

Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: роль нарушений исходного состояния иммунологической реактивности организма

Есимова И.Е., Новицкий В.В., Уразова О.И., Хасанова Р.Р., Кошкина А.А., Чурина Е.Г.

The causes of dysregulation of immune response in pulmonary tuberculosis: the role of disorders of the initial state of immunological reactivity of the organism

Yesimova I.Ye., Novitsky V.V., Urazova O.I., Khasanova R.R., Koshkina A.A., Churina Ye.G.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Есимова И.Е., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др.

Рассматриваются генетически детерминированные и приобретенные нарушения иммунологической реактивности при туберкулезной инфекции. Описаны изменения в иммунокомпетентных клетках, проявляющиеся нарушением структуры их клеточных мембран, процессов пролиферации, внутриклеточного метаболизма и функциональной активности, которые обуславливают снижение устойчивости организма к заражению *Mycobacterium tuberculosis* и способствуют формированию вторичной иммунологической недостаточности при туберкулезе легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, иммунологическая реактивность, вторичная иммунологическая недостаточность, иммунокомпетентные клетки, полиморфизм генов.

Genetically determinate and acquired disorders of immune reactivity in tuberculosis infection are discussed in this review. The changes in immunocompetent cells, manifested in a disorder of the structure of their cell membranes, proliferation processes, intracellular metabolism and functional activity, which cause reduced resistance of the organism to infection with *Mycobacterium tuberculosis* and contribute to the formation of secondary immunological deficiency in pulmonary tuberculosis are described.

Key words: pulmonary tuberculosis, immunological reactivity, secondary immunological insufficiency, immunocompetent cells, polymorphism of genes.

УДК 616.24-002.5-097:612.017.1

Среди причин, лежащих в основе развития туберкулеза легких (ТЛ), особая роль отводится комплексу этиологических и патогенетических факторов, обуславливающих нарушение иммунного ответа на *Mycobacterium tuberculosis* и формирование вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), сопровождающей данное заболевание. Важное значение при этом отводится биологическим свойствам возбудителя инфекции (вирулентность, контагиозность, генетически детерминированная лекарственная устойчивость и др.). Однако дисрегуляция иммунных реакций определяется не только свойствами патогена, но и индивидуальными особенностями иммунологической реактивности макроорганизма, опосредуемыми функциональным полиморфизмом контроли-

рующих ее генов либо болезнетворным действием множества внешних и внутренних факторов, оказывающих негативное воздействие на клетки иммунной системы — прямое и опосредованное эпигенетическими механизмами [10, 28]. При этом роль предрасполагающих (пол, возраст, сопутствующие заболевания, вредные привычки, голодание и др.) и способствующих (неблагоприятная социальная среда, низкий уровень жизни, стрессорные воздействия и др.) факторов в ряде случаев является ведущей в этиологии ВИН при ТЛ [24].

Общеизвестно, что реактивность иммунной системы во многом определяется функциональным состоянием иммунокомпетентных клеток, зависящим от их морфоструктурного статуса. Одной из наиболее чувствительных к воздействию неблагоприятных факторов

внешней и внутренней среды клеточных структур является клеточная мембрана. Нарушения ее свойств отражаются на состоянии процессов клеточного метаболизма, гомеостаза, времени жизни клетки и, соответственно, на эффективности выполнения клеткой своих функций [5].

Одним из факторов иммунопатологических расстройств при ТЛ являются структурно-метаболические нарушения в иммунокомпетентных клетках крови, проявляющиеся дестабилизацией цитоплазматической и лизосомальных мембран на фоне активации внутриклеточных ферментных систем [1, 8, 9, 15, 25]. В частности, у больных ТЛ в разгар болезни установлены структурные нарушения плазматической мембраны мононуклеарных лейкоцитов крови, проявляющиеся утратой ворсинчатости, пузыревидными ее вздутиями в сочетании со снижением микровязкости анулярной липидной фазы (т.е. повышением текучести мембраны) и нарушением белок-липидных взаимоотношений [8, 15]. При этом изменения микровязкостных свойств плазматической мембраны клеток являются однонаправленными в лимфоцитах и моноцитах крови как у больных с лекарственно-чувствительным ТЛ, так и с верифицированной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* [25].

