

Бердюгина О.В.¹, Скормяков С.Н.¹, Медвинский И.Д.¹, Ершова А.В.¹, Павлов В.А.¹, Бердюгин К.А.²

Функционально-метаболические изменения иммунокомпетентных клеток при туберкулезе легких (Обзор литературы)

1-Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория диагностических и экспериментальных методов исследования, г. Екатеринбург; 2-Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург;

Berdyugina O.V., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D., Ershova A.V., Pavlov V.A., Berdyugin K.A.

Functional and metabolic changes of immunocompetent cells at tuberculosis of lungs (Literature review)

Резюме

Туберкулез – инфекционное заболевание, широко распространенное среди животных и человека. Исход взаимодействия между бактерией и организмом зависит от иммунологической толерантности пациента. Рецепторы иммунных клеток распознают различные типы патогенов. Так, макрофаги взаимодействуют с Т-клетками воспаления, что вызывает эффективное слияние фагосом с лизосомами для разрушения *M. tuberculosis*. Изменения наблюдаются в метаболизме иммунокомпетентных клеток. Считается, что вторичное иммунодефицитное состояние, которое развивается в течение болезни, характеризуется не столько снижением числа Т-клеток и нарушением соотношения популяций клеток, сколько связано с функциональной несостоятельностью лимфоцитов. Изменения затрагивают и В-клеточное звено.

Ключевые слова: иммунология, метаболизм клеток, макрофаги, распознавание, туберкулез

Summary

Tuberculosis – an infectious disease, widespread among animals and the humans. The interaction outcome between a bacterium and an individual depends on immunological tolerance of the patient. Receptors of immune cages distinguish various types of pathogens. Macrophage interact with inflammation T-cells. It causes effective merge fagosome with lysosome for *M. tuberculosis* destruction. Changes are observed in a metabolism of immunocompetent cells. It is necessary that the secondary immunoscarce condition which develops during an illness, is characterized not only decrease in number of T-cells. It is connected more not with violation of a ratio of populations of cages, and with functional insolvency of lymphocytes. Defeat of the V-cellular link is possible.

Key words: immunology, metabolism of cells, macrophage, recognition, tuberculosis

Туберкулез – инфекционное заболевание, широко распространенное среди некоторых видов животных и человека [1]. Возбудитель инфекции за последние годы был хорошо изучен, расшифрована его генетическая структура, определены факторы вирулентности [2, 3]. Вместе с тем, эпидемическая ситуация по заболеваемости туберкулезом как в регионе, так и в стране в целом остается до сих пор весьма сложной [4, 5], а появившиеся лекарственно-устойчивые штаммы возбудителей осложняют лечение болезни [6, 7].

В настоящее время одной из наиболее частых причин заболевания называют генетическую предрасположенность к ней [8, 9]. Это связывается с особенностями функционирования системы внутриклеточного клиренса

фагоцитов [10], с дефектами системы гуморальных факторов резистентности слизистых оболочек [11], с изменением структуры лектина, отвечающего за распознавание углеводов у патогенов [12], а также ассоциировано с рядом белков, экспрессируемых генами главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – HLA) I и II классов [13]. Очевидно, что определенную роль в инфицировании играет также такой наследственный фактор как уровень половых гормонов, так как встречаемость туберкулеза среди мужчин выше, чем у женщин и составляет от 69 до 75% [14].

Установлено, что не у всех контактировавших с патогеном развивается заболевание [15]. Как мы полагаем, исход взаимодействия между бактерией и индивидуумом

зависит, в значительной степени от иммунологической толерантности пациента, поэтому для понимания процессов формирования резистентности к туберкулезной инфекции необходимо учитывать функциональное состояние иммунокомпетентных клеток.

Взаимодействие патогена и иммунной системы вызывает реакцию как клеточного, так и гуморального звена, а также изменение фагоцитарной активности клеток [16]. В большинстве случаев при низкой антигенной нагрузке (единичные микобактерии) элиминация патогена происходит «силами» врожденного иммунитета, при массивном попадании патогена в организм возможно формирование специфического иммунитета к возбудителю туберкулеза [17]. Исход взаимодействия также может быть различным: от полного выздоровления до заболевания в острой или хронической форме. При хроническом процессе, в месте массивной гибели пораженных фагоцитов наблюдается формирование гранулем, как способа, выработанного иммунной системой для ограничения дальнейшей диссеминации патогена [18]. В том случае, когда формирование гранул недостаточно эффективно, может развиваться диссеминированный туберкулез, что значительно ухудшает прогноз заболевания и затрудняет лечение [19].

