

ИММУНОПАТОЛОГИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ АТИПИЧНЫМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ *Mycobacterium avium*

Авербах М.М.

ГУ Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва, Россия

Заболевания, обусловленные атипичными (или нетуберкулезными) микобактериями (микобактериозы), в отличие от заболеваний, вызванных микобактериями туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis*, *M. bovis*), составляют незначительную часть патологических процессов, возникающих в легких, лимфатических узлах и других внутренних органах. В силу большой схожести клинической картины они часто принимаются за различные формы туберкулезного поражения дыхательной и других систем организма. Частота микобактериозов невелика. Так, Wallace R.J. и соавт. [25] указывают, что в период между 1981-1983 гг. заболеваемость, вызванная атипичными микобактериями в США составила 1,8 на 100 000 населения. Этот показатель был несколько выше в Южных штатах Америки. В последние годы отмечен рост заболеваемости и в некоторых штатах он достигает до 4,6 на 100 000 [13]. Аналогичная тенденция выявлена в Японии [16], Австралии и Южной Африке [10]. Наиболее часто заболевания, вызванные атипичными микобактериями, возникают на фоне приобретенного иммунодефицита (ВИЧ-инфекция и СПИД), но в данном сообщении хочется обратиться к той ситуации, когда микобактериозы не являются оппортунистической инфекцией.

В настоящий момент на основании способности роста колоний на плотных питательных средах и оптических свойств культур все атипичные микобактерии можно разделить на две большие группы: быстро и медленно растущие [10]. В таблице 1 представлены 13 из по крайней мере 30 видов медленно растущих микобактерий, потенциально патогенных для человека. Многие из них чаще всего поражают легкие, лимфатические узлы и в меньшей степени вызывают кожные изменения.

Адрес для переписки:

Авербах Михаил Михайлович,
Москва, ЦНИИ туберкулеза РАМН,
отдел иммунологии. Тел.: (095) 963-80-00.
E-mail: amtm@prosc.ru

Быстро растущие атипичные микобактерии (табл. 2), прежде всего, поражают легкие и в значительно меньшей степени другие органы и ткани. Однако «лидером» в патологии человека по данным отечественных и зарубежных авторов является *M. avium* [2, 9]. Если у детей младшего возраста преобладают шейные лимфадениты, то у взрослых на первом месте стоят легочные поражения, представленные фиброзно-кавернозными, инфильтративными, диссеминированными и диффузными формами, что часто ошибочно расценивается как туберкулез или НХЗЛ [3].

Антигенная структура *M. avium* многообразна и в силу одинаковой видовой принадлежности многие антигены дают перекрестные иммунологические реакции с *M. tuberculosis*, что значительно затрудняет серологическую диагностику инфекционного процесса, вызванного *M. avium*.

В таблице 3 представлены основные изученные белковые антигены и липидо-белковополисахаридные комплексы *M. avium* и *M. tuberculosis*. Большинство белковых антигенов имеются в обоих видах микобактерий. Исключение на сегодняшний день составляет белок молекулярной массой 35 kDa. Белок 35 kDa отсутствует у *M. tuberculosis*, но присутствует у *M. avium* и *M. leprae*. Сходство аминокислотных последовательностей у двух последних достигает 90%. Синтез этого белка в *M. avium* активируется в случаях, когда микобактерия попадает в стрессовые ситуации, что может наблюдаться при фагоцитозе их макрофагами [23]. Белок 35 kDa является иммунодоминантным антигеном наподобие белка 19 kDa у *M. tuberculosis* [26] и вызывает синтез специфических IgG антител, пролиферацию CD4⁺ Т лимфоцитов и синтез IFN γ . Протективный вакцинный эффект (на мышах C57BL/6) сравним с вакцинным эффектом БЦЖ [17].

Липиды, гликолипиды и гликопептидолипиды широко представлены в составе клеточной стенки микобактерий. Они оказывают существенное влияние на вирулентность и патогенность микобактерий, но состав их различен и это может способствовать

созданию в будущем тест-систем для серологической диагностики патологии, вызванной *M. tuberculosis* и *M. avium*. Находящиеся в составе *M. tuberculosis* трехалозо 6.6-димиколат (корд-фактор) распространен среди вирулентных и авирулентных штаммов, способствует образованию гранулем, угнетает фагоцитоз и фаголизосомное слияние. Трехалозо-моноколат не активен в формировании гранулем, но способен угнетать фаголизосомное слияние. Липоарабиноманнан обладает широким спектром иммунологических функций. Он подавляет про-

цесс активации Т-клеток, ингибирует опосредованную IFN γ активацию макрофагов, стимулирует продукцию цитокинов, связанных с макрофагами. Сульфополипиды неактивны в образовании гранулем, активируют фагоцитоз, но угнетают фаголизосомное слияние. Пента ацилтрихолозы активируют фагоцитоз, но не влияют на фаголизосомное слияние [1, 8].

