

Бердюгина О.В.¹, Бердюгин К.А.², Соломатина Л.В.¹

Разработка лабораторных критериев диагностики туберкулеза легких, основанных на изучении иммунологических реакций периферической крови пациента

1 - ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г.Екатеринбург, Россия, 2 - ГБУЗ СО «ЦСВМП «УИТО им. В.Д.Чаклина», г.Екатеринбург, Россия

Berdyugina O.V., Berdyugin K.A., Solomatina L.V.

Development of laboratory diagnostic criteria of pulmonary tuberculosis on the study of immunological reactions of blood the patient

Резюме

Обоснование. Диагностика туберкулеза легких, прежде всего на ранних стадиях заболевания, остается весьма актуальной задачей, что обусловлено широким распространением патогена в популяции. Изменение лабораторных показателей, отражающих состояние основных звеньев иммунной системы, может являться «зеркалом» развивающейся инфекции. Целью исследования стало установление лабораторных критериев диагностики туберкулеза легких, базирующихся на детекции изменения иммунологических реакций периферической крови пациента.

Методы. Изучены иммунологические показатели крови 160 человек: 25 доноров крови, 99 больных туберкулезом легких (31 пациента с туберкулемами, 44 больных инфильтративным туберкулезом легких, 24 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких) и дополнительной группы из 36 больных, включенной в исследование для проверки статистических гипотез.

Результаты. Установлено, что наличие туберкулема легких сопровождается снижением фагоцитарной и функционально-метаболической активности моноцитов, увеличением числа T-, $\gamma\delta$ -T-клеток. Развитие инфильтративного туберкулеза связано с ростом популяции моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, а также концентрации IL-4, снижением количества T-хелперов и T-цитотоксических лимфоцитов. Формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза согласуется с повышением экспрессии CD11b и CD11c на моноцитах, ростом популяции В-лимфоцитов.

Заключение. Разработаны лабораторные тесты оценки иммунной системы больного, позволяющие установить наличие разных клинических форм туберкулеза легких. Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность предлагаемых тестов варьирует в диапазоне от 80,3% до 97,6%.

Ключевые слова: туберкулез легких; диагностика туберкулеза; периферическая кровь; иммунология; $\gamma\delta$ -T-клетки;

Summary

Background: Diagnosis of pulmonary tuberculosis, especially in the early stages of the disease, is an urgent problem that caused widespread pathogen in a population. Changes in laboratory parameters, presenting the state of the main parts of the immune system may be a "mirror" of infection development.

The aim of the study is the establishment of the laboratory criteria for the diagnosis of pulmonary tuberculosis based on detection of changes in immunological reactions of patient's peripheral blood.

Materials and methods: Immunological parameters of blood of 160 people were studied: 25 blood donors, 99 patients with pulmonary tuberculosis (31 patients with tuberculoma, 44 patients - with infiltrative pulmonary tuberculosis, 24 patients - with fibro-cavernous pulmonary tuberculosis), and an additional group of 36 patients included in the study for statistical evaluation of the hypotheses.

Results: It is found that the presence of lung tuberculoma accompanied by a decrease in phagocytic and functional metabolic activity of monocytes, increased number of T, $\gamma\delta$ -T cells. Development infiltrative tuberculosis associated with increasing the population of monocytes expressing HLA-DR, as well as the concentration of IL-4, decreased number of T-helper and T-cytotoxic lymphocytes. The formation of fibrous-cavernous tuberculosis is consistent with increased expression of CD11b and CD11c on

monocytes, increasing the population of B lymphocytes.

Conclusions: Laboratory tests evaluating the patient's immune system were, allowing to establish the existence of different clinical forms of tuberculous lung. Diagnostic sensitivity and specificity of diagnostic tests proposed in the range of 80,3% to 97,6%.

Key words: pulmonary tuberculosis; diagnosis of tuberculosis; peripheral blood; immunology; $\gamma\delta$ -T cells;

Введение

Диагностика туберкулеза легких на ранних стадиях заболевания остается весьма актуальной задачей [1, 2], что обусловлено широким распространением патогена в популяции [3]. Изменения функционирования иммунной системы человека – одна из стартовых точек развития болезни [4, 5]. Следовательно, изменения лабораторных показателей, отражающих состояние основных звеньев иммунной системы, может являться «зеркалом» развивающейся инфекции.