TLR (toll-like receptor, толл-подобные рецепторы) распознают различные типы патогенов и обеспечивают первую линию защиты организма [20]. Основным лигандом TLR на поверхности *M. tuberculosis* является арабиноманан, который распознается TLR2 [21]. Кроме того, в распознавании принимает участие также TLR4 [22, 23]. Распознавание арабиноманана осуществляется через взаимодействие с поверхностно-активными белками сурфактанта (surfactant protein) легких SP-A и SP-D, которые осуществляют противомикробную защиту за счет усиления фагоцитоза [17, 24]. Распознавание *M. tuberculosis* через TLR 2 и 4 реализуется как макрофагами, так и дендритными клетками [25, 26].

Фагоцитоз макрофагами возбудителя происходит с участием рецептора класса А (SRA – scavenger receptor class, рецептор класса «сборщик») [27]. Киллинг происходит позднее, лишь через 20-24 часа, спустя 6-12 часов после завершения фагоцитоза [28]. По некоторым данным основной механизм киллинга патогенов макрофагами не зависит от реактивных форм кислорода и азота [29], вместе с тем в этом вопросе остается еще много неясного, установлено лишь, что определенную роль в этих процессах играют эндосомальные протеазы [30].

Для возбудителей туберкулеза макрофаги являются "средой обитания". Оказавшись в результате фагоцитоза внутри клетки, возбудители становятся защищенными как от антител, так и от цитотоксических Т-лимфоцитов. *M. tuberculosis* персистируют внутри эндосом макрофагов после их фагоцитирования. Биогенез фагоцитоза и фаголизосом является процессом, необходимым для удаления патогена, обработки и представления клеткам адаптивного иммунитета антигенов, происходящих из *M. tuberculosis* [31, 32]. Формирование фагосомы запускает запрограммированный процесс созревания фаголизосом,

который контролируют Ca^{2+} и регуляторы движения органелл вокруг малых связывающих белков Rabs из семейства GTP (guanosine triphosphatases, гуанозинтрифосфатаз), эффекторных молекул активируемого каскада, таких как липидные киназы, аппарат слияния мембран и другие молекулы [17].

Микобактерии туберкулеза нарушают Rab-контролируемое движение мембран и препятствуют созреванию фагосомы на стадии, когда патоген для лизосомальных ферментов недоступен, но имеет возможность получать факторы питания [33]. Этот процесс, называемый «арестом созревания фагосом», является критичным для выживания *M. tuberculosis*. Подавляя активность лизосомальных ферментов, *M. tuberculosis* активно размножаются внутри клетки и становятся, таким образом, причиной острого инфекционного процесса.

Установлено, что способность макрофагов убивать внутриклеточные патогены, такие как *M. tuberculosis*, зависит от генетической устойчивости и ассоциирована с геном *bcg* [34]. Основным белковым продуктом, кодируемым этим локусом, является макрофагальный белок, связанный с естественной устойчивостью макрофагов (Natural resistance-associated macrophage protein 1, *Nramp1*) к внутриклеточным патогенам [35]. *Nramp1* является насосом, выкачивающим двухвалентные катионы, такие как Fe^{2+} и Ni^{2+} , из эндосом в цитозоль за счет обмена на протоны. *Nramp1* экспрессирован исключительно в клетках макрофагально-моноцитарной линии. Его основная роль связана с устойчивостью фагоцитов именно к внутрифагосомальным патогенам [35]. У человека дефект *Nramp1* ассоциирован с легочным туберкулезом [36].

Так же как и макрофаги, нейтрофилы взаимодействуют с патогенами, распознавая галактоманан и арабиноманан клеточной стенки. Основным механизмом киллинга для них является продукция перекисных радикалов кислорода, а также дегрануляция нейтрофилов [37]. Этот процесс протекает быстро, так как 50% патогенов погибают за первые 2 часа инкубации клеток [38]. Основной молекулой, повреждающей стенку патогенов, является, сериновая протеаза, входящая в состав гранул фагоцитов [39].

В распознавании антигена участвуют также тучные клетки и эпителиоциты [40], на которых также были обнаружены TLR рецепторы. Состав TLR на этих клетках представлен не полностью, и их экспрессия ниже, чем на макрофагах и дендритных клетках. Тем не менее, их активация через систему TLR приводит к выбросу ряда цитокинов и хемокинов, что определяет хоминг нейтрофилов в место попадания инфекции [41].

Прочие клетки, такие как тромбоциты, тучные, эпителиальные клетки, базофилы и эозинофилы, также могут принимать участие в защите против *M. tuberculosis* за счет связывания через TLR рецепторы, усиливая нейтрофил-опосредованную реакцию, а также оказывая повреждающее действие на патогены за счет продукции дефенсинов [42, 43].