Гликопептидолипиды, содержащиеся в клеточной стенке *M. avium*, представлены полярными (так называемый антиген Шафнера) и аполярными ли-

Табл. 1. РОЛЬ МЕДЛЕННО РАСТУЩИХ АТИПИЧНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ ДЛЯ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Вид Микобактерий	Патологические изменения			
	Бактериемия	Легкие	Кожа	Лимфатические узлы
<i>M. avium</i>	+	+	+	
<i>M. intracellulare</i>	+	+		
<i>M. kansasii</i>	+	+	+	
<i>M. srofulaceum</i>	+	+	+	+
<i>M. haemophilum</i>			+	+
<i>M. intermedium</i>		+		
<i>M. marinum</i>	+		+	
<i>M. simiae</i>	+	+		
<i>M. ulcerans</i>			+	
<i>M. xenopi</i>	+	+		
<i>M. branderi</i>		+		
<i>M. interjectum</i>		+		
<i>M. kubicae</i>		+		

· - выбраны из 30 видов, патогенных для человека.

· - из Leonid Heifets . Seminars Resp. Crit. Care Med.; 2004: 25 , 283

Табл. 2. РОЛЬ БЫСТРО РАСТУЩИХ АТИПИЧНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ ДЛЯ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Вид микобактерий	Патологические изменения			
	Бактериемия	Легкие	Кожа	Лимфатические узлы
<i>M. chelonae</i>	+	+	+	
<i>M. fortuitum</i>	+	+		
<i>M. mucogenicum</i>	+	+		
<i>M. peregrinum</i>	+	+		
<i>M. abscessus</i>		+		
<i>M. porcinum</i>				+
<i>M. alvei</i>		+		
<i>M. brumae</i>		+		
<i>M. confluence</i>		+		
<i>M. goodii</i>		+		
<i>M. holsaticum</i>		+		
<i>M. septicum</i>	+			

· - выбраны из 20 видов, патогенных для человека.

· - из Leonid Heifets . Seminars Resp. Crit. Care Med.; 2004: 25 , 283

пидами (антиген МакДженкинса), имеющими разную степень гликозилирования, и С-микозид пептидами. Отсюда и общее название – гликопептидолипиды. Полярные ГПЛ обладают индивидуальной характеристикой, т.е. серотипом. Аполярные ГПЛ лишены серологической активности [5].

По всей вероятности ГПЛ *M. avium* можно отнести к одному из факторов вирулентности, поскольку иммуномодулирующие свойства по-разному проявляются в различных макроорганизмах. У человека *M. avium* серотипов 4, 12 и 17 активируют фагоцитоз, но угнетают фаголизосомное слияние, серотипы 9, 13, 16 и 19 не оказывают никакого влияния, а серотипы 5, 7, 8 и 10 стимулируют эти процессы [18]. Для мышей наиболее вирулентным является штамм *M. avium* 724, относящийся предположительно к серотипу 2. ГПЛ этого штамма угнетают окислительное фосфорилирование в митохондриях и фаголизосомное слияние. Они подавляют пролиферативный ответ лимфоцитов в ответ на ФГА, Кон А и анти-CD3 моноклональные антитела, но не на ЛПС, т.е. супрессия ответа лимфоцитов в данном случае связана с Т-клетками. При этом подавляется секреция IL-2 и IFN γ [11], но стимулируется выработка TNF α и PGE $_2$ [4].

Фагоцитоз. Опсонизация, фагоцитоз и последующая презентация антигенов фагоцитами является многоступенчатым процессом, состоящим из поглощения антигенов (бактерии и их секретиреваемые структуры), деградации до мелких пептидов и липидов, связывания антигенов с презентирующими молекулами и транспорта вновь образованных комплексов на мембрану фагоцита. Вирусные и некоторые бактериальные белки дезинтегрируются в

протеосомах, связываются с молекулами МНС I класса в эндоплазматической сети и активируют CD8 $^+$ цитотоксические Т-клетки. Другие белковые антигены после деградации в фаголизосомах соединяются в везикулах с молекулами МНС II класса и после представления на мембране фагоцитов активируют CD4 $^+$ Т-клетки. Бактериальные липиды и гликолипиды распознаются семейством CD1 молекул, являющихся не полиморфными гликопротеинами, ассоциированными с β_2 -микроглобулином, располагающимися на поверхности фагоцитов. Эти антигены активизируют CD1-специфические цитотоксические Т-клетки и CD4 $^+$ CD8 $^-$ Т-клетки.

