

УДК 616.23/.24-002.2+616.248]-036.65:615.357:616.2-008.87

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-166-177

Для цитирования: Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е., Кононова Т.Е., Филинчук О.В., Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 166–177

Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких

Чурина Е.Г.^{1,2}, Уразова О.И.¹, Новицкий В.В.¹, Есимова И.Е.¹, Кононова Т.Е.¹,
Филинчук О.В.¹, Колобовникова Ю.В.¹, Дмитриева А.И.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор научных исследований, раскрывающих механизмы неэффективной реализации антигенспецифического иммунного ответа при туберкулезе легких в зависимости от клинической формы (инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких) и варианта течения (лекарственно-чувствительный и лекарственно-устойчивый туберкулез легких) заболевания. Установлено, что механизмы иммунного дисбаланса при туберкулезе легких связаны с нарушением костимуляции сигналов, необходимых для активации Т-лимфоцитов, и иммуносупрессорным действием регуляторных Т-клеток как при их взаимодействии с дендритными клетками на индуктивной стадии иммунного ответа, так и в процессе дифференцировки и пролиферации эффекторных клеток с формированием супрессорного режима иммунорегуляции.

Ключевые слова: туберкулез легких, иммунный ответ, регуляторные Т-клетки, иммунорегуляция.

ВВЕДЕНИЕ

Патологическое течение противoinфекционного иммунного ответа и клиническая манифестация инфекционного заболевания возникают при нарушениях иммунологической реактивности организма. В случае адекватного взаимодополняющего функционирования систем врожденного и адаптивного иммунитета, напротив, происходит своевременное уничтожение любого инфекционного антигена (вне зависимости от пути его проникновения в макроорганизм) на уровне «первой линии защиты», как правило, в системе мукозального иммунитета, то есть иммунитета слизистых оболочек. При инфицировании чело-

века *Mycobacterium tuberculosis* (МВТ) развитие и прогрессирующее течение туберкулеза легких (ТЛ) практически всегда связано с наличием у пациента вторичной иммунологической недостаточности [1–3]. С другой стороны, в основе любого иммунопатологического процесса лежит первичная активация иммунных реакций, однако в случае туберкулезного воспаления она носит кратковременный и неэффективный характер и не приводит к полноценной реализации многостадийного иммунного ответа с образованием специфичных к антигену клеток памяти. Установлено, что механизм иммунного дисбаланса при туберкулезной инфекции связан, прежде всего, с поляризацией иммунного ответа в направлении Treg- и Th2-зависимых путей [4–6]. В свою очередь, избыточное количество регуляторных

✉ Чурина Елена Георгиевна, e-mail: Lena1236@yandex.ru

Т-клеток (Treg) при ТА может быть опосредовано нарушением процесса презентации антигена, в частности, активацией толерогенных (индуцирующих иммунологическую толерантность) дендритных клеток на стадии инициации иммунного ответа [7, 8].

Толерогенные дендритные клетки: особенности цитокинового профиля и роль в нарушении инициации Т-клеточного иммунного ответа при туберкулезе легких

Презентация антигена является ключевым этапом иммунного ответа. Нарушение представления антигена лежит в основе неадекватного иммунного ответа против инфекционного патогена, в том числе МБТ. В числе основных антигенпрезентирующих клеток на сегодняшний момент рассматриваются дендритные клетки (ДК), которые определяют не только направленность дифференцировки Т-лимфоцитов, но и интенсивность и продолжительность иммунного ответа, тем самым являясь своего рода его «дирижерами».

При контакте с патогеном ДК связываются с его патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (РАМР). Это взаимодействие осуществляется, в том числе, через экспрессированные на ДК рецепторы семейства toll-подобных рецепторов (toll-like receptors – TLRs). В отношении МБТ таким рецептором является TLR типа 2 (TLR2). В результате контакта TLR2 с РАМР микобактерий в ДК запускается процесс трансдукции сигнала активации клетки через систему адаптерных молекул и транскрипционных факторов, в частности ядерного транскрипционного фактора NF-κB, что приводит к транскрипции генов-мишеней (генов главного комплекса гистосовместимости МНС (Major Histocompatibility Complex), или HLA (Human Leukocytes Antigens)), молекул костимуляции семейства B7, секретлируемых ДК провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL): IL-12, IL-18, IL-27.