В условиях острого инфекционного процесса в ор-

ганизме, тем не менее, имеются силы, препятствующие распространению возбудителя, и связаны они в первую очередь с CD4+ (cluster of differentiation, кластер дифференцировки) Т-клетками воспаления [12, 44]. Участие данного типа лимфоцитов в организации иммунного ответа реализуется через активацию макрофагов, «ждущих» два сигнала. Первый из них – INF- γ (интерферон-гамма) – цитокин, выделяемый CD4+ Т-клетками воспаления. [45]. Хелперные Т-клетки не секретируют данный цитокин и не могут активировать макрофаги обычным путем. Вторым сигналом для активации макрофагов служит поверхностный TNF- α (tumor necrosis factor, фактор некроза опухолей), который индуцируется к экспрессии после распознавания Т-клетками воспаления иммуногена на мембране макрофагов [46]. Антитела к TNF- α отменяют действие второго сигнала. Цитотоксические Т-клетки становятся активными сразу после распознавания антигена, реализуя потенциальную готовность молекулярного аппарата к уничтожению клеток-мишеней через процесс апоптоза или некроза [47]. Напротив, CD4+ Т-клетки воспаления после распознавания антигена на поверхности макрофагов тратят часы на синтез *de novo* медиаторов, активирующих макрофаги [12]. Вновь синтезированные цитокины, собранные в микровезикулы, проникают в макрофаги в месте контакта с Т-клетками. Такой прямой путь, как и в случае с цитотоксическими Т-лимфоцитами, наиболее экономичен и функционально оправдан, поскольку не затрагивает соседние, инфицированные клетки.

В макрофагах, активированных посредством контакта с Т-клетками воспаления и в результате секреции INF- γ , инициируется ряд биохимических процессов, которые обеспечивают этим клеткам сильные антибактериальные свойства [48]. В условиях взаимодействия макрофагов с Т-клетками воспаления наблюдается более эффективное слияние фагосом, захвативших бактерии, с лизосомами – хранителями протеолитических ферментов, разрушающих внутриклеточные патогены. Процесс фагоцитоза сопровождается кислородным взрывом: образованием кислородных радикалов и окиси азота, обладающих бактерицидной активностью [49]. В условиях костимуляции TNF- α и INF- γ этот процесс идет гораздо активнее [50]. Кроме того, активированные макрофаги усиливают экспрессию молекул II класса МНС и рецептора TNF- α , что приводит к вовлечению в процесс дополнительных наивных Т-клеток [51]. Весь этот комплекс событий обеспечивает достаточно прочный заслон от внутриклеточных патогенов.

Взаимодействующие с макрофагами Т-клетки воспаления не только способствуют усилению внутримacroфагальных биохимических процессов, но при этом сами активируются и выступают в роли организаторов многостороннего иммунного ответа на антиген [44]. Макрофаги, хронически инфицированные внутриклеточными бактериями, могут терять способность активироваться Т-клетками [16]. Массовое включение в процесс новых макрофагов происходит при высвобождении патогенов под влиянием синергического действия на инфицирован-

ные клетки TNF- β (лимфотоксина) и INF- γ – продуктов активированных CD4+ Т-клеток воспаления [15]. Это сочетание цитокинов также эффективно для гибели фибробластов – основных компонентов соединительной ткани, что обеспечивает проникновение иммунокомпетентных клеток к месту локализации инфекции. Ясно, что в условиях мобилизации иммунного ответа, пул эффекторных Т-клеток должен поддерживаться на высоком уровне. Активированные макрофагами Т-клетки воспаления вовлекают дополнительные эффекторы посредством IL-2 (interleukin, интерлейкин), способствующего пролиферации и дифференцировке антигенспецифических Т-клеток. Набор цитокинов, продуцируемых активированными CD4+ Т-клетками воспаления после специфического распознавания патогена, обеспечивает многопрофильное развитие клеточного иммунного ответа [52].

Помимо Т-эффекторов рекрутируются и сами макрофаги [53]. Это реализуется двумя способами: во-первых, посредством индукции дифференцировки макрофагов в костном мозге под влиянием IL-3 и гранулоцитарно-макрофагального колоннестимулирующего фактора, во-вторых, вновь образованные макрофаги под влиянием лимфотоксина и макрофагального хемотаксического фактора начинают миграцию из кровяного русла в очаг локализации инфекции, где они и оседают, испытывая на себе действие макрофагингибирующего фактора, снижающего их подвижность.