Повышение текучести плазматической мембраны мононуклеарных лейкоцитов крови, по-видимому, объясняется модификацией ее фосфолипидного состава с нарастанием пула легкоокисляемых фракций липидов, характеризующихся высоким содержанием ненасыщенных жирно-кислотных остатков [12]. У больных ТЛ показано, к примеру, значительное увеличение содержания в мембране клеток фосфатидилэтаноламина (ФЭА) и фосфатидилинозитола, играющих важную роль в регуляции активности Ca^{2+} - и Mg^{2+} -АТФазы и функционировании кальций-зависимого внутриклеточного сигнального пути [12, 25]. Помимо этого увеличение концентрации ФЭА, содержащего легкоокисляемые полиненасыщенные жирные кислоты, может обуславливать активацию перекисного окисления мембранных липидов и повреждение клеток, стимулируя тем самым их апоптоз [19]. Кроме того, изменения микровязкостных свойств мембраны могут влиять на рецепторный аппарат иммунокомпетентных клеток и тем самым нарушать процессы межклеточной кооперации. Известно, что изменение микровязкости мембраны сопровождается перестройкой сети мембранных белков, приводит к

повышению подвижности фосфолипидных молекул и нарушению процессов «заякоривания» рецепторных молекул в мембране клеток [15].

Существует мнение, что изменения в структуре плазматической мембраны мононуклеаров крови при ТЛ являются отражением адаптационных процессов в организме в ответ на «экстремальные» воздействия и характерны не только для данной категории клеток [2, 25]. Показано, что при воздействии ряда патологических факторов (в том числе и инфекционного происхождения) липидный состав и микровязкость плазматической мембраны в нейтрофилах, эозинофилах, макрофагах — дендритных клетках и лимфоцитах претерпевают однотипные изменения [2]. Кроме того, интересен факт различных по величине, но однонаправленных изменений фосфолипидного состава плазматической мембраны в лимфоцитах и моноцитах крови у больных ТЛ и хронической обструктивной болезнью легких. Данный факт может свидетельствовать об общем (типовом) механизме нарушений в клетках разных морфофункциональных типов при патологических процессах разного генеза, т.е. как при специфическом (вызванном *M. tuberculosis*), так и неспецифическом воспалении в легких [25].

Неоспоримой считается роль дистресса в патогенезе иммунологических расстройств при ТЛ [1]. Известно, что формирование общего адаптационного синдрома происходит в ответ на любые экстремальные воздействия, в том числе при воспалении [23]. При этом активация гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и симпатoadреналовой систем сопровождается резким повышением продукции глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов, вызывающих катаболизм белковых структур, фосфолипидов и липопротеинов, составляющих основу клеточных мембран. Высокие дозы глюкокортикоидов и катехоламинов способны оказывать прямое мембранодестабилизирующее и цитолитическое действие, в первую очередь в отношении лимфоцитов, вызывая развитие выраженной лимфоцитопении, которая дополняется угнетением лимфопролиферативных процессов в органах кроветворения и стимуляцией хоуминга иммунокомпетентных клеток, что приводит к формированию ВИН и ее прогрессированию в динамике воспалительного процесса [1]. В разгар ТЛ подобная дестабилизация мембран может приводить к снижению не только функциональной активности клеток, но и их жизнеспособности, в результате чего происходит массовая гибель иммунокомпетентных клеток в очаге инфекции. Выде-

ляемые при этом медиаторы воспаления (лизосомальные ферменты, простагландины, активаторы фибринолиза и др.) способствуют развитию обширных казеозно-некротических изменений в пораженном органе и создают благоприятные условия для размножения и диссеминации возбудителя. Снижение численности лейкоцитов в сочетании с их низкой функциональной активностью приводит к глубоким вторичным нарушениям в клеточном звене иммунитета, а компоненты и продукты метаболизма активно размножающихся микобактерий в комплексе с продуктами тканевого распада оказывают дополнительное повреждающее действие на клетки, в том числе структурные компоненты их мембран. Это вызывает еще более выраженные изменения в иммунокомпетентных клетках, снижение синтеза ими цитокинов, затрудняет процессы межклеточной кооперации и по принципу «порочного круга» усугубляет ВИН [3, 8].

