью STAT3 имеется дефект IL-2 зависимой пролиферации Т-клеток, в основе которого лежит нарушение экспрессии IL-2R $\alpha$  [4, 22, 29].

Учитывая данные литературы, можно предположить, что возможным механизмом подавления пролиферативной активности лимфоцитов могло быть как прямое, так и опосредованное (через дефекты экспрессии отдельных цепей рецептора для IL-2, активации JAK-киназ) нарушение процесса фосфорилирования указанных факторов транскрипции (STAT3, STAT5 $\alpha$  и STAT5 $\beta$ ).

Известно также, что запуск клеточной пролиферации сопровождается активацией ионотранспортирующих систем, в частности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, встроенной в цитоплазматическую мембрану [6]. Наряду с основным механизмом действия (подавлением активности ферментов арабинозилтрансфераз) этамбутол способен инициировать нарушения внутриклеточного липидного обмена, структуры рибосом, синтеза РНК и белка [21]. В этой связи не исключено, что этамбутол, проникая в клетку, может не только изменять активность присутствующих в мембране транспортных комплексов, но и ограничивать синтез или инициировать их деградацию.

Установленный в нашем исследовании факт угнетения продукции мононуклеарами IFN $\gamma$  при их совместном культивировании с этамбутолом и белковым антигеном МБТ, по-видимому, связан с избирательным механизмом препарат-индуцированного подавления синтеза данного цитокина.

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что у здоровых

доноров и больных туберкулезом легких комбинированное воздействие этамбутола и белкового антигена микобактерий штамма Beijing проявляется угнетением пролиферативной и IFN $\gamma$ -продуцирующей активности мононуклеарных лейкоцитов. Более выраженное их подавление в присутствии этамбутола (относительно аналогичных данных в условиях изолированной инкубации мононуклеаров с белковым антигеном МБТ) свидетельствует о том, что угнетение функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов при туберкулезе на фоне терапии может быть обусловлено не только отрицательным действием возбудителя на клетки, но и негативным модулирующим эффектом препарата. При этом односторонний характер влияния этамбутола на мононуклеары периферической крови больных туберкулезом легких и здоровых доноров указывает на универсальность его иммуноотропного действия.

## Список литературы

1. Бибилова В.М., Борисова Н.А., Орехов С.Н., Катлинский А.В. Проблемы скрининга новых противотуберкулезных антибиотиков. Новые данные о механизме действия противотуберкулезных препаратов // Антибиотики и химиотерапия. — 2006. — Т. 51, № 7. — С. 34-40.
2. Галицкий В.А. Внутриклеточные и межклеточные пути передачи сигналов и возрастные изменения пролиферативной активности и интенсивности апоптоза клеток иммунной системы // Цитология. — 2005. — Т. 47, № 4. — С. 283-295.
3. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии: Монография / Под ред. Новицкого В.В. — Томск. : Изд-во Томского университета, 1992. — 272 с.
4. Карицкая И.А., Аксенов Н.Д., Зенин В.В. Активация транскрипционных факторов STAT5 и STAT3 при запуске пролиферации Т-лимфоцитов человека различными митогенными агентами // Цитология. — 2006. — Т. 48, № 1. — С. 42-49.
5. Карицкая И.А., Аксенов Н.Д., Васильева И.О. Долговременная регуляция Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-насоса в лимфоцитах человека: роль JAK/STAT-и MAP-киназных сигнальных путей // Цитология. — 2008. — Т. 50, № 4. — С. 329-337.
6. Карицкая И.А., Аксенов Н.Д., Виноградова Т.А., Марахова И.И. Регулируемая интерлейкином-2 экспрессия Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы в активированных лимфоцитах человека // Цитология. — 2005. — Т. 47, № 1. — С. 28-37.
7. Кетлинский С.А. Роль гетеродимерных цитокинов семейства IL-12 в развитии и регуляции врожденного иммунитета и Th1-иммунного от-

вета // Медицинский академический журнал. — 2005. — Т. 5, № 3. — С. 13-27.

8. Лысов А.В., Мордык А.В., Затворнический В.А., Кондря А.В. О побочных нейротоксических реакциях при химиотерапии туберкулеза и их лечении // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 9. — С. 45-48.

9. Мишин В.Ю. Современные режимы химиотерапии туберкулеза легких, вызванного лекарственно-чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 21. — С. 1163-1167.

10. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Серебрякова В.А. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Иммунология. — 2007. — Т. 1, № 1. — С. 27-30.

11. Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К. Мононуклеарные клетки периферической крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Вестник Российской АМН. — 2006. — № 2. — С. 30-35.

12. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов крови у больных туберкулезом // Медицинская иммунология. — 2005. — Т. 7, № 5-6. — С. 587-592.

13. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких // Иммунология. — 2006. — № 2. — С. 76-79.

14. Новицкий В.В., Сеницына В.А., Воронкова О.В. Цитокин-продуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких до лечения и на фоне химиотерапии // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 6. — С. 39-42.

15. Салина Т.Ю., Худзик Л.Б. Иммунопатогенетические механизмы в течении туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 8. — С. 32-34.

16. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. — 1998. — № 6. — С. 3-8.

17. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — № 10. — С. 3-10.

18. Татьков С.И., Воронкова О.В., Уразова О.И. Циркуляция на территории Томской области *M. tuberculosis* генетического семейства

Beijing // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2008. — Т. 41, № 4. — С. 13-17.

19. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2001. — 390 с.

20. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4-7.

21. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Бабак С.Л. Рациональная фармакотерапия заболевания органов дыхания — М.: Литтерра, 2004. — 874 с.

22. Akira S. Roles of STAT3 defined by tissue-specific gene targeting // Oncogene. — 2000. — N 19. — P. 2607-2611.

23. Bonecini-Almeida M.G., Ho J.L., Boechat N. Down-modulation of lung immune responses by interleukin-10 and transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) and analysis of TGF $\beta$  receptors I and II in active tuberculosis // Infect. Immun. — 2004. — Vol. 72, N 5. — P. 2628-2634.

24. Carmichael J., De Graff W.Q., Gazdar A.F. Evaluation of tetrazoliumbased semiautomated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity // Cancer research. — 1987. — Vol. 47. — P. 936-942.

25. Daniel T.M. Туберкулез // Болезни, лечение болезни [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://www.rusmedserver.ru/med/haris/107.html>.

26. Dong Y., Demaria S., Sun X. HLA-A2-Restricted CD8<sup>+</sup>-Cytotoxic-T-Cell Responses to Novel Epitopes in Mycobacterium tuberculosis Superoxide Dismutase, Alanine Dehydrogenase, and Glutamine Synthetase // Infect. Immun. — 2004. — Vol. 72, N 4. — P. 2412-2415.

27. Lenka M., Pereira A.-B., Kuijper S., van der Werf A. Changes in Avidity and Level of Immunoglobulin G Antibodies to Mycobacterium tuberculosis in Sera of Patients Undergoing Treatment for Pulmonary Tuberculosis // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. — 2003. — Vol. 10, N 4. — P. 702-709.

28. Lin J.-X., Leonard W.J. The role of STAT5a and STAT5b in signaling by IL-2 family cytokines // Oncogene. — 2000. — N 19. — P. 2566-2576.

29. Moriggl R., Topham D.J., Teglund S., Sexl V. STAT5 activation is uniquely associated with cytokine signaling in peripheral T cells // Immunity. — 1999. — N 11. — P. 225-230.

30. Ponticelli A., Perna F., Maione S. Analysis of local T lymphocyte subsets upon stimulation with intravesical BCG: a model to study tuberculosis immunity // Respir. Med. — 2004. — Vol. 98, N 6. — P. 509-514.

31. Shiratsuchi H., Johnson J.L., Ellner J.J. Bidirectional effects of cytokines on the growth of *M. avium* within human monocytes // J. Immunol. — 1991. — Vol. 146. — P. 3165-3170.

32. Torres M., Herrera T., Villareal H. Cytokine profiles for peripheral blood lymphocytes from patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts in response to the 30-kilodalton antigen of Mycobacterium tuberculosis // Infect Immun. — 1998. — Vol. 66, N 1. — P. 176-180.

33. Tsao T.C. Y., Chen C.H., Hong J. Shifts of T4/T8 T-Lymphocytes From BAL Fluid and Peripheral Blood by Clinical Grade in Patients With Pulmonary Tuberculosis // Chest. — 2002. — Vol. 122, N 4. — P. 1285-1291.

34. Verbon J., Deventer Van Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis and after treatment // Clinical & Experimental Immunology. — 1999. — Vol. 115, N 1. — P. 110-113.

35. Wallis R.S., Ellner J.J. Cytokines and tuberculosis // J. Leuk. Biol. — 1994. — Vol. 55. — P. 676-681.

*поступила в редакцию 29.01.2009*

*отправлена на доработку 02.02.2009*

*принята к печати 04.03.2009*