Ранее на экспериментальных моделях было показано, что протективный ответ при туберкулезе ассоциирован с активацией Th1 (Т-хелперы 1, T-helper-1-cell) [54], при этом основную роль играют CD4+ Т-клетки. Роль CD8+ Т-клеток в противотуберкулезной защите также обсуждается [55]. У людей чаще регистрируют формирование Th1 пула клеток в иммунном ответе на *M. tuberculosis*, однако есть работы, в которых показано участие в патогенезе туберкулеза и Th2 [56].

Неспецифические факторы устойчивости организма человека, составляющие систему барьерных органов и тканей, клеток и биологических жидкостей реагируют распознаванием *M. tuberculosis* с последующим киллингом и выведением их из организма [57]. Эффективность защитных неспецифических факторов зависит от многих факторов. Макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, моноциты и естественные киллеры могут непосредственно убивать патогены или подавлять их способность к размножению, осуществляя активный выброс внутриклеточных бактерицидных субстанций (лизосомально-катионные белки, супероксидные радикалы, гидролитические ферменты) и/или за счет фагоцитоза с последующим внутриклеточным перевариванием. Система компонента, лизоцим, β -лизины и ряд других компонентов с той или иной долей успеха служат внеклеточному перевариванию возбудителя [58]. Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что способность эффективно удалять патогены с поверхности слизистых, а также устойчивость фагоцитов к внутрифагосомальным возбудителям инфекций являются основными протективными факторами при защите от туберкулеза.

Изменения при контакте с патогеном наблюдаются во внутриклеточном метаболизме иммунокомпетентных клеток. Так, с первых минут реакции бласттрансформации в лимфоцитах увеличивается потребление аденозинтрифосфата (АТФ) [59]. Активация энергетического обмена в этот период проявляется не только в ускорении обмена АТФ, но и в увеличении синтеза пиридиннуклеотидов, в которых непосредственное участие принимает аспарагин и аспарагиновая кислота [60]. В результате отмечается значительное повышение внутриклеточного уровня никотинамидадениндинуклеотида – НАД (в 6-11 раз) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата – НАДФ (в 10-21 раз) [61]. Известно, что усиление синтеза пиридиновых нуклеотидов в активированных лимфоцитах необходимо для поддержания оксидоредуктазных реакций, для синтеза ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), репаративных реакций [62]. Высокую значимость в поддержании функциональной активности клеток иммунной системы имеют глутатион и ферменты глутатионового метаболизма [63]. Глутатион непосредственно модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Лимфоциты, обедненные глутатионом, не в полной мере не развивают реакцию бласттрансформации на митогенные лектины. Экзогенный глутатион частично поддерживает уровень внутриклеточного глутатиона и позволяет полностью восстанавливать пролиферацию, а эндогенный играет ключевую роль в метаболических реакциях, связанных с синтезом ДНК, а также опосредует эффекты экзогенных тиолов [64]. Метаболическая роль глутатиона и ферментов глутатионового обмена связана также с антиоксидантными процессами. Предполагается, что синтез и восстановление глутатиона через глутатионредуктазу обеспечивают полноценные эффекторные функции естественных киллеров, направленные на элиминацию инфицированных вирусом клеток [65]. Таким образом, изменение концентрации аминокислот, принимающих участие в синтезе глутатиона, также непосредственно оказывает влияние на метаболические процессы в лейкоците. К таким аминокислотам относятся глутаминовая кислота, таурин, цистеин [66].

Высокой информативностью для исследования метаболизма активированных лимфоцитов обладают окислительно-восстановительные ферменты [67]. Это связано с тем, что, являясь основными переносчиками электронов в клетке, они осуществляют ключевые реакции клеточного метаболизма и координируют сопряженные метаболические пути. Около 20% сукцинатдегидрогеназы находится в ядре тимоцитов и спленоцитов, из них 10% связано с ядерной мембраной [68].

Значимость изменений уровней активности оксидоредуктаз для реализации эффекторных функций лимфоцитов подтверждается исследованиями метаболизма иммунных клеток при иммунопатологических состояниях. Так, установлено, что у людей с врожденной ферментопатией глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) скорость реакции бласттрансформации значительно замедляется [69]. Обнаружена прямая зависимость между геногеографией наследственного дефицита Г6ФДГ и