ГПЛ вирулентных *M. avium* ингибируют фаголизосомное слияние за счет подавления кислородного взрыва и генерирования избыточного оксида азота, что сдвигает лизосомальный pH в нейтральную сторону и ингибирует лизосомальные ферменты. Изменение pH может влиять на процессинг антигенов. При оптимальных условиях связавшиеся с мембранными молекулами МНС II класса антигены попадают в фаголизосомы, где после гликозилирования и отщепления CLIP-пептида (class II associated invariant chain peptide) происходит связывание молекулами МНС II класса для дальнейшего транспорта на поверхность макрофага. Этот процесс протекает при низких значениях pH и катализируется H2-M молекулой (для мышей), что в последующем способствует успешному экзоцитозу этих гетеродимеров [19]. При изучении фагоцитоза вирулентного штамма *M. avium in vitro* показано, что после начального кратковременного увеличения содержания H2-M молекул происходит их резкое падение, накопление формы катепсина-D (46 kDa), не способ-

Табл. 3. АНТИГЕНЫ ТИПИЧНЫХ И АТИПИЧНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ

Антигены	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. avium</i>
65-71 kDa (АГ 82 или АГ теплового шока)	+	+
40 kDa	+	+
38 kDa (АГ 78)	+	+
35 kDa	-	+
30-31 kDa (АГ 85 a,d,c)	+	+
19 kDa	+	+
18 kDa (у <i>M. bovis</i>)	-	+
14 kDa (MPT 40)	+	+
12 kDa (АГ теплового шока)	+	+
Липидосодержащие комплексы		
Липоарабиноманнан		Полярные и аполярные липиды
Липоманнан		
Пептидогликан		
Сульфополипиды		
Трехалозоб,6-димиколат		
Трехалозо-моноколлат		
Пента ацилтрихозолы		

ного проникать в лизосомы. Это также способствует сдвигу рН в нейтральную сторону [12]. Причем добавление IFN γ не увеличивает содержание молекул МНС II, и не стимулирует выше описанные процессы [24], нарушая завершенность процесса презентации антигенов.

Клеточный и гуморальный иммунитет. Исследования, посвященные изучению функции Т-клеток и синтезу медиаторов иммунитета достаточно многочисленны. Они проводились в основном на мышах линий C57BL/6 и BALB/C с использованием различных штаммов *M. avium*, коллекционных или выделенных от больных, страдающих СПИД. Эти штаммы имеют различную вирулентность для мышей, что естественно отражается на степени выраженности феноменов клеточного иммунитета и синтезе различных медиаторов. В связи с этим в данном разделе преимущественно будут рассматриваться экспериментальные данные, полученные при использовании штамма *M. avium* 724 как наиболее вирулентного для мышей, вызывающего гибель к 4,5-5 мес. после заражения [7].

Наиболее интересные данные о значении Т-клеток и основных медиаторов иммунитета получены Ehlers S. и соавт. [7], которые изучали выживаемость мышей, высеваемость *M. avium* из легких и характер гранулемообразования при аэрозольном заражении в дозе 10^5 КОЕ на легкое на мышах C57BL/6 и нокаутах на основе этой линии по генам рецепторов $\alpha\beta$ -Т-клеток, $\gamma\delta$ -Т-клеток, CD4 $^+$, CD8 $^+$ субпопуляций лимфоцитов, β_2 -микροглобулину, IFN γ , IL-12, IL-10 и NO-синтазы. Показано, что сроки выживаемости значительно сокращены лишь у мышей нокаутах по генам IFN γ и NO-синтазы. Бактериальная нагрузка легких инфицированных мышей в целом увеличивается по мере прогрессирования процесса, однако при сравнительном изучении (на 14 и 19 нед. после инфицирования) была повышена лишь у нокаутах по рецептору $\alpha\beta$ -Т-клеток, тогда как дефицит Т и В-клеток и CD4 $^+$, CD8 $^+$ субпопуляций лимфоцитов, а также β_2 -микροглобулина не оказывал существенного влияния на этот показатель. Не получено также различия в бактериальной нагрузке в легких у мышей нокаутах по генам IFN γ , IL-12, IL-10. Mannering S.I, Cheers C. [15] при интраназальном заражении 10^5 КОЕ *M. avium* выявили, что также как и в предыдущем исследовании, бактериальная нагрузка легких нарастает с течением инфекции (до 10^{10} КОЕ) к 5 месяцам после заражения, количество CD4 $^+$, CD8 $^+$ субпопуляций лимфоцитов в селезенке практически не изменяется по сравнению с одновозрастным контролем. Количество активированных CD4 $^+$, CD8 $^+$ субпопуляций лимфоцитов (по маркерам CD44 $^{\text{bright}}$, CD62L) возрастает к 1,5 месяцам и несколько снижается к 5 месяцам после заражения. При этом если активированные лимфоциты хорошо пролиферируют *in*

vivo (по данным BrdU теста) в начальный срок исследования, то в последующем их пролиферативная активность не высока. Авторами выявлено также снижение синтеза IL-2 и IFN γ по мере прогрессирования инфекционного процесса.

Изучение синтеза специфических антител показало, что так же как и на модели туберкулезной инфекции, происходит нарастание титров по мере прогрессирования процесса. В зависимости от фенотипа мышей наблюдается рост титров разных изотипов - IgG1 и IgG2a у мышей BALB/C и IgG2a у мышей C57BL/10. В целом значение специфического антительного ответа на антигены *M. avium* и место в протекции макроорганизма против инфекции требует дальнейшего детального изучения.

Генетический контроль иммунного ответа на *M. avium*. Работы по генетической основе чувствительности и резистентности к *M. avium* малочисленны по сравнению с аналогичными работами для *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Пионерским исследованием, по-видимому, следует считать работу Orm I. и соавт. [20], которые на инбредных мышах 8 линий провели изучение высеваемости микобактерий из селезенки и печени после внутривенного заражения 10^5 КОЕ нескольких штаммов *M. avium* (табл. 4). По результатам исследований авторы выявили «естественно» чувствительные и «естественно» резистентные линии мышей. На основании данных по высеваемости *M. avium* из селезенки и печени на гибридах первого поколения (F1) и гибридах возвратного скрещивания BC1 на чувствительную и резистентную родительские линии авторы констатировали факт полигенного контроля ответа на *M. avium*. Авторы указывали на возможную ведущую роль естественного иммунитета в контроле инфекционного процесса, поскольку чувствительные линии несут аллель гена BCG s , тогда как резистентные - BCG r (современное название гена NRAMP1). Предположение было подтверждено на модели радиационных химер. Высеваемость микобактерий из селезенки облученных мышей C57BL/6, восстановленных клетками костного мозга сингенной линии была одинакова с контрольной группой. При восстановлении облученных мышей клетками костного мозга гибридов F1 (B6xD2) отмечено угнетение роста микобактерий в селезенке. Это было подтверждено в экспериментах *in vitro* [22]. Макрофаги резистентной линии A/J обладали более высокой активностью щелочной фосфатазы и выделяли больше активных кислородных радикалов при инфицировании их *M. avium*, чем макрофаги линии C57BL/6. Макрофаги последней линии содержали значительно больше живых микобактерий, что свидетельствует о незавершенности процессов фагоцитоза. Роль других генов, в частности Tbc1, в резистентности к заражению *M. avium* еще предстоит изучить.

Табл. 4. ВЫСЕВАЕМОСТЬ *M. AVIUM* У МЫШЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ИНБРЕДНЫХ ЛИНИЙ [20]

Линии мышей	Число КОЕ в селезенке мышей на 30 суток после заражения	
	<i>M. avium</i> (10^4 КОЕ) в \log_{10}	
C57BL/6 Tru	5,34 ± 0,09	чувствительные
BALB/c Tru	5,25 ± 0,08	чувствительные
BALB/c J	4,89 ± 0,06	чувствительные
B10.AJ	5,10 ± 0,02	чувствительные
A/J	2,39 ± 0,12	резистентные
A/Tru	3,08 ± 0,09	резистентные
DBA/2 Tru	3,74 ± 0,11	резистентные
C3H/He Tru	3,72 ± 0,09	резистентные

• данные приведены в сокращении.

Табл. 5. ВЫСЕВАЕМОСТЬ *M. AVIUM* ИЗ ЛЕГКИХ МЫШЕЙ, ПОСЛЕ ИНТРАТРАХЕАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ 10^5 КОЭ МИКРОБНЫХ ТЕЛ

Линии мышей	3 недели	8 недель	16 недель
C57DL/6	$(2,2 \pm 0,77) \times 10^7$	$(1,5 \pm 0,49) \times 10^9$	$(7,9 \pm 3,9) \times 10^{11}$
BALB/C	$(5,0 \pm 0,57) \times 10^6$	$(1,14 \pm 0,27) \times 10^9$	$(1,81 \pm 0,86) \times 10^{12}$
I/St	$(1,44 \pm 0,41) \times 10^6$	$(4,13 \pm 1,16) \times 10^6$	$(1,07 \pm 0,48) \times 10^8$

В серии собственных экспериментов мы использовали мышей линий C57BL/6, BALB/C и I/St 1×10^5 (первые две линии являются чувствительными к *M. avium*, а последняя к заражению *M. tuberculosis*), которых инфицировали КОЕ *M. avium* интратрахеально и изучали выживаемость мышей, высеваемость микобактерий из легких и морфологические изменения легочной ткани через 3, 8 и 16 недель после заражения. Данные повысеваемости *M. avium* представлены в табл. 5.

Гибель зараженных мышей линии C57BL/6 отмечена между 5-5,5 месяцев после заражения, мышей линии BALB/C между 6-6,5 месяцев после заражения. Мыши линии I/St наблюдались в течение 11 месяцев после заражения. Гибели подопытных животных не отмечено.

Морфологически через 3 недели после заражения в легких мышей всех линий отмечена незначительная мононуклеарная инфильтрация межальвеолярных и междольковых перегородок, умеренно выраженный отек и полнокровие ткани. Через 8 недель в легких мышей C57BL/6 и BALB/C выявлена моноцитарно-лимфоцитарная инфильтрация вокруг крупных сосудов и бронхов и образование специфических гранул с наличием деструкции ткани и крупных макрофагов и эпителиоидных клеток в центральной части, которая была окружена широким лимфоцитарным валом. У мышей I/St отмечены сходные изменения за исключением того, что лимфоцитарный вал вокруг центральной части гранул был выражен менее значительно. Через 16 недель после заражения у мышей BALB/C отмечена крупно- и мелкоочаговая распространенная мононуклеарная инфильтрация, отек, полнокровие па-

ренхимы легких. У мышей C57BL/6 помимо указанных явлений выявлены крупные очаги деструкции легочной ткани с некрозом в центральной части. У мышей I/St очаги деструкции отсутствовали, а инфильтрация легочной паренхимы носила преимущественно лимфоцитарно-макрофагальный характер.

Приведенные выше данные литературы свидетельствуют о том, что патология, обусловленная атипичными микобактериями, несмотря на свою незначительность по отношению к заболеваемости, вызванной микобактериями туберкулезного комплекса, требует дальнейшего углубленного экспериментального и клинического изучения.

Результаты собственных исследований получены при поддержке гранта РФФИ (05-04-48787).

Список литературы

1. Блум Б.Р. Ред. Туберкулез. Патогенез, защита и контроль // Москва. Медицина. 2002.
2. Оттен Т.Ф., Макроусов И.В., Нарвская О.В., Вишневская Б.И. Возможности и перспективы бактериологической диагностики микобактериоза // Проблемы туберкулеза и других заболеваний легких. 2004. № 6. С.32-35.
3. Оттен Т.Ф., Войтова Д.И., Зайцева А.В., Соловьева Н.С. Деструктивные поражения легочной ткани, вызванные нетуберкулезными микобактериями // Проблемы туберкулеза и других заболеваний легких. 2004. № 9. С.9-16.
4. Barrow W.W., Davis T.L., Wright E.L., Labrousse V., Bachelet M., Rastogi N. Immunomodulatory spectrum of lipids associated with *Mycobacterium avium* serovar 8 // Infect. Immun. 1995, V.63., P.126-133.

5. Brennan P.J., Souhrada M., Ullom B., McGlatchy J.K., Gorden M.B. Identification of atypical mycobacteria by thin-layer chromatography of their surface antigens. // J. Clin. Microbiol. 1978. V.8., P. 374-379.
6. Chein J., Jones R., Crowley M.R. Recognition by $\gamma\delta$ -T cell. // Ann. Rev. Immunol. 1996., V. 14., P. 551-532.
7. Ehlers S., Benini J., Held H.D., Roech C., Alber G., Uhling S. $\alpha\beta$ T cell receptor-positive cells and interferon- γ , but not inducible nitric oxide syntetase, are critical for granuloma pulmonary immunopathology // J. Exp. Med. 2001., V.194., P. 1847-1859.
8. Fueiwaru N. Distribution of antigenic glycolipids among *Mycobacterium avium* strains and their contribution to virulence // Kekkaku. 1997., V.72., P.193-205 (Medline abstract).
9. Griffith D.E. Nontuberculous mycobacteria // Curr. Opinion Pulm. Med. 1997., V.3., P 139-145.
10. Heifits L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // Sem. Respir. Crit. Care Med. // 2004., V.25., P. 283-295.
11. Horgen L., Barrow E.L., Barrow W.W., Rastogi N. Exposure of human peripheral blood mononuclear cells to total lipids and serovar-specific glycolipids from *Mycobacterium avium* serovar 4 and 8 results in inhibition of Th-1-type response.
12. Kelly A.P., Monaco J.J., Cho S.G., Trowsdale J. A new human HLA class II-related locus D. // Nature., 1991., V. 353., P.571.
13. Lee H., Park H.J., Cho S.N., Bai G.H., Kim S.J. Species identification of mycobacteria by PCR-registration fragment length polymorphism of the rpoB gene // J. Clin. Microbiol. 2000., V. 38., P. 2966-2971.
14. Lyadova I.V., Eruslanov E.B., Yereemeev V.V., Majorov K.B., Nikonenko B.V., Pichugin A.V., Khaidukov S.V., Kondratieva T.K., Apt A.S. Comparative analysis of T lymphocytes recovered from the lungs of mice genetically susceptible resistant and hyperresistant to *Mycobacterium tuberculosis*-triggered disease // J.Immunol. 2000., V. 165., P. 5921-5931.
15. Mannering S.I., Cheers C. Interleukin-2 and loss of immunity in experimental *Mycobacterium avium* infection // Infect. Immun. 2002., V. 70., P. 27-35.
16. Marras T.K., Daley C.L. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria // Clin. Chest Med. 2002., V. 23. P. 553-567.
17. Martin E., Kamath A.T., Triccas J.A., Britton W.J. Protection against virulent *Mycobacterium avium* infection following DNA vaccination with the 35-kilodalton antigen is accompanied by induction of gamma interferon-secreting CD4⁺ T cells // Infect. Immune. 2000., V. 68., P. 3090-3096.
18. Minami H. Promotion of phagocytosis and prevention of phagosome-lysosome fusion in human peripheral blood monocytes by serotype specific glycopeptidolipid (GPL) antigen of *Mycobacterium avium* complex (MAC) // Kekkaku 1998., V. 73., P. 545-556 (Medline abstract).
19. Neefjes J. CIIV, MHC and other compartments of MHC class II loading // Eur. J. Immunol. 1999., V. 29., P. 1421-1438.
20. Orm I.M., Stokes R.W., Collins F.M. Genetic control of natural resistance to nontuberculous mycobacterial infections in mice // Infect. Immun. 1986., V. 54., P 56-62.
21. Saunders B.M., Frank A.A., Cooper A.M., Orm I.M. Role of $\gamma\delta$ T cells in immunopathology of pulmonary *Mycobacterium avium* infection in mice // Infect. Immun. 1998., V.66., P. 5508-5514.
22. Stokes R.W., Collins F.M. Growth of *Mycobacterium avium* in activated macrophages harvested from inbred mice with differing innate susceptibilities to mycobacterial infection // Infect. Immun. 1988., V. 56., P. 2250-2254.
23. Triccas J.A., Winter N., Roche P.W., Kendrick K.E., Britton W. Molecular and immunological analyses of *Mycobacterium avium* homolog of the immunodominant *Mycobacterium Leprae* 35-kilodalton protein // Infect. Immun. 1998., V.66., P. 2684-2690.
24. Ullrich H.J., Beathy W.L., Russell D.G. Interaction of *Mycobacterium avium*-containing phagosomes with the antigen presentation pathway // J. Immunol. 2000., V.165., P. 6073-6989.
25. Wallace R.J., Glassroth J., Griffith D.E., Oliver K.N., Cook J.J., Cordin F. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997., V. 156. P. 1-25.
26. Yereemeev V.V., Lyadova I.V., Nikonenko B.V., Apt A.S., Abou-Zeid C., Inwald J., Young D/B/ The 19 kD antigen and protective immunity in a murine model of tuberculosis // Clin. Exp. Immunol. 2000., V. 120., P. 274-279.

поступила в редакцию 26.05.2005

принята к печати 15.09.2005