Целью исследования было установление лабораторных критериев диагностики туберкулеза легких, базирующихся на детекции изменения иммунологических реакций периферической крови пациента.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Дизайн работы – одномоментное проспективное стратифицированное бесповторное изучение показателей крови. Исследованы клинико-лабораторные данные 160 человек, из которых: 25 – были практически здоровыми людьми (донорами крови), 99 – имели один из трех вариантов туберкулезного воспалительного процесса (31 пациент – туберкулемы, 44 человека – инфильтративный туберкулез легких, 24 больных – фиброзно-кавернозный туберкулез легких), 36 больных составили группу для оценки статистических гипотез (распределение клинических вариантов течения туберкулеза, объема поражения легочной ткани и лекарственной устойчивости возбудителя заболевания были сопоставимы с основной группой). Возраст всех участников исследования варьировал от 18 до 55 лет; клинико-лабораторных данных наличия вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В, С не выявлено.

Критерии соответствия

Все исследованные группы людей были сопоставимы между собой по возрасту и гендерной принадлежности.

Условия проведения

Исследования выполнены на базе УНИИФ-филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (изучение данных больных туберкулезом) и ГБУЗ СО «ЦСВМП «УИТО им. В.Д.Чаклина» (исследование контрольной группы).

Продолжительность исследования

Исследования выполнены в период с 2013 по 2016 годы.

Исходы исследования

Оценены в соответствии с регламентом (Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и Приказ МЗ РФ №932н от 15.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»).

Методы регистрации

У всех испытуемых была изучена поглотительная способность нейтрофилов и моноцитов, их готовность к окислительному взрыву, хемотаксическая и антиген-презентирующая функция клеток. Методом проточной цитофлуориметрии определено количество Т-лимфоцитов (CD45+CD3+), В-лимфоцитов (CD45+CD19+), NK-клеток (CD45+CD3-CD16+56+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+), $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов (CD3brightCD4-), TNK-клеток (CD3+CD16+56+), число клеток, экспрессирующих альфа-цепь рецептора IL-2 (CD3+CD25+), количество активированных Т-лимфоцитов и Т-хелперов по экспрессии ими CD25 и HLA-DR, число Т-регуляторных клеток (CD3+CD4+CD127-CD25+), а также готовность к апоптозу (CD3+CD95+, CD3+CD4+CD95+). Концентрацию IL-1 β (интерлейкина), IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, INF- γ (интерферона), TNF- α (фактора некроза опухолей), неоптерина, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), суммарных перекисей, супероксиддисмутазы определяли методом «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа.

Этическая экспертиза

Исследование санкционировано этическим комитетом (протокол №12 от 26.06.13г). Информированное согласие на участие в научно-исследовательском проекте получено у всех обследованных участников.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: Выбранное количество измерений зависело от дизайна исследования, его мощности, избранного уровня статистической значимости (не менее 0,05), стандартного отклонения изучаемых переменных.

Методы статистического анализа: Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы «Statistica For Windows v 6.1», использованы методы описательной и сравнительной статистики, теорема Т.Байеса.

Результаты и обсуждение

При анализе иммунологических показателей больных с туберкулемами было обнаружено угнетение фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,05$) (табл. 1), сопровождавшееся снижением функционально-метаболической активности, оцениваемое по продукции ими супероксиданиона и экспрессии маркера HLA-DR. Также было выявлено понижение концентрации TNF- α с ростом уровня IL-1 β ($p < 0,05$). Наблюдаемые процессы, вероятно, являлись следствием вовлечения этих клеток в процесс отграничения патологического очага. На гранулоцитах у

Таблица 1. Результаты иммунологического обследования больных с туберкулемами

Показатель	Контрольная группа, n=25		Больные с туберкулемами, n=31	
	M/ M±σ	Me	M/ M±σ	Me
Фагоцитирующие моноциты, %	73,9 ¹ (66,5 – 81,3) ²	75,3 ³	57,0* (37,8 – 76,1)	57,9
Метаболически активные моноциты, %	76,0 (65,5 – 86,5)	79,0	58,6* (34,5 – 82,7)	65,7
CD14 ⁺ HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,089 (0,033 – 0,145)	0,089	0,082 (0,004 – 0,161)	0,047
TNF-α, пг/мл	482,7 (0,0 – 2007,3)	102,0	93,7 ** (2,3 – 185,1)	76,2
IL-1β, пг/мл	28,6 (17,4 – 39,8)	30,5	55,5* (0,0 – 229,7)	18,3
CD45 ⁺ CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,58 (1,19 – 1,96)	1,60	1,71 (1,02 – 2,40)	1,63
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,076 (0,015 – 0,137)	0,064	0,094 (0,000 – 0,188)	0,047
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39 (0,11 – 0,66)	0,31	0,45 ** (0,24 – 0,66)	0,47
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,045 (0,000 – 0,089)	0,037	0,037 (0,000 – 0,078)	0,018
MIF, пг/мл	1194,1 (0,0 – 2751,9)	870,0	2448,8 ** (0,0 – 5802,8)	1784,7
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,92 (0,70 – 1,14)	0,88	1,07 (0,62 – 1,53)	0,99
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} , 10 ⁹ /л	0,019 (0,001 – 0,036)	0,014	0,023 (0,011 – 0,034)	0,023
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,21 (0,05 – 0,38)	0,16	0,29 (0,17 – 0,40)	0,31
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,062 (0,015 – 0,110)	0,056	0,073 (0,006 – 0,140)	0,049
CD3 ^{high} CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,066 (0,023 – 0,110)	0,057	0,096* (0,00 – 0,227)	0,063
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD127 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,10 (0,06 – 0,14)	0,10	0,15* (0,12 – 0,18)	0,15
CD45 ⁺ CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,261 (0,124 – 0,397)	0,241	0,207 (0,087 – 0,328)	0,169

Примечание: 1 – среднее арифметическое значение величины (M), 2 – среднее арифметическое значение величины ± среднеквадратическое отклонение (M±σ), 3 – медиана (Me), отличия достоверны в сравнении с данными: * – контрольной группы, ** – больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом

пациентов с туберкулемами увеличивалось количество молекул адгезии CD11b и CD11c. Выявлено повышение числа Т-лимфоцитов (табл. 1) с ростом на них экспрессии маркеров ранней активации CD25, маркера вероятности апоптоза CD95, снижение экспрессии HLA-DR. Обнаруживалось увеличение концентрации MIF. Помимо этого, у больных с туберкулемами отмечалось повышение количества Т-хелперов с выраженным увеличением на них экспрессии маркеров CD25 и CD95; концентрация IL-2 возрастала более чем в 375 раз. Кроме этого, было установлено, что у пациентов этой группы отмечался достоверный (p<0,05) рост популяций НКТ-клеток (табл. 1), γδ-Т-клеток и Т-reg-клеток (CD3+CD4+CD127-CD25+), сопровождаемый снижением популяции НК-клеток. Концентрация IL-6 была увеличена в 12 раз.

При инфильтративном туберкулезе легких отмечено увеличение общего числа моноцитов (табл. 2), повышение на них экспрессии HLA-DR, концентрации неоптерина и IL-1β (p<0,05). Увеличение концентрации последнего, очевидно, объяснялось тем, что у больных данной группы фиксировался активный воспалительный процесс. Кроме этого, у больных инфильтративным туберкулезом легких установлено снижение уровня TNF-α, ко-

личества Т-цитотоксических и γδ-Т-клеток, увеличение субпопуляций НКТ-лимфоцитов и Т-reg-клеток (p<0,05). При этой форме туберкулезного воспаления наблюдалось повышение уровня IL-6, как в сравнении с данными контрольной группы (в 26,5 раза, p<0,01), так и в сравнении с группой больных туберкулемами (в 2,1 раза, p<0,05), а также IL-10. Исследования периферической крови больных инфильтративным туберкулезом легких показали увеличение уровня MIF, INF-γ, IL-2 (в 960 раз в сравнении с контролем и в 2,4 в сравнении с показателями больных туберкулемами), а также IL-4 (p<0,05). Популяция Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD95 и HLA-DR, уменьшалась.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе наблюдался лейкоцитоз (табл. 3), увеличение числа гранулоцитов и моноцитов (p<0,05). Основными функциональными особенностями моноцитов стали повышенный синтез IL-1β и неоптерина, а также увеличение экспрессии CD11b и CD11c (p<0,05). По всей видимости, причиной такого повышения маркеров адгезии является выраженная воспалительная реакция, опосредованная рекрутингом моноцитов с участием цитокинов и активацией хемотаксиса. Гранулоциты характеризовались возрастанием метаболи-