Противоинфекционный потенциал иммунной системы также во многом зависит от обеспечения организма питательными веществами. При инфекции питание организма ухудшается, что осложняет течение заболевания и способствует хронизации патологического процесса. Особое значение в данном аспекте уделяется белковой недостаточности, наблюдаемой при ТЛ и напрямую связанной с развитием ВИН вследствие нарушений процессов пролиферации Т-хелперных клонов лимфоцитов типа 1 (Th1) [20, 22]. Нарушение процессов пролиферации лимфоидных клеток при ТЛ, сопряженных с биосинтезом белка и обуславливающих наработку клонов антигенспецифичных клеток-эффекторов, может быть следствием как повреждающего действия токсичных компонентов *M. tuberculosis* (корд-фактора, комплекса сульфатидов, фенольных гликолипидов и др.) на Т-лимфоциты, так и быть опосредованным алиментарными факторами (недоедание, затяжной стресс и т.д.) [14, 17]. Так, в эксперименте на животных (крысах) было показано, что при уровне белка в рационе ниже 4% снижается синтез IL-2 (фактора митогенеза Т-клеток), ослабляются кооперативные взаимодействия между лимфоцитами, замедляется их пролиферация. При снижении содержания белка в рационе крыс на 9% в течение месяца достоверно уменьшалось общее число Т-лимфоцитов и относительное содержание Т-хелперов. Однако все перечисленные нарушения не приводили к отмене самого иммунного ответа или развитию иммунологической толерантности [30]. Тем не менее пока-

зано, что нарушения белкового синтеза в иммунокомпетентных клетках могут оказывать прямое влияние на сигнальные каскады их активации, учитывая, что все молекулы, участвующие в процессах сигнальной трансдукции (рецепторы, транскрипционные факторы, адаптерные молекулы, киназы и т.д.) являются белками или имеют в своем составе белковый компонент. Кроме того, белковый дефицит является стрессом для организма и приводит к повышению синтеза адаптogenных гормонов [1]. Белковая недостаточность, как правило, сочетается с дефицитом витаминов и микроэлементов, что усиливает негативное влияние на иммунный ответ [11].

Другим важнейшим фактором гомеостаза клеток иммунной системы является макро- и микроэлементный состав внутри- и внеклеточной среды. Недостаточное поступление макро- и микроэлементов в организм оказывает негативное влияние на состояние иммунокомпетентных клеток, может обуславливать развитие иммунологических расстройств и снижение сопротивляемости организма к туберкулезной инфекции. Так, в ряде исследований было установлено, что дефицит железа опосредует снижение бактерицидной активности макрофагов и нейтрофилов, общего количества Т-лимфоцитов и образования IL-2 активированными Т-клетками. В качестве одного из механизмов железодефицитных нарушений иммунитета рассматривается снижение активности железосодержащих ферментов, в частности рибонуклеотидредуктазы, участвующей в синтезе ДНК, что отрицательно влияет на скорость клеточной пролиферации [11]. Цинк входит в состав металлоферментов, является (наряду с медью) компонентом медьцинковой супероксиддисмутазы (СОД), которая способствует торможению свободнорадикального окисления и эндонуклеазной активности в клетках [11, 25]. Существенные нарушения иммунных реакций, связанные с дефицитом данного элемента, проявляются снижением синтеза IL-2, в структуре которого определяется активный цинксвязывающий участок, и снижением активности интерферона- γ (IFN- γ), в димеризации которого цинк играет ключевую роль [11]. Магний является важнейшим компонентом ферментативных систем, участвующих в белковом, углеводном и жировом обменах. Его дефицит опосредует нарушения метаболизма иммунокомпетентных клеток крови. Недостаток марганца в виду его способности стимулировать процессы синтеза белка и ДНК и влиять на

обмен фосфолипидов клеточных мембран неблагоприятно сказывается на функциональной активности иммунокомпетентных клеток [11].

Наряду с этим показано влияние различных макро- и микроэлементов на регуляцию апоптоза. Так, повышение внутриклеточной концентрации железа может вносить существенный вклад в индукцию апоптоза лимфоцитов при ТЛ, катализируя реакции, в которых генерируются свободные радикалы кислорода, повреждающие ДНК и влияющие на активность ряда ферментов, вызывающих пероксидацию полиненасыщенных липидов клеточных мембран [25]. Показано, что ионы цинка блокируют транскрипционные факторы Fas, с-тус и стимулируют ген *bcl-2*, а дефицит цинка опосредует дисфункцию Т-лимфоцитов и их гибель за счет индукции Fas-опосредованного апоптоза [6].

Особую роль на состояние иммунологической реактивности оказывают особенности макроорганизма, связанные с возрастом. Наиболее восприимчивы к ТЛ дети в возрасте до 2 лет и пожилые люди. Снижение активности иммунной системы с возрастом принято рассматривать как определенный тип иммунодефицита, проявляющийся снижением количества клеток-предшественников (стволовых клеток, Т- и В-лимфоцитов), Т-хелперов, цитотоксических клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов, НК- и НКТ-клеток), нарушением процессов межклеточной кооперации и изменением функциональной активности иммунокомпетентных клеток [16]. Ослабление хелперной и эффекторной функций Т-клеток повышает восприимчивость к инфекциям, замедляет процессы саногенеза. Показано, что процесс старения сопровождается нарушением ферментативного метаболизма в фагоцитах крови, генерации в них активных форм кислорода и азота. Возрастные изменения связаны также с патологией рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток, изменениями структуры их мембран, мембрано-цитоплазматических взаимодействий, селективности процессов переноса веществ через мембраны ядра (главным образом РНК из ядра в цитоплазму и ядерных белков из цитоплазмы в ядро) и аппарата Гольджи [31]. Немалую роль в развитии возрастных нарушений иммунитета отводят прогрессированию сопутствующих заболеваний, в частности нейроэндокринного профиля [16].

Изменения иммунологической реактивности могут быть не только приобретенными, но и генетически детерминированными. Генетически детерминирован-

ная подверженность к инфекционным заболеваниям (в том числе ТЛ), являющаяся одним из причинных факторов их развития, как известно, связана с двумя обстоятельствами: относительно редкими генетическими дефектами, приводящими к иммунодефицитам, а также (более распространенный вариант) изменениями в структуре иммунорегуляторных генов вследствие полиморфизма единичных нуклеотидов (*single-nucleotide polymorphism* — *SNP*), опосредующего варибельность защитных реакций и предрасполагающего к заражению и клинической манифестации инфекции.

В настоящее время ведутся активные поиски генов-кандидатов, определяющих подверженность ТЛ, среди которых — гены молекул, участвующих в иммунном ответе на *M. tuberculosis* и обеспечивающих начальные этапы развития воспалительной реакции (распознавание патогена, проведение внутриклеточного активационного сигнала, синтез цитокинов и т.д.) [4]. Благодаря современным высокоспецифичным молекулярно-генетическим методам исследований к настоящему времени выявлено и описано более 100 полиморфизмов в различных участках генов цитокинов и их рецепторов. Эти данные постоянно пополняются вновь обнаруженными полиморфизмами [18]. Важность подобных исследований заключается в поиске аллелей, определяющих высокую (или низкую) продукцию цитокина, с тем чтобы предсказать тип функционирования иммунной системы при контакте с *M. tuberculosis*, что актуально при выборе способа иммунокоррекции ВИН, сопровождающей ТЛ [18].

Так, по данным Н.В. Ставицкой (2010), на развитие и прогрессирование ТЛ оказывает влияние аллельный полиморфизм генов семейства *MHC* (главного комплекса гистосовместимости) и *NRAMP1* (провоспалительного макрофагального протеина 1). В частности, наиболее неблагоприятным является сочетание варианта G/G в локусе INT4 гена *NRAMP1* и аллельных специфичностей *04 и *16 в локусе DRB1 гена *MHC*, сопровождающихся выраженной иммунной супрессией и быстрым прогрессированием деструктивных процессов в легких [21]. Продемонстрировано, что генотип 1465-85G/G *NRAMP1* проявляет протективный эффект при первичном туберкулезе, а генотипы 274C/C гена *NRAMP1*, A1/A1 *IL1RN* и гаплотип *IL1RN**A1A1/*IL1B**A1A1 — при вторичном туберкулезе [7].

Аллельный полиморфизм T-330G промотора гена *IL2* еще недостаточно изучен, ведутся исследования

его ассоциаций с различными инфекционными заболеваниями, в том числе и туберкулезом. Известно наличие ассоциации точечной мутации T-330G в промоторном регионе гена *IL2* с продукцией цитокина. По данным литературы, для индивидов с генотипом TT по полиморфизму *T-330G* гена *IL2* характерен повышенный уровень продукции IL-2 в условиях *in vitro* [13].

Наиболее активно изучаемым является ген провоспалительного цитокина TNF- α [26]. Установлено, что полиморфизм *G-308A* повышает транскрипционную активность гена *TNFA* и, соответственно, продукцию цитокина (как конститутивную, так и индуцированную), а в случае же полиморфизма *G-238A* замена гуанина на аденин приводит к снижению образования белка [27]. Относительно роли полиморфного аллеля – 308A в иммунопатологических нарушениях при туберкулезной инфекции существуют различные мнения. Большинство авторов указывают на то, что аллель –308A гена *TNFA* значительно чаще встречается среди больных ТЛ по сравнению со здоровыми донорами, то есть является фактором риска при данной патологии [26, 29]. Другие авторы указывают на протективную роль данного аллеля [33].

Выявлено, что наличие аллеля +874T в гене *IFNG* ассоциировано с повышенной экспрессией гена и, следовательно, с изменением продукции IFN- γ клетками иммунной системы. По данным литературы, полиморфизм +874A/T гена *IFNG* (замена аденина на тимин) связан с восприимчивостью к ТЛ [29, 32, 34].

Кроме того, следует учитывать, что весомую роль в детерминации индивидуальных иммунных реакций играют эпигенетические механизмы — долгосрочные, но обратимые изменения активности генов в процессе индивидуального развития организма, не связанные с изменением нуклеотидной последовательности ДНК. Благодаря эпигенетической регуляции осуществляется целенаправленное сопряжение реакций иммунной системы с адаптационными процессами целостного организма. Установлено, что формирование иммунного ответа, а значит, и развитие ВИН при патологическом процессе зависят от доминирования специфических факторов Th1/Th2-дифференцировки клеток, устанавливаемой комплексом эпигенетических составляющих. Основанная на эпигенетических механизмах изменчивость иммунных параметров обуславливает разнообразие индивидуальных реакций на антигенные сти-

мулы, создавая определенную восприимчивость к инфекционным агентам и предрасположенность к развитию ТЛ, в патогенезе которого существенную роль играет функциональная активность клеток иммунной системы [10].

Таким образом, изменения иммунологической реактивности, генетически детерминированные либо обусловленные действием неблагоприятных факторов, являются важным звеном в развитии ТЛ, обуславливают формирование ВИН, снижают устойчивость организма к туберкулезной инфекции, способствуют ее прогрессированию и осложняют ее течение.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (ГК № 16.512.11.2046 от 14.02.2011 г.) и РФФИ (проект № 11-04-98057-р).

Литература

1. Васильева Л.С., Филиппова Т.П. Дистресс в патогенезе прогрессирующих форм туберкулеза легких // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006. Т. 52, № 6. С. 202—208.
2. Воронина Л.Б. Метаболические и структурно-функциональные свойства лейкоцитов при бронхиальной астме у детей, сравнительная эффективность различных вариантов базисной терапии в коррекции выявленных отклонений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2007. 22 с.
3. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 3. С. 42—50.
4. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 2. С. 1—12.
5. Ипатов О.М. Фосфоглиив: механизм действия и применение в клинике. М.: Изд-во ГУ НИИ БМХ РАМН. 318 с.
6. Карзакова Л.М. Иммуногенетические исследования популяции здоровых людей и больных инфекционно-воспалительными заболеваниями легких, проживающих в регионе естественного дефицита цинка: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2005. 40 с.
7. Кокколова О.Е. Аллельные варианты генов-кандидатов подверженности туберкулезу у русского населения Западной Сибири: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2005. 31 с.
8. Корецкая Н.М. Остро прогрессирующий туберкулез легких: клиника, диагностика, лечение // Междунар. журн. приклад. и фундамент. исследований. 2011. № 7. С. 33—34.
9. Корецкая Н.М., Большакова И.А. Основы выявления, диагностики и лечения туберкулеза // Междунар. журн. приклад. и фундамент. исследований. 2011. № 7. С. 34—35.
10. Кудяева О.Т. Роль Th1/Th2 баланса в физиологической регуляции иммунных реакций: эффекты эпигенетических воздействий // Материалы 7-й отчет. конф. ГУ

- НИИКИ СО РАМН «Имунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике». Новосибирск, 2006. С. 55—60.
11. *Кудрин А.В., Скальный А.В.* Микроэлементы в онкологии. Ч 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет // Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2, вып. 2. С. 31—39.
 12. *Кузьмичева Л.В., Киселёва Р.Е., Новожилова О.С.* Изменения фосфолипидного состава мембран лимфоцитов при бронхолегочных заболеваниях // Иммунология. 2005. Т. 26, № 5. С. 304—308.
 13. *Наследникова И.О., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др.* Аллельный полиморфизм генов *IL2* и *IL4* при герпесвирусной инфекции // Клинич. лаб. диагностика. 2009. № 7. С. 39—42.
 14. *Новицкий В.В., Воронкова О.В., Уразова О.И. и др.* Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования и иммунотерапии туберкулезной инфекции // Успехи физиологических наук. 2009. Т. 40, № 2. С. 40—46.
 15. *Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К. и др.* Микровязкость и липидный спектр мембраны мононуклеарных лейкоцитов крови у больных туберкулезом легких // Сиб. мед. журн. 2006. Т. 66, № 8. С. 15—18.
 16. *Парахонский А.П.* Нарушения иммунной системы у пациентов пожилого возраста при опухолевом процессе // Современные наукоемкие технологии. 2005. № 1. С. 113—114.
 17. *Перельман М.И.* Фтизиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 512 с.
 18. *Пузырёв В.П., Фрейдлин М.Б., Кучер А.Н.* Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. 320 с.
 19. *Сазонова Е.В.* Механизмы реализации регуляторного влияния интерлейкина-2 на апоптоз лимфоцитов крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2010. 24 с.
 20. *Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганов Е.В. и др.* Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004. № 5. С. 23—28.
 21. *Ставицкая Н.В.* Исследование генетических факторов у детей с латентной туберкулезной инфекцией // Фундаментальные исследования. 2010. № 5. С. 53—59.
 22. *Уразова О.И.* Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких // Бюл. сиб. медицины. 2010. № 5. С. 5—13.
 23. *Филиппова Т.П., Васильева Л.С., Кочкин А.В.* Функциональное состояние адаптационных систем организма и характер течения туберкулеза легких // Современные наукоемкие технологии. 2004. № 6. С. 101—101.
 24. *Чучалин А.Г.* Новые данные иммунных реакций при туберкулезе // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12, № 2. С. 88—90.
 25. *Шилько Т.А.* Патогенетические факторы модуляции апоптоза мононуклеарных лейкоцитов крови при туберкулезе легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2009. 44 с.
 26. *Ates O., Mussellim B., Ongen G., Topal-Sarikaya A.* Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor- α genes polymorphisms in tuberculosis // J. Clin. Immunol. 2008. V. 28, № 3. P. 232—236.
 27. *Barber R.C., Aragaki C.C., Rivera-Chavez F.A. et al.* TLR-4 and TNF- α polymorphisms are associated with an increased risk for severe sepsis following burn injury // J. Med. Genet. 2004. V. 41. P. 808—813.
 28. *Frodsham A.J., Hill A.V.S.* Genetic of infectious disease // Hum. Mol. Genet. 2004. V. 13. Rev. Issue 2. P. 187—194.
 29. *Henaio M.I., Montes C., Paris S.C., Garcia L.F.* Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with different clinical presentations of tuberculosis // Tuberculosis. 2006. V. 86, № 1. P. 11—19.
 30. *Ing R., Su Z., Scott M. et al.* Suppressed T helper 2 immunity and prolonged survival of a nematode para-site in protein-malnourished mice // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97, № 13. P. 7078—7083.
 31. *Johnson T.E.* Recent results: Biomarkers of aging // Experimental Gerontology. 2006. V. 41. P. 1243—1246.
 32. *Pacheco A.G., Cardoso C.C., Moraes M.O.* IFNG +874T/A, IL10 -1082G/A and TNF -308G/A polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: a meta-analysis study // Hum Genet. 2008. V. 123, № 5. P. 477—484.
 33. *Selvaraj P., Sriram U., Mathan Kurian S. et al.* Tumour necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes // Tuberculosis (Edinb). 2001. V. 81, № 5—6. P. 335—341.
 34. *Tso H.W., Ip W.K., Chong W.P. et al.* Associations of interferon gamma and interleukin 10 genes with tuberculosis in Hong Kong Chinese // Genes and Immunity. 2005. V. 6, № 4. P. 358—363.

Поступила в редакцию 27.02.2012 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

Сведения об авторах

И.Е. Есимова — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

О.И. Уразова — д-р. мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

В.В. Новицкий — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

А.А. Кошкина — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Р.Р. Хасанова — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Е.Г. Чурина — канд. мед. наук, ассистент кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Есимова Ирина Евгеньевна, тел. 8-906-199-1573; e-mail: orevi@mail.ru.