

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕРХНОСТНОГО ФЕНОТИПА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И.,
Воронкова О.В., Сеницына В.А., Ткаченко С.Б. *,
Филинюк О.В., Земляная Н.А., Шилько Т.А., Есимова И.Е.

ГОУВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России, г. Томск;

* ГОУДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России, г. Москва, Россия

Резюме. Были изучены показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных распространенным деструктивным туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивыми и лекарственно-чувствительными штаммами *Mycobacterium tuberculosis* до и в динамике противотуберкулезной химиотерапии. Установлено, что у обследованных пациентов до лечения имеет место выраженная иммунодепрессия, характеризующаяся снижением общего количества Т-лимфоцитов и их основных регуляторных и эффекторных субпопуляций. При этом отмечается увеличение количества CD20⁺, CD25⁺-лимфоцитов и клеток, экспрессирующих Fas-рецептор. Окончание курса интенсивной противотуберкулезной химиотерапии не сопровождается коррекцией показателей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Напротив, у больных, выделяющих лекарственно-чувствительные *M. tuberculosis*, регистрируется резкое увеличение числа CD95⁺-лимфоцитов. После проведения полного курса терапии устанавливается тенденция к нормализации количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), а также их регуляторных популяций (CD4⁺ и CD8⁺). Уровень CD95⁺-лимфоцитов сохраняется повышенным у пациентов, выделяющих *M. tuberculosis*, устойчивые к противотуберкулезным препаратам первого ряда.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная чувствительность, лимфоциты, субпопуляции.

Novitsky V.V., Strelis A.K., Urazova O.I., Voronkova O.V., Sinitina V.A., Tkachenko S.B.,
Filiniuk O.V., Zemlianaya N.A., Shil'ko T.A., Esimova I.Ye.

THE FEATURES OF SURFACE PHENOTYPE OF BLOOD LYMPHOCYTES IN THE PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Abstract. Parameters of peripheral blood lymphocytes subpopulations have been studied in the patients with extensive destructive pulmonary tuberculosis caused by drug-sensitive or drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* before and in the course of specific anti-tuberculosis chemotherapy. It was revealed that in the patients before treatment, a marked immunosuppression takes place, being characterized by decrease of total T-lymphocytes and their basic regulatory and effector subpopulations. E.e., an increase in CD20⁺, CD25⁺- and CD95⁺ cells was observed. The completion of intensive anti-tuberculosis chemotherapy is not accompanied by correction of lymphocyte subpopulations. By contrary, in the patients with drug-sensitive pulmonary tuberculosis *M. tuberculosis* a sharp increase in CD95⁺-lymphocytes is registered. After undergoing a full course of therapy a well-noted tendency to normalization of T-lymphocytes (CD3⁺) quantity, as well as is regulatory populations (CD4⁺ and CD8⁺) were found. The level of CD95⁺-lymphocytes remained increased in the patients with pulmonary tuberculosis caused by drug-resistant *M. tuberculosis*. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 5-6, pp 587-592)

Адрес для переписки:

Воронкова Ольга Владимировна, к.м.н., докторант
кафедры патофизиологии СибГМУ.
634003, г. Томск, ул. Пушкина, д. 13, кв. 21.
Тел.: (3822) 65-27-19, факс (3822) 53-33-09
(с пометкой «для Воронковой О.В.»).
E-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Введение

Для хронических инфекционных заболеваний, протекающих с реакциями гиперчувствительности замедленного типа, в том числе и туберкулеза, ос-

новным звеном защиты является Т-система иммунитета [2, 4, 5, 10, 11, 12]. Кроме этого, участниками иммунного воспаления при туберкулезной инфекции являются также моноциты/макрофаги и эндотелиальные клетки. Эффекторная фаза специфического клеточного иммунного ответа при туберкулезной инфекции состоит из нескольких этапов: активация посредством цитокинов эндотелиальных клеток, рекрутирование из периферической крови моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления, стимуляция макрофагов лимфокинами, элиминация возбудителя [3, 10, 14, 17].

Клетки лимфоидной системы проявляют значительную структурную и функциональную гетерогенность. В результате координированной активации Т-лимфоцитов микобактериальными антигенами происходит клональная экспансия и дифференцировка этих клеток. Определение количества Т-клеток, их активационных молекул является одним из главных методов оценки Т-системы иммунитета и соответственно иммунодиагностики всех форм иммунодефицитов, связанных с нарушением клеточного иммунитета [1, 7, 8, 15].