Таблица 2. Результаты обследования больных инфильтративным туберкулезом легких

Показатель	Контрольная группа, n=25		Больные инфильтративным туберкулезом легких, n=44	
	M/ M±σ	Me	M/ M±σ	Me
Общее число моноцитов, 10 ⁹ /л	0,41 ¹ (0,28 – 0,54) ²	0,40 ³	0,54* (0,29 – 0,80)	0,51
CD14 ⁺ HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,089 (0,033 – 0,145)	0,089	0,135 (0,021 – 0,248)	0,098
Неоптерин, нмоль/л	37,5 (22,2 – 52,8)	43,6	58,9*, ** (43,6 – 74,3)	57,3
IL-1β, пг/мл	28,6 (17,4 – 39,8)	30,5	65,8*, ** (26,1 – 105,6)	73,2
TNF-α, пг/мл	482,7 (0,0 – 2007,3)	102,0	305,8 ** (0,0 – 664,7)	145,1
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,59 (0,33 – 0,84)	0,48	0,47 ** (0,26 – 0,68)	0,44
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,066 (0,023 – 0,110)	0,057	0,041*, ** (0,012 – 0,070)	0,030
IL-6, пг/мл	0,29 (0,00 – 0,76)	0,00	7,69*, ** (0,00 – 25,08)	2,77
IL-10, пг/мл	22,3 (0,0 – 71,7)	0,0	74,1*, ** (0,0 – 238,3)	6,3
MIF, пг/мл	1194,1 (0,0 – 2751,9)	870,0	5039,3*, ** (168,9 – 9909,7)	3944,4
INF-γ, пг/мл	9,6 (0,5 – 18,7)	6,1	13,5 (4,5 – 22,5)	9,3
IL-4, пг/мл	0,29 (0,00 – 0,76)	0,00	7,69* (0,00 – 25,08)	2,77
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	20,0 (6,7 – 33,4)	15,0	15,8 ** (0,0 – 32,4)	10,5
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,045 (0,000 – 0,089)	0,037	0,037 (0,002 – 0,072)	0,024

Примечание: 1 – среднее арифметическое значение величины (M), 2 – среднее арифметическое значение величины ± среднеквадратическое отклонение (M±σ), 3 – медиана (Me), отличия достоверны в сравнении с данными: * – контрольной группы, ** – больных туберкулезами

ческой активности клеток, ростом популяции клеток, экспрессирующих CD11b (p<0,05). При фиброзно-кавернозном туберкулезе было зафиксировано увеличение числа В- (p<0,05), NKT-клеток, снижение количества γδ-Т-клеток (p<0,05). На основании полученных данных было сделано предположение о существенной роли γδ-Т-клеток в развитии туберкулеза легких: их недостаточное количество ассоциировано с усилением патологического процесса. Кроме того, у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом было выявлено увеличение экспрессии маркера ранней активации CD25 на Т-лимфоцитах и снижение экспрессии HLA-DR. Одновременно с этим было установлено повышение концентрации MIF (p<0,05). Также при фиброзно-кавернозном туберкулезе на Т-хелперах повышалась экспрессия CD25 и CD95, многократно возрастал уровень IL-2 (в 552 раза, p<0,01), IL-6 (в 32,5 раза) и IL-10 (p<0,05).

Использование теоремы Т.Байеса позволило разработать лабораторные критерии оценки изученных форм туберкулезного воспалительного процесса.

Обсуждение основного результата исследования. На основании вышеизложенного были выделены индивидуальные отличительные особенности иммунологических реакций для изученных форм туберкулезного воспалительного процесса.

В частности, установлено, что туберкулемы характеризовались снижением экспрессии HLA-DR и продукции супероксиданиона моноцитами, уменьшением количества их фагоцитирующих форм; выявлялось уве-

личение числа Т-лимфоцитов, повышение на них экспрессии CD95, рост популяции Т-хелперов, γδ-Т-клеток, снижение количества NK-лимфоцитов.

При инфильтративном туберкулезе легких отличительными стали: повышение количества моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, снижение числа Т-лимфоцитов с понижением числа несущих CD95 маркеры, уменьшение популяции Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, увеличение концентрации IL-4.

Фиброзно-кавернозный туберкулез сопровождался увеличением числа лейкоцитов, нейтрофилов, повышением экспрессии молекул адгезии CD11b и CD11c на моноцитах, увеличением метаболической активности гранулоцитов, ростом популяции В-лимфоцитов.

Резюме основного результата исследования. Наиболее информативными лабораторными критериями оценки изученных форм туберкулезного воспалительного процесса стали: для инфильтративного туберкулеза легких – количество Т-цитотоксических клеток, Т-клеток, экспрессирующих CD95 и уровень неоптерина, фиброзно-кавернозного туберкулеза – число гранулоцитов, несущих молекулы адгезии CD11b и CD11c, В-лимфоцитов и общий пул лимфоцитов периферической крови, а ограниченного специфического процесса (туберкулемы) – число NK-, γδ-Т-клеток и количество Т-клеток, экспрессирующих CD95. Для каждого из предложенных тестов рассчитаны диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность, которые по полученным данным варьируют от 80,3% до 97,6%.