После взаимодействия с возбудителем функционально и фенотипически зрелые ДК экспрессируют молекулы гистосовместимости МНС, или HLA, в комплексе с микробными пептидами, которые презентуются наивным Т-лимфоцитам и распознаются их Т-клеточным рецептором (TCR). Для передачи Т-лимфоцитам адекватной информации об антигене важную роль играют экспрессируемые на зрелых ДК поверхностные молекулы костимуляции семейства B7 (CD80 и CD86), которые связываются со своими лигандами (CD28) на наивных Т-лимфоцитах-хелперах

(Th0). Это служит сигналом к дифференцировке Th0 в Т-хелперы типа 1 (Th1) и их пролиферации с формированием клона антигенспецифических Т-клеток-эффекторов. Кроме того, активированные ДК продуцируют и секретируют цитокины, направляющие дифференцировку наивных Th0 в надлежащем направлении, то есть в Th1-клетки, и активацию последних (рис. 1).

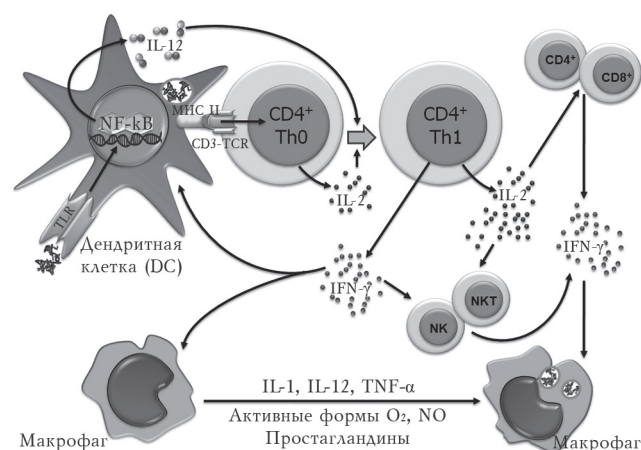


Рис. 1. Клетки-участники иммунного ответа на *Mycobacterium tuberculosis*: CD (cluster of differentiation) – кластеры дифференцировки клеток; CD8+ – субпопуляция цитотоксических Т-лимфоцитов; IFN (interferon) – интерферон; Foxp3 – транскрипционный фактор для дифференцировки регуляторных Т-клеток; NK (natural killers) – натуральные киллеры; TNF (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухолей (здесь и на рис. 2, 3)

На сегодняшний день одним из перспективных способов получения ДК является трансформация выделенных из периферической крови моноцитов в процессе их культивирования *in vitro* с добавлением ростовых факторов (IL-4, колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF)) и липополисахарида (ЛПС). Данный методический подход активно применяется для исследования дендритных клеток при физиологических и патологических процессах.

В ходе проведенного комплекса научных исследований, направленных на изучение особенностей иммунопатогенеза ТА, было установлено, что у больных ТА вне зависимости от клинической формы (инфильтративный – ИТА, диссеминированный – ДТА) и варианта (лекарственно-чувствительный – ЛЧТА, лекарственно-устойчивый – ЛУТА) заболевания количество ДК, экспрессирующих молекулу CD209 (маркер зрелых миелоидных дендритных клеток), полученных из моноцитов крови в процессе их трансформации, оказалось выше, чем в группе здоровых доноров в 1,7 раза. Однако дальнейшее исследование их

иммунофенотипа показало нарушение экспрессии на ДК ряда молекул, важных для инициации иммунного ответа. Так, например, при анализе экспрессии TLR2 на ДК было выявлено снижение числа клеток TLR2⁺ у больных ТЛ вне зависимости от клинической формы и варианта заболевания в среднем в 2,5 раза по сравнению с нормой (то есть у здоровых добровольцев) [9, 10]. Предположительно, это может быть связано с «шеддингом» – сбрасыванием рецепторов данного типа в результате действия МВТ. Возможно, что оно происходит уже на уровне моноцитов и сохраняется при последующей трансформации их в ДК [11, 12]. Установлено, что CD209 является не только маркером ДК, но также играет важную роль в распознавании и захвате *M. tuberculosis*. Однако (в отличие от TLR2) CD209-опосредованный сигнал, поступая в клетку, не активирует, а напротив, ингибирует процессы созревания ДК, то есть является конкурентным по отношению к TLR2-зависимой активации клеток сигналом [13, 14].

Ранее было показано, что у больных ТЛ количество клеток, экспрессирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса – HLA-DR, было выше, чем у здоровых лиц, и составляло 93,60 (91,20–97,60)%, что позволяет сделать предположение об отсутствии нарушений со стороны презентующей функции ДК. Наряду с этим выявлено, что у больных ТЛ резко пониженной (в 1,7 раза относительно нормы) является экспрессия на ДК молекул костимуляции CD80 и CD86, являющихся маркером зрелых иммуногенных (CD80⁺CD86⁺) ДК. Это позволило сделать предположение, что при ТