

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

Гуморальная регуляция иммунного ответа при туберкулезе легких

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., Medvinsky I.D., Ershova A.V., Pavlov V.A., Berdyugin K.A.

Humoral regulation of the immune answer at tuberculosis of lungs

Резюме

Основная задача иммунологических исследований при туберкулезе – оценка состояния больного и выявление изменений в иммунной системе для выявления патогенеза заболевания. Целью работы стало изучение цитокинового профиля у больных, инфицированных *M. tuberculosis* для оценки гуморальной регуляции иммунного ответа. Исследование проведено с участием 39 человек, составивших три группы: 10 здоровых людей, 15 больных с диагнозом туберкулез легкого, туберкулома, 14 пациентов с инфильтративным туберкулезом. Определяли концентрацию цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , популяционный состав лейкоцитов и лимфоцитов, а также фагоцитарную активность моноцитов, нейтрофилов. Установлено, что изменение баланса между цитокинами является стратегией выживания для *M. tuberculosis*. Одним из основных цитокинов, определяющим устойчивость иммунной системы к туберкулезу является TNF- α . Концентрация IL-1 β в крови коррелирует с тяжестью инфекционного процесса при туберкулезе легких.

Ключевые слова: интерлейкины, фактор некроза опухоли, фагоцитоз, туберкулез

Summary

The main task of immunological researches at tuberculosis – an assessment of a condition of the patient, definition of changes in immune system, studying of pathogenesis of diseases. Concentration studying cytokines at the patients infected with *M. tuberculosis*, definition of regulation of the immune answer became the purpose of work. Research is conducted with participation of 39 people. They were united in three groups: 10 healthy people, 15 patients with lung tuberculosis, tuberculoma, 14 patients with infiltrative tuberculosis. Determined concentration cytokines by IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , structure of leukocytes and lymphocytes, and also phagocyte activity of monocytes, neutrophils. It is established that balance change between cytokines is strategy of a survival for *M. tuberculosis*. One of main cytokines, defining resistance of immune system to tuberculosis, is TNF- α . Concentration of IL-1 β in blood correlates with weight of infectious process at tuberculosis of lungs.

Key words: interleukins, tumor necrosis factor, phagocytosis, tuberculosis

Введение

Туберкулез – одно из самых распространенных инфекционных заболеваний, принадлежащее к числу межвидовых инфекций [1]. В настоящее время все более отчетливо проявляются изменения в характере этого заболевания. В результате эволюции происходит адаптация микобактерий туберкулеза к меняющимся условиям окружающей среды, формирование высоковирулентных и лекарственно-устойчивых штаммов, изменение патогенных свойств и диагностически значимых признаков [2].

Основная цель иммунологических исследований при туберкулезе – оценка состояния больного и иденти-

фикация возможных изменений в иммунной системе, в том числе и регуляторных взаимосвязей, которые могут быть использованы для понимания патогенеза заболевания, прогнозирования течения восстановительного периода, дифференциальной диагностики различных форм туберкулеза и решения других проблем [3].

Известно, что клетки иммунной системы регулируют баланс цитокинов [4]. В частности, введение пула лимфоцитов у пациентов с *M. tuberculosis* приводит к значительному снижению IL-12 (interleukin, интерлейкина) и INF- γ (interferon, интерферона). Сообщается также о фактах увеличения TGF- β (transforming growth factor, транс-

формирующего фактора роста) в ответ на синтез IL-6 и TNF- α (tumor necrosis factor, фактора некроза опухоли) клетками иммунной системы при туберкулезе легких [5].

Целью нашего исследования стало изучение цитокинового профиля у больных, инфицированных *M. tuberculosis*, позволяющего оценить гуморальную регуляцию иммунного ответа при туберкулезе легких.

Материалы и методы

Клинико-диагностическое исследование проведено с участием 39 человек. Первую (контрольную) группу составили 10 практически здоровых людей, доноров крови, для установления референтных значений определяемых показателей в популяции жителей Уральского региона. Вторая и третья группы подверглись ретроспективному анализу по итогам обследования и лечения в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации» города Екатеринбурга согласно поряку оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Минздравсоцразвития России №1224н от 29 декабря 2010 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации»). Вторая группа пациентов включала 15 больных с впервые выявленным диагнозом «туберкулез легкого, туберкулома», третья – 14 пациентов с впервые выявленным диагнозом «инфильтративный туберкулез», локализованный в пределах одной доли легкого. К моменту обследования никто из пациентов не имел клинических проявлений других патологических процессов, кроме изучаемых. Все три группы были сопоставимы по возрасту (21 — 50 лет) и гендерному распределению (1:1).

Кровь для анализа забиралась однократно натощак утром из локтевой вены: для определения цитокинового профиля – в сухую пробирку, для определения основных популяций лейкоцитов и лимфоцитов – с антикоагулянтом ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты), для оценки фагоцитарной активности клеток – с литий-гепарином.

Концентрацию интерлейкинов определяли после однократного замораживания сыворотки, полученной обычным способом, и хранения ее до исследования не более 1 месяца при температуре – 200С, экспрессию поверхностных антигенов и фагоцитарную активность клеток исследовали непосредственно после взятия крови.

Определение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Human IL-1beta, IL-4, IL-6 и TNF- α total Platinum ELISA Bender MedSystems соответственно (фирма eBioscience, GmbH, Germany) на микропланшетном фотометре Multiskan Ascent (фирма Thermo Electron, Vantaa, Finland). Процедура промывки выполнялась на приборе ATLANTIS (фирма Asys Hitech, GmbH, Germany).

Субпопуляции лимфоцитов исследовали методом проточной цитофлуориметрии на приборе COULTER®Epicс®XL (Beckman Coulter, USA), при по-

мощи моноклональных антител того же производителя. Лизис эритроцитов осуществлялся с использованием автоматической станции пробоподготовки Coulter® Q-Prep (Beckman Coulter, USA). Подсчет абсолютного числа клеток проводили с применением флуоросфер Flow-Count (Beckman Coulter, USA). Контроль качества осуществляли с помощью калибровочных частиц Flow-Check (Beckman Coulter, USA). Для исключения аутофлуоресценции образцов использовали изотипический контроль IgG1-FITC/IgG1-PE (Beckman Coulter, USA). Для детекции лейкоцитов применяли линейный дифференцировочный маркер CD45+ (cluster of differentiation, кластер дифференцировки). Подсчитывали общее количество Т-лимфоцитов (CD45+CD3+), число Т-цитотоксических клеток (CD45+CD3+CD8+), Т-хелперов (CD45+CD3+CD4+), Т-NK-клеток (CD45+CD3+CD16+56+), определяли количество В- (CD45+CD19+) и NK-клеток (CD45+CD3+CD16+56+). Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+). Поглонительную способность нейтрофилов и моноцитов оценивали методом проточной цитофлуориметрии согласно инструкций, прилагаемых к наборам Phagotest® (производство ORPEGEN Pharma, BD Bioscience) и BurstTestKit – PhagoBurst (Glycotope Biotechnology, GmbH), в состав которых входили FITC-меченые (флуоресценция изотюнонат) опсонизированные бактерии *E. coli*. Измерялось общее количество фагоцитирующих моноцитов и гранулоцитов (поглощение одной или более бактерий одной клеткой), а также количество клеток, подвергшихся «окислительному взрыву».

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft® Windows® 7 Professional, USA) и программы «STATISTICA» v. 6.0 (StatSoft, USA). Вычисляли основные статистические константы, совокупность данных представляли в виде среднего значения (1), диапазона средней величины и среднеквадратичного отклонения (2) минимального значения выборки (3), максимального значения выборки (4) и медианы (5). Показатели больных сравнивали с данными контрольной группы. Ввиду наличия малой выборки в исследовании, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием непараметрических методов (критерий Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова и Вальда – Вольфовица), уровень значимости принимался равным $p < 0.001$.

Результаты и обсуждение

Известно, что при нарушении слияния фагосомы с лизосомой внутри макрофага, вызванного инфицированием *M. tuberculosis*, происходит изменение фагоцитарных реакций [6]. В результате этого процесс элиминирования патогена из организма нарушается. Стимуляция фагоцитирующих клеток в этих условиях приводит к продукции ими ряда растворимых молекулярных факторов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, хемокинов и других.

Накопление *M. tuberculosis* внутри фагоцитов с синтезом интерлейкинов приводит к развитию феномена хронического воспаления. Одной из протективных воспалительных молекул организма является IL-1 β , кон-

Таблица 1. Интерлейкины обследованных пациентов

Исследованные показатели	Единицы измерения	Контрольная группа n=10	Туберкулома n=15	Инфильтративный туберкулез n=14
IL-1 β	пг/мл	2,45 ¹	1,15	97,06
		(0,00-5,52) ²	(0,00-2,87)	(0,00-384,85)
		0,00	0,00	0,00
		9,99 ⁴	3,55	864,49
		2,37 ⁵	0,08	1,05
				p<0,0001
IL-4	пг/мл	0,52	0,00	106,76
		(0,00-2,15)	(0,00-0,00)	(0,00-423,85)
		0,00	0,00	0,00
		5,17	0,00	952,30
		0,00	0,00	0,00
				p<0,0001
IL-6	пг/мл	0,32	1,02	6,31
		(0,00-0,81)	(0,00-2,43)	(0,00-24,46)
		0,00	0,00	0,00
		1,31	3,55	54,69
		0,00	0,43	0,00
		p<0,0001		p<0,0001
TNF- α	пг/мл	3,58	5,03	7,17
		(0,00-14,88)	(0,00-17,36)	(0,00-21,91)
		0,00	0,00	0,00
		35,76)	30,19	39,93
		0,00	0,00	0,00
		p<0,001		p<0,001

Где 1 – среднее значение, 2 – среднее \pm стандартное отклонение,
3 – минимальное значение, 4 – максимальное значение, 5 – медиана
p – в сравнении с контрольной группой

центрация которого, по данным нашего исследования, возрастала и коррелировала с тяжестью инфекционного процесса (табл. 1). В частности, при инфильтративном туберкулезе у больных уровень в среднем составлял 97,06 пг/мл, при ограниченном туберкулезом процессе (туберкулома) – 1,15 пг/мл, что для последних не выходило за пределы нормальных значений.

Необходимо отметить, что непосредственно количество моноцитов у больных с выраженной формой инфекции (инфильтративный туберкулез) было достоверно увеличено (табл. 2). Отмечалась и высокая фагоцитарная активность, чего нельзя сказать о моноцитах больных с ограниченным патологическим процессом (туберкулома): фагоцитарный резерв которых был в среднем на 17,6% ниже, чем в контрольной группе (табл. 2). То же можно отметить и для метаболической активности моноцитов – у больных с туберкуломой способность к «окислительному взрыву» была снижена на 34,3% в сравнении с группой здоровых добровольцев (p<0,0001).

Другим показателем, характеризующим метаболическую активность моноцитов является продукция ими TNF- α , интерлейкина который они синтезируют в ответ на проникновения патогена, активируя клеточные реакции. Концентрация его увеличивалась у больных обеих групп в сравнении с контролем (табл. 1).

Иными клеткам, участвующими в поглощении M. tuberculosis, попадающими в организм, являются нейтрофилы. В результате проведенного исследования установлено, что количество их при туберкулезе легких снижалось с понижением их поглотительной способно-

сти (табл. 2). При инфильтративном туберкулезе фагоцитарная активность была снижена на 20,7% относительно показателей, отмечавшихся у доноров крови, а при туберкуломе – на 32,2% (p<0,0001). В последнем случае это сопровождалось «угнетением» продукции супероксида иона в 1,6 раза (p<0,0001) – таблица 2.

Клеточные реакции у обследованных пациентов характеризовались следующими особенностями. Отмечалось понижение числа Т-тимфоцитов: как Т-хелперов (на 7,5% при туберкуломе, на 21,2% - при инфильтративном туберкулезе), так и Т-цитотоксических клеток (на 19,7% при туберкуломе, на 26,8% - при инфильтративном туберкулезе) – таблица 3. Известно, что Т-клеточные реакции связаны с прогрессированием у пациентов туберкулеза легких, что видимо, может быть связано с активацией цитокинами Т-хелперов II типа.

Существующее предположение, что некоторые Т-клеточные субпопуляции ($\gamma\delta$ -, Т-НК-) служат активаторами продукции цитокинов, в ответ на обнаружение ими липидов и гликопротеидов поверхностных бактериальных патогенов [7] находит свое подтверждение в данной работе. В частности, отмечалось значительное увеличение числа Т-НК-лимфоцитов у больных с инфильтративной формой туберкулеза легких: более, чем в 3,5 раза (табл. 3).

Одним из важнейших модуляторов развивающейся воспалительной реакции является IL-6, который действует и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. После активации макрофагов и Т-клеток M. tuberculosis-связанными молекулами, опосредован-

Таблица 2. Фагоцитарная активность моноцитов и полиморфноядерных клеток обследованных пациентов