Изучение механизмов сложного и многогранного иммунного ответа организма на *M. tuberculosis*, а также точной роли каждого из его компонентов необходимо для оценки их клинической значимости при различных вариантах течения туберкулезного процесса, что в свою очередь может облегчить диагностику и прогнозирование исходов заболевания, выявление групп риска по развитию лекарственно-устойчивых прогрессирующих форм болезни, назначение адекватной химиотерапии и иммунокоррекции.

Целью настоящего исследования явилось изучение фенотипического профиля лимфоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-чувствительные и лекарственно-устойчивые *M. tuberculosis*, до и на фоне стандартных схем противотуберкулезной химиотерапии.

Материал и методы

Обследовано 45 больных (мужчин и женщин) распространенным деструктивным туберкулезом легких в возрасте от 18 до 60 лет. Диагноз туберкулеза устанавливали на основании клинической картины заболевания, результатов рентгенографии грудной клетки и бактериологического исследования мокроты. Клиническая картина заболевания характеризовалась наличием синдрома воспалительной интоксикации и бронхолегочных симптомов. Бактериовыделение регистрировалось в 100% случаев болезни. Инфильтративный туберкулез легких был диагностирован у 28 пациентов, диссеминированный – у 10 больных, фиброзно-кавернозный –

у 7 пациентов. Все больные туберкулезом легких были разделены на две группы: 1-ю группу (n=23), составили пациенты, выделяющие *M. tuberculosis*, устойчивые к рифампицину и изониазиду (множественная лекарственная устойчивость); во 2-ю группу (n=22) были включены больные, выделяющие лекарственно-чувствительные *M. tuberculosis*. Лекарственную устойчивость клинических изолятов *M. tuberculosis* определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена и Финна. Группы сравнения составили больные хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ – с хроническим обструктивным бронхитом и внебольничной пневмонией (n=10)) и здоровые доноры (n=10) с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

Пациентов обследовали в разные сроки: 1) до начала специфической противотуберкулезной терапии; 2) после проведения курса интенсивной химиотерапии (в среднем через 2-3 мес от начала лечения в случае выявления лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* и через 4-6 мес при лекарственной устойчивости возбудителя); 3) после полного курса противотуберкулезной терапии (через 8-18 мес от начала лечения).

Определение дифференцировочных антигенов (CD - cluster of differentiation) лимфоцитов человека проводили методом иммунофлюоресценции, руководствуясь инструкцией по применению к набору моноклональных антител (МАТ) «Клоноспектр» («Медбиоспектр», Москва, Россия) к маркерам: CD3 (маркер Т-лимфоцитов), CD4 (маркер хелперов), CD8 (маркер цитотоксических лимфоцитов), CD20 (маркер В-лимфоцитов), CD16 (маркер натуральных киллеров), CD25 (α -рецептор IL-2), CD45RA (маркер наивных Т- и В-лимфоцитов и 40% NK-клеток), CD95 (антиген Fas/APO-1, опосредующий апоптоз).

Лимфоциты, предварительно выделенные из венозной крови на градиенте плотности фиколл-урографина (1077 кг/м^3) («Медбиоспектр», Москва), трижды отмывали раствором Хэнкса с 2% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) и стандартизировали их количество до $2,5 \times 10^6/\text{мл}$. На предметные стекла наносили по 25 мкл полученной клеточной суспензии и инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре во влажной камере. Осевшие клетки фиксировали в течение 8-10 мин в холодном ацетоне, после чего наносили на стекла по 15 мкл разведенных МАТ (5 мкл МАТ + 10 мкл раствора Хэнкса с 2% ЭТС). Пробы инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре во влажной камере. В качестве отрицательного контроля использовали препараты, подготовленные аналогичным образом (в этом случае вместо МАТ клетки обрабатывали раствором Хэнкса). Препараты отмывали раствором Хэнкса из расчета 1 мл раствора на одну

пробу, наносили на стекла по 15 мкл разведённых в 100 раз физиологическим раствором ФИТЦ-меченых антител и инкубировали в течение 40 мин при 4°C, после чего отмывали раствором Хэнкса из расчета 1 мл раствора на одну пробу. Подсчёт флюоресцирующих клеток проводили на люминесцентном микроскопе («Micros», Швейцария), предварительно добавляя 15 мкл глицероля. Учитывали количество окрашенных клеток (%).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «STATISTICA for Windows» (версия 6,0). Полученные в ходе исследования данные обрабатывали методом вариационной статистики. Проверку достоверности различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным, если вероятность их тождества была меньше 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Оценка функционального состояния компонентов иммунной системы на клеточном и субклеточном уровнях необходима для пациентов с распространенным туберкулезным процессом на фоне длительной химиотерапии, поскольку иммуносупрессия у таких больных может развиваться и в результате применения лекарственных средств [8, 9, 13, 16, 17].

Проведенные нами исследования показали, что до начала противотуберкулезной химиотерапии у больных, выделяющих лекарственно-устойчивые и лекарственно-чувствительные *M. tuberculosis*, изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови носили однонаправленный характер, что проявлялось снижением (по сравнению с показателями у здоровых доноров) количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD45RA⁺-лимфоцитов при одновременном увеличении содержания CD16⁺, CD20⁺-клеток, а также лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к IL-2 (CD25) и Fas-антиген (CD95) (табл.). Данные изменения, вероятно, можно рассматривать как проявления Т-клеточного иммунодефицита, связанного либо с угнетением формирования антигенспецифичных Т-лимфоцитов, либо с их быстрой элиминацией из периферической крови, возможно посредством индукции апоптоза. Следует заметить, что повышенная экспрессия CD95 зрелыми лимфоцитами при их активации и антигенспецифическом взаимодействии не является обязательным критерием апоптотической гибели клеток, так как характер ответа лимфоцитов после взаимодействия Fas-рецептора с соответствующим лигандом определяется дополнительным регуляторным влиянием на клетки целого ряда цитокинов [6, 10, 11].

Выявленное нами у больных туберкулезом легких до лечения повышение содержания CD20⁺-лимфоцитов (в среднем в 3,7 раза относительно нормы)

свидетельствует о преобладании у этой группы пациентов активности гуморальных механизмов иммунитета, что, вероятнее всего, связано с нарушением баланса хелперных клонов Т-лимфоцитов, и, на наш взгляд, является неблагоприятным фактором, поскольку известно, что антитела, образующиеся в ходе реализации противотуберкулезной защиты обладают минимальными протективными свойствами.

Фенотипический профиль лимфоцитов периферической крови у пациентов с ХНЗЛ характеризовался снижением количества CD4⁺- и CD45RA⁺-клеток сравнительно с таковым у здоровых доноров (табл.). Кроме этого, отмечалось увеличение количества цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов (в большей степени, чем у пациентов с туберкулезом легких), CD20⁺-клеток и лимфоцитов, несущих Fas-антиген (напротив, менее выраженное, чем у больных 1-й и 2-й групп). Обращал на себя внимание тот факт, что количество CD25⁺-лимфоцитов у пациентов с ХНЗЛ не отличалось от контрольного уровня (табл.). Очевидно, повышение экспрессии рецепторов к IL-2 у больных туберкулезом легких является специфичным признаком и отражает способность лимфоцитов периферической крови активироваться в ответ на микобактериальные антигены.

Окончание курса интенсивной противотуберкулезной химиотерапии не сопровождалось выраженными изменениями показателей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных 1-й группы по сравнению со сходными параметрами до лечения. У пациентов 2-й группы наблюдалось статистически значимое снижение количества CD16⁺-лимфоцитов, однако их число все еще значительно превышало нормальный уровень (табл.). Отмечалось повышение содержания CD45RA⁺-лимфоцитов, а также числа CD95⁺-клеток. Снижение при туберкулезе легких количества Т-лимфоцитов, выполняющих эффекторные функции, возможно, связано с сочетанным нарушением внутриклеточных (метаболических) и мембранных этапов активации иммунокомпетентных клеток в результате как повреждающего действия на мононуклеары токсичных компонентов микробных клеток (липидных и гликолипидных фракций клеточной стенки микобактерий, корд-фактора, белковых дериватов), так и возможных побочных эффектов противотуберкулезных препаратов.

После проведения курса поддерживающей химиотерапии у больных туберкулезом легких обеих групп регистрировалось увеличение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), а также численности их популяций (CD4⁺ и CD8⁺) относительно соответствующих параметров на предыдущем этапе исследования, однако их количество не достигало нормального уровня (табл.). Количество CD45RA⁺-лимфоцитов также не восстанавливалось до нормы. Уровень CD16- и CD20-позитивных лимфоцитов и клеток, несущих

Табл. СУБПОПЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ (%) У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ДО И НА ФОНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ, $\bar{X} \pm m$

CD-маркеры лимфоцитов	Здоровые доноры, n=10	Больные ХНЗЛ, n=10	Больные, выделяющие лекарственно-устойчивые <i>M. tuberculosis</i> (1-я группа), n=23				Больные, выделяющие лекарственно-чувствительные <i>M. tuberculosis</i> (2-я группа), n=22			
			До лечения, n=12		После курса интенсивной терапии, n=14		До лечения, n=14		После курса поддерживающей терапии, n=11	
			До лечения, n=12	После курса интенсивной терапии, n=14	До лечения, n=14	После курса поддерживающей терапии, n=11	До лечения, n=14	После курса интенсивной терапии, n=15	До лечения, n=14	После курса поддерживающей терапии, n=12
CD 3 ⁺	75,22±1,68	72,60±3,85	46,33±1,61 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	45,78±1,01 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	65,75±2,24 p ₁ < 0,01 p ₃ < 0,01 p ₄ < 0,001	45,13±1,43 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01	46,62±1,45 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01	68,33±0,71 p ₁ < 0,05 p ₃ < 0,01 p ₄ < 0,01		
CD 4 ⁺	44,89±1,75	34,20±1,24 p ₁ < 0,01	25,17±0,70 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	26,44±1,03 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	36,25±1,15 p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,01 p ₄ < 0,001	26,38 ± 1,70 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05	29,13±1,53 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01	39,50±1,52 p ₃ < 0,01 p ₄ < 0,01		
CD 8 ⁺	25,44±1,52	33,20±1,02 p ₁ < 0,01	20,83±0,83 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001	23,22±1,53 p ₂ < 0,001	29,63 ± 1,18 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,01 p ₄ < 0,01	20,36±1,28 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,01	26,00±0,65 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,01	32,17±0,40 p ₁ < 0,01 p ₃ < 0,01 p ₄ < 0,01		
CD 16 ⁺	6,33±0,60	9,40±0,93 p ₁ < 0,05	21,50±1,48 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	20,22±0,57 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	20,75±1,03 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01	25,38±1,50 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01	19,69±0,82 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,05	20,83±1,74 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01		

Продолжение табл. на след. стр.

Продолжение табл.

CD-маркеры лимфоцитов	Здоровые доноры, n=10	Больные ХНЗЛ, n=10	Больные, выделяющие лекарственно-устойчивые <i>M. tuberculosis</i> (1-я группа), n=23				Больные, выделяющие лекарственно-чувствительные <i>M. tuberculosis</i> (2-я группа), n=22			
			До лечения, n=12		После курса интенсивной терапии, n=14		До лечения, n=14		После курса интенсивной терапии, n=15	
			После курса поддерживающей терапии, n=11		После курса поддерживающей терапии, n=12					
CD 20 ⁺	5,67±0,67	18,20±0,66 p ₁ < 0,01	21,00±1,57 p ₁ < 0,001	19,56±1,31 p ₁ < 0,001	16,38±0,73 p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,05	20,38±0,75 p ₁ < 0,01	16,50±0,73 p ₁ < 0,01	17,17±2,07 p ₁ < 0,01		
CD 25 ⁺	13,33±0,41	12,60±0,93	39,00±4,18 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	39,67±2,45 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	42,63±2,73 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01 p ₄ < 0,05	40,50±2,43 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01	40,83±3,68 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01	47,67±2,44 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₄ < 0,01		
CD 45 ⁺	49,22±2,02	19,80±0,86 p ₁ < 0,01	26,83±1,66 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	23,22±1,08 p ₁ < 0,001	21,13±0,91 p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,05	19,63±0,86 p ₁ < 0,01 p ₅ < 0,01	22,63±0,46 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,05	19,67±0,56 p ₁ < 0,001 p ₄ < 0,01		
CD 95 ⁺	12,22±0,85	17,20±1,07 p ₁ < 0,05	26,17±0,65 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	24,78±1,67 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	30,75±2,55 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05 p ₄ < 0,05	27,13±0,69 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01	32,25±1,11 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,01	18,83±2,52 p ₁ < 0,05 p ₃ < 0,01 p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01		

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий по показателям у здоровых доноров; p₂ – у больных ХНЗЛ; p₃ – у больных туберкулезом легких соответствующей группы исследования до лечения; p₄ – у больных туберкулезом легких соответствующей группы исследования после курса интенсивной химиотерапии; p₅ – уровень статистической значимости различий между показателями в 1-й и 2-й группе.