распространенностью туберкулеза легких [70]. Обследование пациентов, инфицированных *M. tuberculosis*, показало снижение активности лактатдегидрогеназы, НАДФ-оксидазы и малатдегидрогеназы в лимфоцитах крови, а также увеличение уровня сукцинатдегидрогеназы и Г6ФДГ [71]. Предполагается, что вторичное иммунодефицитное состояние, развивающееся у больных, например вирусными заболеваниями, характеризуется не только и не столько снижением количества Т-клеток и нарушением соотношения их субпопуляций, сколько функциональной несостоятельностью лимфоцитов. Было описано снижение количества АТФ, а также сукцинатдегидрогеназы, кислой, щелочных фосфатаз, цитохром-оксидазы в нейтрофилах и лимфоцитах [72]. С нашей точки зрения, данные процессы развиваются следующим образом. Уменьшение активности оксидоредуктаз приводит к снижению интенсивности энергетических реакций в клетках и, как следствие, понижению уровня ключевой реакции пентозофосфатного цикла и НАДФН-зависимых пластических процессов. Следствием этого становится снижение уровня реакций восстановления глутатиона. В дальнейшем может наблюдаться дефицит некоторых ферментов пуринового обмена, например, пуриннуклеозидфосфорилазы, проявляющийся в виде комбинированного иммунодефицитного синдрома, с поражением не только Т-клеточного, но и В-клеточного звена иммунитета. Не вызывает сомнения тот факт, что для характеристики функционального состояния иммунокомпетентных клеток метаболические показатели обладают высокой информативностью, вместе с тем, клинических исследований такого рода во фтизиатрической практике проведено немного. Данные последних лет позволили установить, что совместно с нарастанием тяжести туберкулезного процесса увеличивается и дефицит аминокислот в плазме, наиболее выраженный при казеозной пневмонии [73]. В первые месяцы антибактериальной терапии дефицит аминокислот еще более усугубляется. Было выявлено, что уровень аминокислот изменяется как у больных с явлениями диспротеинемии, так и у лиц с нормальным соотношением белковых фракций, что объясняется как наличие, значительных резервных возможностей организма в регуляции постоянного гомеостаза. Изменения касаются таких аминокислот как лейцин, изолейцин, валин, треонин, и глутаминовая кислота. Также, в ряде работ показано снижение серосодержащих соединений в моче при туберкулезе.

Результаты экспериментальных работ показали, что высокая устойчивость некоторых видов животных, например крыс, к *M. tuberculosis* связана с большой концентрацией в их тканях, в том числе в лейкоцитах, таких аминокислот и их производных как таурин, аргинин, глутатион, полиамины [74]. Морские свинки имеют высокую чувствительность к туберкулезу с быстрой генерализацией процесса, что объясняется некоторыми авторами сниженной концентрацией свободных аминокислот в тканях и лейкоцитах [75]. Наличие у морских свинок высокого содержания предшественников глутатиона, в таком случае имеет очевидный компенсаторный харак-

тер: таким путем организм мобилизует серосодержащие метаболиты, превращает их в таурин, ответственный за стимуляцию лейкоцитарного роста кровотока, клеточного звена иммунитета, антиоксидантной и детоксикационной систем. В лейкоцитах также обнаружено повышение концентрации аргинина, которое связывается с его интенсивным использованием в генерации оксида азота - важнейшего защитного механизма по отношению к *M.tuberculosis* в фагоцитирующих клетках [76].

Таким образом, основные направления изучения взаимодействия иммунокомпетентных клеток и патогена сосредоточились в настоящее время на раскрытии глубинных механизмов, относящихся к разделу молекулярно-генетической биологии видов. Вместе с тем, остаются нерешенными вопросы участия некоторых популяций иммунокомпетентных клеток в элиминации *M.tuberculosis*, межклеточной кооперации, цитокиновой регуляции и острофазного ответа на внедрение патогена в организм, которые могут быть получены при более глубоком изучении функционально-метаболических изменений иммунокомпетентных клеток. ■

Бердюгина О.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Скорняков С.Н., д.м.н. директор ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Медвинский И.Д., д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Ершова А.В., младший научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Павлов В.А., д.м.н. ведущий научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Бердюгин К.А., д.м.н. заместитель директора по науке ФГБУ «УНИИТО» Минздрава России, г.Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: д.б.н. Бердюгина Ольга Викторовна, 620131 Екатеринбург, ул. Татищева 77-310, +7-904-988-43-82, berolga73@rambler.ru

Литература:

1. Корецкая Н.М., Чушкина А.А. Инfiltrативный туберкулез легких Туберкулез и болезни легких 2012; 4: 46-49.
2. Дорожкова И.Р. Возбудитель туберкулеза: история открытия и изучения Туберкулез и болезни легких 2012; 3: 3-14.
3. Вейр Б. Анализ генетических данных М.:Мир, 2005.
4. В поисках новых источников финансирования развития: обзор мирового экономического и социального положения, 2012 год (обзор) Экономические и социальные вопросы: ООН Нью-Йорк, 2012; 6: 36 (электронный ресурс http://www.un.org/en/development/desa/policy/wess/wess_current/2012wess_overview_ru.pdf).
5. Мишин В.Ю., Жестовских С.Н. Рецидивы туберкулеза органов дыхания Проблемы туберкулеза и болезней легких 2004; 4: 11-13.
6. Zhang Y., Yew W.W. Механизмы развития лекарственной устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis* Int. J tuberc lung dis 2009; 13(11): 1320-1330.
7. Caminero J.A. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: эпидемиология, факторы риска и выявление случаев Int. J tuberc lung dis 2010; 14(4): 382-390.
8. Ставицкая Н.В. Исследование генетических факторов у детей с латентной туберкулезной инфекцией Фундаментальные исследования 2010; 5: 53-59 URL: www.gae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=7782366 (дата обращения: 19.02.2013).
9. Богдельникова И.В., Сергеев А.С., Арапова Р.К. и соавт. Исследование уровней гетерозиготности у больных туберкулезом легких с различной эффективностью лечения Вестник РАМН 2000; 3: 15-21.
10. Еремеев В.В. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию Проблемы туберкулеза 2004; 8: 3-7.
11. Li Wu, Deng Guangcun, Li Min et al. Roles of Mucosal Immunity against *Mycobacterium tuberculosis* Infection Tub. Res. and Treat. 2012; 2012: 12.
12. Ocejo-Vinyals J.-Gonzalo, Lavnn-Alconero Lucna, S6nchez-Velasco Pablo et al. Mannose-binding lectin promoter polymorphisms and gene variants in pulmonary tuberculosis patients from Cantabria (Northern Spain) Pulm.Med. 2012; 2012: 6.
13. Арчакова Л.И., Кноринг Б.Е., Павлова М.В. Иммуногенетический профиль больных туберкулезом легких и возможности совершенствования терапии Вестник Санкт-Петербургского университета 2009; 11(2): 61-66.
14. Визель А.А., Гурелева М.Э. Туберкулез М.:ГЭОТАР Медицина, 2000.
15. Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г. Противотуберкулезный иммунитет. Часть II. Украинский пульмонологический журнал 2010; 4: 53-58.
16. Еремеев В.В., Майоров К.Б. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию Проблемы туберкулеза 2002; 3: 54-57.
17. Свиршевская Е.В., Митрофанов В.С., Шендерова Р.И. и соавт. Иммунитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) Проблемы медицинской микологии 2005; 7(1): 3-13.
18. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis Nat Rev Immunol 2012; 12(5): 352-366.
19. Dagaonkar R.S., Udawadia Z.F. Disseminated tuberculosis with immune thrombocytopenic purpura Lung India 2012; 29(1): 63-65.
20. Takeda Kiyoshi, Shizuo Akira Toll-like receptors in innate immunity Int. Immunol 2005; 17 (1): 1-14.
21. Noss E.H., Pai R.K., Sellati T.J. Toll-like receptor 2-dependent inhibition of macrophage class II MHC expression and antigen processing by 19-kDa lipoprotein of *Mycobacterium tuberculosis* J. Immunol 2001; 167: 910-918.
22. Zaki H.Y. Leung K.H., Yiu W.C. et al. Common polymorphisms in TLR4 gene associated with susceptibility to pulmonary tuberculosis in the Sudanese Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16(7): 934-940.
23. Shah A. Javeed, Vary Jay C., Chau Tran T. H. et al. Human tollip regulates TLR2 and TLR4 signaling and its polymorphisms are associated with susceptibility to tuberculosis The J of Immunol 2012; 10.4049: 1103541.