Исследованные показатели	Единицы измерения	Контрольная группа n=10	Туберкулома n=15	Инfiltrативный туберкулез n=14
Моноциты	10 ⁹ /л	0,51 ¹ (0,28-0,75) ² 0,16 ³ 0,85 ⁴ 0,45 ⁵	0,51 (0,35-0,68) 0,26 0,83 0,48	0,65 (0,36-0,94) 0,18 1,18 0,60 p<0,0001
Фагоцитирующие моноциты	10 ⁹ /л	0,34 (0,15-0,54) 0,09 0,69 0,29	0,28 (0,14-0,42) 0,11 0,65 0,26 p<0,0001	0,36 (0,18-0,54) 0,12 0,70 0,39 p<0,0001
Моноциты, продуцирующие супероксиданнон	10 ⁹ /л	0,35 (0,12-0,57) 0,09 0,71 0,30	0,23 (0,09-0,37) 0,06 0,44 0,23 p<0,0001	0,34 (0,17-0,52) 0,13 0,71 0,29 p<0,01
Гранулоциты	10 ⁹ /л	4,54 ¹ (2,55-6,52) ² 2,33 ³ 8,48 ⁴ 3,66 ⁵	3,57 (2,24-4,90) 1,76 6,94 3,64 p<0,0001	4,44 (2,59-6,39) 1,62 7,24 4,26 p<0,0001
Фагоцитирующие гранулоциты	10 ⁹ /л	4,10 (2,29-5,90) 2,19 7,08 3,49	2,78 (1,27-4,28) 0,23 5,83 2,84 p<0,0001	3,25 (1,45-5,04) 0,60 5,90 3,04 p<0,0001
Гранулоциты, продуцирующие супероксиданнон	10 ⁹ /л	3,45 (1,08-5,81) 0,53 8,45 3,04	2,20 (0,72-3,67) 0,67 4,74 1,72 p<0,0001	4,86 (2,51-7,21) 1,90 9,31 4,84 p<0,0001

Где 1 – среднее значение, 2 – среднее ± стандартное отклонение,
3 – минимальное значение, 4 – максимальное значение, 5 – медиана
p – в сравнении с контрольной группой

ной толл-подобными рецепторами синтезируется IL-6, стимулируя иммунный ответ. Выраженное увеличение концентрации IL-6 отмечалось нами в группе с инфильтративным туберкулезом (p<0,0001) – таблица 1, что обусловлено проявлениями системной воспалительной реакции при инфекционном заболевании.

Повышение экспрессии генов, кодирующих IL-4, коррелирует с тяжестью заболевания у больных туберкулезом, установленным ранее как в клинических исследованиях, так и в эксперименте [7]. Компоненты клеточной стенки *M. tuberculosis*, такие как фосфогликолипиды индуцируют IL-4 и IL-13 приводя к повышенной вирулентности микобактерий, в то время как производство IFN-γ, TNF-α и IL-4 антагонистов имеет важное значение для защиты от инфекции [7].

IL-4 является регулятором роста и дифференцировки В-лимфоцитов (табл. 3), а также процесса биосинте-

за ими антител, продуцируется активированными CD4+ Т-лимфоцитами. В связи с тем, что количество клеток, синтезирующих данный цитокин снижалось, нами было отмечено изменение концентрации IL-4 в крови больных, инфицированных *M. tuberculosis* (табл. 1).

Другим важным проявлением деятельности IL-4 является подавление активности макрофагов и продукции ими цитокинов — IL-1β, IL-6, TNF-α, то есть противовоспалительный эффект. В значительной степени это действие обнаружилось нами у больных с выраженной клинической картиной заболевания (инфильтративная форма туберкулеза): повышение концентрации IL-4 в крови в сравнении с контрольной группой составило 205 раз, что согласуется с данными об изменении концентрации IL-1β в 39,6 раза, IL-6 – в 19,7 раза и TNF-α – в 2,0 раза в сравнении с данными у здоровых добровольцев (табл. 1).