IL-2-рецептор (CD25), напротив, оставался повышенным (относительно контрольных значений) в обеих группах больных туберкулезом. Обращало на себя внимание и то, что окончание терапии туберкулеза легких, вызванного *M. tuberculosis*, чувствительными к противотуберкулезным химиопрепаратам первого ряда, сопровождалось резким снижением количества Fas-экспрессирующих клеток относительно величины аналогичного показателя после курса интенсивной терапии. У больных туберкулезом легких 1-й группы, напротив, регистрировалось увеличение CD95⁺-лимфоцитов. Чрезмерная экспрессия Fas-антигена в данном случае, возможно, является следствием дисбаланса активационных сигналов, обуславливающих включение программы гибели клеток при их активации, так называемый «активационный» апоптоз. На наш взгляд, это может быть связано с негативным влиянием химиопрепаратов, поскольку терапия туберкулезной инфекции, вызванной устойчивыми формами возбудителей, более продолжительна и сопровождается большим количеством побочных эффектов лекарственных средств.

Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что у больных туберкулезом легких, вызванном лекарственно-устойчивыми и лекарственно-чувствительными *M. tuberculosis*, имеет место выраженная иммунодепрессия, характеризующаяся количественным дисбалансом субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и требующая своевременной коррекции на разных сроках проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации №НШ – 1051.2003.4 и молодых ученых №МК – 147.2003.04.

Список литературы

1. Авдиенко В.Г., Кондрашов С.Ю., Куликовская Н.В. Повышение эффективности иммунодиагностики туберкулеза путем применения моноклональных антител против IgG человека // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - №6. - С. 22-35.
2. Комогорова Е.Э., Костенко Е.В., Стаханов В.А. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких // Иммунология. - 2005. - №1. - С.45-49.
3. Маянский А.Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты) // Иммунология. - 2001. - №2. - С. 53-63.

4. Новицкий В.В., Синицына В.А., Стрелис А.К. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких до и на фоне химиотерапии // Проблемы туберкулеза. - 2005. - №6. - С. 36-39.

5. Салина Т.Ю. Иммунопатогенетические механизмы в течении туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №8. - С. 32-34.

6. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Каюмова Э.Ю. Экспрессия Apo-1/Fas (CD95)-антигена на лимфоцитах периферической крови в норме, при туберкулезе легких и воздействии наркотоксикантов // Гематология и трансфузиология. - 1999. - Т.4, №2. - С.18-20.

7. Слабнов Ю.Д., Визель А.А., Черепнев Г.В. Применение системного иммуномодулятора ксимилона при деструктивных формах туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. - 2000. - №3. - С. 28-32.

8. Стаханов В.А. Клиническое значение иммунологических методов исследования при туберкулезе // Рос. мед. журнал. - 2001. - №1. - С. 26-28.

9. Урсов И.Г. Эпидемиология туберкулеза и диспансеризация населения. - Новосибирск, 2003. - 182 с.

10. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. - СПб.: Наука, 2001. - 390 с. (Т. 3)

11. Черных Е.Р., Сахно Л.В., Хонина М.Н. Субпопуляционная принадлежность Т-клеток, подверженных анергии и апоптозу у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. - 2002. - №7. - С. 43-47.

12. Flynn J.L., Chan J. Immunology of tuberculosis // Annu. Rev. Immunol. - 2001. - Vol. 19. - P. 93-129.

13. Flynn J.L., Goldstein M.M., Triebold K.J. et. al. Major histocompatibility complex class I-restricted T cells are required for resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1992. - Vol. 89. - P. 12013-12017.

14. Howard J., Zwilling S. Cytokine production by CD4 and CD8 T cells during the growth of *Mycobacterium tuberculosis* in mice // Clinical and Experimental Immunology. - 1998. - Vol.113, №3. - P. 443-449.

15. Lazarevic V., Flynn J. CD8⁺ T Cells in Tuberculosis // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2002. - Vol.166. - P.1116-1121.

16. Stenger S. Cytolytic T cells in the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* // Scand. J. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 33. - P. 483-487.

17. Stenger S., Hanson D. A., Teitelbaum R. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin // Science. - 1998. - Vol. 282. - P.121-125.

поступила в редакцию 12.09.2005
отправлена на доработку 25.09.2005
принята к печати 21.10.2005