Таблица 3. Результаты обследования больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

Показатель	Контрольная группа, n=25		Больные фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, n=24	
	M/ M±σ (4,41-7,42) ²	Me 5,70 ³	M/ M±σ (5,31 – 11,1)	Me 7,60
Общее число лейкоцитов, 10 ⁹ /л	5,91 ¹ (4,41-7,42) ²	5,70 ³	8,22* (5,31 – 11,1)	7,60
Общее число гранулоцитов, 10 ⁹ /л	3,49 (2,14 – 4,83)	3,39	5,56* (2,81 – 8,31)	4,84
Общее число моноцитов, 10 ⁹ /л	0,41 (0,28 – 0,54)	0,40	0,64* (0,24 – 1,05)	0,52
IL-1β, пг/мл	28,6 (17,4 – 39,8)	30,5	61,2*, ** (24,9 – 97,4)	60,7
Неофертин нмоль/л	37,5 (22,2 – 52,8)	43,6	51,8* (40,6 – 63,0)	52,1
CD14 ⁺ CD11b ⁺ , 10 ⁹ /л	0,38 (0,26 – 0,50)	0,35	0,73* (0,21 – 1,24)	0,58
CD14 ⁺ CD11c ⁺ , 10 ⁹ /л	0,31 (0,18 – 0,43)	0,30	0,59* (0,10 – 1,09)	0,36
Гранулоциты, продуцирующие O ₂ ⁻ , 10 ⁹ /л	3,57 (1,82 – 5,32)	3,14	5,10** (2,50 – 7,70)	4,25
CD14 ⁺ CD13 ⁺ CD11b ⁺ , 10 ⁹ /л	3,18 (1,60 – 4,76)	2,91	5,58* (2,56 – 8,59)	5,48
CD45 ⁺ CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,24 (0,13 – 0,35)	0,23	0,35* (0,11 – 0,60)	0,28
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,062 (0,015 – 0,110)	0,056	0,094* (0,031 – 0,156)	0,086
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,066 (0,021 – 0,110)	0,057	0,039*, ** (0,003 – 0,074)	0,03
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,076 (0,015 – 0,137)	0,064	0,099 (0,017 – 0,180)	0,103
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,045 (0,000 – 0,089)	0,037	0,042 (0,006 – 0,077)	0,036
MIF, пг/мл	1194,1 (0,0 – 2751,9)	870,0	4063,6*, ** (457,5 – 7669,7)	2932,7
IL-10, пг/мл	22,3 (0,0 – 71,7)	0,0	127,4 *, ** (0,0 – 284,0)	98,9

Примечание: 1 – среднее арифметическое значение величины (M), 2 – среднее арифметическое значение величины ± среднеквадратическое отклонение (M±σ), 3 – медиана (Me), отличия достоверны в сравнении с данными: * – контрольной группы, ** – больных туберкулезами

Заключение

Разработанные лабораторные тесты оценки иммунной системы больного позволяют установить наличие разных клинических форм туберкулеза легких. ■

Бердюгина Ольга Викторовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, **Соломатина Лилия Владими-**

ровна, к.м.н. ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г.Екатеринбург, Россия. **Бердюгин Кирилл Александрович**, д.м.н, доцент, ГБУЗ СО «ЦСВМП «УИТО им. В.Д.Чаклина», г.Екатеринбург, Россия. Автор, ответственный за переписку: Бердюгина Ольга Викторовна, Россия, 620049, Екатеринбург, улица Первомайская, д.106, телефон: 8 (904) 988-43-82); e-mail: berolga73@rambler.ru.

Литература:

- Ollar R.A. Application of microRNA markers for early detection of latent tuberculosis transitioning to active tuberculosis. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci.* 2018; 23: 5-6;
- Ryu Y.J. Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Recent Advances and Diagnostic Algorithms. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2015; 78(2): 64 – 71; doi: 10.4046/trd.2015.78.2.64.
- Churchyard G., Kim P., Shah N.S., Rustumjee R., Gandhi N., Mathema B. et al. What we know about tuberculosis transmission: an overview. *The Journal of Infectious Diseases.* 2017; 216(6): 629 – S635; doi.org/10.1093/infdis/jix362.
- Stutz M.D., Clark M.P., Doerflinger M., Pellegrini M. M.tuberculosis: Rewiring host cell signaling to promote infection. *J Leukoc Biol.* 2018; 103: 259 – 268; doi.org/10.1002/JLB.4MR0717-277R.
- Bold T.D., Ernst J.D. CD4+ T-cell dependent IFN-γ production by CD8+ effector T-cells in M.tuberculosis infection. *J. Immunol.* 2012; 189(5): 2530 – 2536.