Таблица 3. Основные субпопуляции лимфоцитов обследованных пациентов

Исследованные показатели	Единицы измерения	Контрольная группа n=10	Туберкулома n=15	Инfiltrативный туберкулез n=14
Лейкоциты	10 ⁹ /л	7,47 ¹ (5,01-9,93) ² 5,30 ³ 12,40 ⁴ 6,00 ⁵	6,25 (4,21-8,29) 3,20 10,60 6,50 p<0,0001	7,17 (4,87-9,47) 2,90 10,30 7,40 p<0,0001
Лимфоциты	10 ⁹ /л	2,34 (1,80-2,86) 1,46 2,80 2,31	2,17 (1,25-3,08) 0,97 3,32 2,22 p<0,0001	2,08 (1,42-2,74) 0,80 3,45 2,04 p<0,0001
Т-лимфоциты, CD45+CD3+	10 ⁹ /л	1,82 (1,34-2,30) 1,11 2,63 1,95	1,60 (0,76-2,43) 0,75 2,92 1,27 p<0,0001	1,50 (1,14-1,86) 0,61 2,15 1,48 p<0,0001
Т-хелперы, CD3+CD4+	10 ⁹ /л	1,07 ¹ (0,83-1,31) ² 0,68 ³ 1,32 ⁴ 1,16 ⁵	0,99 (0,50-1,50) 0,45 1,96 0,87 p<0,0001	0,95 (0,68-1,21) 0,39 1,37 0,94 p<0,0001
Т-цитотоксические, CD3+CD8+	10 ⁹ /л	0,71 (0,39-1,04) 0,36 1,41 0,62	0,57 (0,22-0,92) 0,17 1,20 0,46 p<0,0001	0,52 (0,32-0,71) 0,21 0,94 0,47 p<0,0001
Т-NK-клетки, CD45+CD3+CD16+56+	10 ⁹ /л	0,04 (0,00-0,07) 0,00 0,09 0,01	0,03 (0,01-0,05) 0,01 0,07 0,02	0,14 (0,04-0,24) 0,02 0,35 0,10 p<0,0001
Иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+	отн.ед.	1,69 (1,07-2,30) 0,80 2,60 1,60	1,98 (1,08-2,87) 0,90 3,90 1,85	2,02 (1,17-2,87) 0,90 4,10 1,90
В-лимфоциты, CD45+CD19+	10 ⁹ /л	0,28 (0,14-0,42) 0,11 0,52 0,26	0,17 (0,63-0,28) 0,06 0,43 0,15 p<0,0001	0,20 (0,07-0,33) 0,07 0,51 0,17 p<0,0001
NK-клетки, CD45+CD3-16+56+	10 ⁹ /л	0,26 (0,10-0,42) 0,08 0,50 0,22	0,22 (0,07-0,38) 0,08 0,47 0,22 p<0,01	0,39 (0,01-0,76) 0,06 0,15 0,32 p<0,0001

Где 1 – среднее значение, 2 – среднее ± стандартное отклонение, 3 – минимальное значение, 4 – максимальное значение, 5 – медиана
p – в сравнении с контрольной группой

Таким образом, получены данные, позволяющие сделать заключение о следующем. Изменение баланса между цитокинами является стратегией выживания для *M. tuberculosis*. Одним из основных цитокинов, определяющим устойчивость иммунной системы к туберкулезу является

TNF-α. Вместе с тем, дополнительная повышенная экспрессия IL-4 может привести к иммунопатологии, а не защищать от инфекции, так как ингибируя эффекты TNF-α можно снизить фагоцитарную активность макрофагов – клеток, играющих первостепенную роль в элиминации микобактерий.

Выводы

1. Концентрация IL-1 β в крови коррелирует с тяжестью инфекционного процесса при туберкулезе легких.

2. TNF- α является одним из основных цитокинов, определяющим устойчивость иммунной системы к туберкулезу.

3. Изменение концентрации IL-4 в крови больных, инфицированных M. tuberculosis согласуется с данными о подавлении им активности макрофагов и изменении продукции IL-1 β в 39,6 раза, IL-6 в 19,7 раза, TNF- α в 2,0 раза.

4. Уровень интерлейкинов в сыворотке крови может свидетельствовать о значительной активации иммунной системы и является одним из факторов, способствующих быстрой реконвалесценции. ■

Бердюгина О.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных ме-

тодов 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, Еришова 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. Elliott A.M., Hodsdon W.S., Kyosiimire J. et al. Cytokine responses and progression to active tuberculosis in HIV-1-infected Ugandans: a prospective study *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98(11): 660-670.
2. Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г. Цитокиновый статус у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *Российский иммунологический журнал* 2011; 5(14, 3-4): 244-253.
3. Чернушенко Е.Ф., Кадан Л.П., Панасюкова О.Р. и соавт. Цитокиновая регуляция и развитие вторичных иммунодефицитных состояний при туберкулезе легких (научный доклад на заседании Ученого совета ДУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского АМН Украины" 16.06.2009 года электронный ресурс www.ifp.kiev.ua.
4. Pereira C.B., Palaci M., Leite O.H. et al. Monocyte cytokine secretion in patients with pulmonary tuberculosis differs from that of healthy infected subjects and correlates with clinical manifestations *Microbes Infect* 2004; 6(1): 25-33.
5. Nemeth J., Winkler H.-M., Boeck L. et al. Specific cytokine patterns of pulmonary tuberculosis in Central Africa *Clinical Immunology* 2011; 138(1): 50-59.
6. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. и соавт. Особенности секреции про- и противовоспалительных цитокинов in vitro у туберкулиноотрицательных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких *Пульмонология* 2010; 5: 46-50.
7. Mark T., Doherty M. Tuberculosis survival strategies *Immunotherapy* 2012; 4(6): 629-647.