24. Hall-Stoodley, Watts L. G., Crowther J.E. et al. Mycobacterium tuberculosis binding to human surfactant proteins A and D, fibronectin, and small airway epithelial cells under shear conditions *Infect and Immun* 2006; 74(6): 3587–3596.
25. Soloff A.C., Barratt-Boyes S.M. Enemy at the gates: dendritic cells and immunity to mucosal pathogens *Cell Research* 2010; 20(8): 872–885.
26. Mihret A., Mamo G., Tafesse M. et al. Dendritic cells activate and mature after infection with Mycobacterium tuberculosis *BMC Research Notes* 2011; 4(247): 7.
27. Sever-Chroneos Z., Tvvinnereim A., Hunter R.L. et al. Prolonged survival of scavenger receptor class A-deficient mice from pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection *Tuberculosis* 2011; 1: 69–74.
28. Mazurek Jolanta, Ignatowicz Lech, Kallenius Gunilla et al. Divergent effects of Mycobacterial cell wall glycolipids on maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells *PLoS One* 2012; 7(8): 42515.
29. Nathan Carl, Shiloh U. Michael Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens *PNAS* 2000; 97: 168841–168848.
30. Bruns Heiko, Stegelmann Frank, Fabri Mario et al. Abelson tyrosine kinase controls phagosomal acidification required for killing of Mycobacterium tuberculosis in human macrophages *The J of Immun* 2012; 10.4049: 1201538.
31. Сахно Л.В., Распай Ж.М., Тихонова М.А. и соавт. Дефект антигенпрезентирующих клеток у больных туберкулезом легких *Медицинская иммунология* 2009; 11(2-3): 245–254.
32. Сахно Л.В., Черных Е.Р. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких *Туберкулез и болезни легких* 2012; 1: 3–9.
33. Deretic V., Singh S., Master S. Mycobacterium tuberculosis inhibition of phagolysosome biogenesis and autophagy as a host defence mechanism *Cellular Microbiol.* 2006; 8(5): 719–727.
34. Buu N., S6nchez F., Schurr E. The Bcg Host-Resistance Gene *Clin Infect Dis* 2000; 31(3): 81–85.
35. Zhang W., Shao L., Weng X. et al. Variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 gene (NRAMP1) are associated with severe forms of pulmonary tuberculosis *Clin Infect Dis* 2005; 40(9): 1232–1236.
36. Selvaraj P., Chandra G., Kurian S.M. NRAMP1 gene polymorphism in pulmonary and spinal tuberculosis *Curr Sci* 2002; 82:451–454.
37. Alamelu Raja *Immunology of tuberculosis Indian J Med Res* 2004; 120: 213–232.
38. Clemens A. Regina, Newbrough A. Sally, Chung Y. et al. Elaine PRAM-1 is required for optimal integrin-dependent neutrophil function *Mol Cell Biol* 2004; 24(24): 10923–10932.
39. Danelishvili Lia, Everman L. Jamie, McNamara J. Michael et al. Inhibition of the plasma-membrane-associated serine protease cathepsin G by Mycobacterium tuberculosis Rv3364c suppresses caspase-1 and pyroptosis in macrophages *Front. Microbio* 2012; 2: 281–283.
40. Li Y., Wang Y., Liu X. The role of airway epithelial cells in response to mycobacteria infection *Clin. and Dev. Immun.* 2012; 2012(791392): 11.
41. Hayashi Fumitaka, Means K. Terry, Luster D. Andrew Toll-like receptors stimulate human neutrophil function *Blood* 2003; 102(7): 2660–2669.
42. Каминская Г.О., Серебряная Б.А., Мартынова Е.В. Исследование тромбоцитарной и плазменной систем гемостаза у больных туберкулезом легких *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2006; 7: 54–57.
43. Rivas-Santiago B., Sada E., Tsutsumi V. Et al. u-defensin gene expression during the course of experimental tuberculosis infection *J of Infect Dis* 2006; 194(5): 697–701.
44. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии *Журнал Академии медицинских наук* 2004; 10(2): 352–357.
45. Cooper A.M., Khader S.A. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis *Immunol. Rev.* 2008; 226(1): 191–204.
46. Cho H., Lasco T.M. Recombinant guinea pig tumor necrosis factor alpha stimulates the expression of IL-12 and the inhibition of Mycobacterium tuberculosis growth in macrophages *Infect.Immun* 2005; 73(3): 1367–1376.
47. Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. и соавт. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: влияние M. Tuberculosis на течение иммунного ответа *Бюллетень сибирской медицины* 2012; 3: 79–86.
48. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Никонов С.Д. и соавт. Дисфункции макрофагов, генерированных из моноцитов крови больных туберкулезом легких *Бюллетень СО РАМН* 2010; 30(2): 101–108.
49. Voskuil I. Martin, Bartek L. Iona, Visconti Kevin et al. The response of Mycobacterium Tuberculosis to reactive oxygen and nitrogen species *Front. Microbio* 2011; 2:105.
50. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumor necrosis factor and more *Annals of the Rheumatic Dis.* 2005; 64(4): 24–28.
51. Владимирский М.А., Мордовская Л.И., Шипина Л.К. и соавт. Антиген-специфическая индукция фактора некроза опухоли в оценке активности туберкулезной инфекции *Туберкулез и болезни легких* 2011; 11: 45–49.
52. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганова Е.В. и соавт. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких *Проблемы туберкулеза* 2004; 5: 23–27.
53. Peters W., Ernst J.D. Mechanisms of cell recruitment in the immune response to Mycobacterium tuberculosis *Microbes and Infect.* 2003; 5(2): 151–158.
54. Kamath A.T., Mastelic B., Christensen D. et al. Synchronization of dendritic cell activation and antigen exposure is required for the induction of Th1/Th17 responses *J Immunol* 2012; 188(10): 4828–4837.
55. Kamath A.B., Woodworth J., Xiong X. et al. Cytolytic CD8+ T cells recognizing CFP10 are recruited to the lung after Mycobacterium tuberculosis infection *The J of Exp Med* 2004; 200(11): 1479–1489.
56. Nagarkar D.R., Poposki J.A., Comeau M.R. et al. Airway epithelial cells activate TH2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(1): 225–232.
57. Жаитова З.К., Уразова О.И., Хасанова Р.Р. и соавт. Особенности иммунофенотипа дендритных клеток и Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких *Фундаментальные исследования* 2012; 12(2): 386–390, URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10000123 (дата обращения: 25.02.2013).
58. Wivagg C. Molecular genetics of beta-lactam sensitivity and resistance in M. tuberculosis *Cambridge: Harvard University, Massachusetts*; 2012.
59. Puiying A. Mak, Rao P.S.Srinivasa, Tan Ping Mai et al. A high-throughput screen to identify inhibitors of ATP homeostasis in non-replicating Mycobacterium tuberculosis *ACS Chem. Biol* 2012; 7(7): 1190–1197.
60. Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis *Free Radical Biol. and Med.* 2010; 48(6): 749–762.

61. Gutierrez J. Maria, McSherry D. George, Ishmael T. Faoud et al. Residual NADPH oxidase activity and isolated lung involvement in x-linked chronic granulomatous disease Case Rep. in Pediatrics 2012; 2012(974561): 6.
62. Lousada S., Flyrido M., Appelberg R. Regulation of granuloma fibrosis by nitric oxide during *Mycobacterium avium* experimental infection Int J Exp Pathol 2006; 87(4): 307-315.
63. Shubhangi M. Dalvi, Vinayak W. Patil, Nagsen N. Ramraje The roles of glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase and the carbonyl protein in pulmonary and extra pulmonary tuberculosis J Clin Diagn Res 2012; 6(9): 1462-1465.
64. Gold B., Pingle M., Brickner S.J. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitizes *Mycobacterium tuberculosis* to endogenous and exogenous antimicrobials Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109(40): 16004-16011.
65. Guerra C., Johal K., Morris D. et al. Control of *Mycobacterium tuberculosis* growth by glutathione-enhanced natural killer cells Clin and exp. Immun. 2012; 168(1): 148-152.
66. Grimble F.R. The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans J. Nutr. 2006; 136(6): 1660-1665.
67. Сахно Л.В., Хонина Н.А., Норкина О.В. и соавт. Участие оксида азота в развитии туберкулиновой анергии у пациентов с туберкулезом легких Проблемы туберкулеза 2001; 8: 42-46.
68. Petrova G.V. Proapoptotic action of alpha-tocopheryl succinate in rat thymocytes is conditioned by the inhibition of mitochondrial succinate dehydrogenase Ukr Biokhim Zh 2006; 78(4): 104-111.
69. Elyassi Ali R., Rowshan H.H. Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature Anesth Prog 2009; 56(3): 86-91.
70. Balgir S. Community Expansion and Gene Geography of Sickle Cell Trait and G6PD Deficiency, and Natural Selection against Malaria: Experience from Tribal Land of India Cardiovasc. & Hematol. Agents in Med. Chem. 2012; 10(1): 3-13.
71. Gupta S., Pawaria S., Lu An C. et al. Unconventional hexacoordinated flavohemoglobin from *Mycobacterium tuberculosis* J Biol Chem 2012; 287(20): 16435-16446.
72. Филинюк О.В., Земляная Н.А., Стрелис А.К. и соавт. Цитохимическая и микробицидная активность фагоцитов крови у больных туберкулезом легких Бюллетень сибирской медицины 2007; 1: 62-66.
73. Мишин В.Ю., Дейкина О.Н., Назарова Н.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии Consilium Medicum 2004; 6(4): 12658 (Электронный ресурс <http://www.consilium-medicum.com/article/12658>).
74. Olinto S.C.F., Adriro M.G., Castro-Barbosa T. Et al. Arginine induces GH gene expression by activating NOS/NO signaling in rat isolated hemi-pituitaries Braz J Med Biol Res 2012; 45(11): 1066-1073.
75. Turner O.C., Basaraba R.J., Frank A.A. Granuloma formation in mouse and guinea pig models of experimental tuberculosis Cellul. and Mol. Mechanisms 2003; 6: 65-84.
76. Каминская Г.О. Оксид азота и его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания Проблемы туберкулеза и болезней легких 2004; 6: 3-11.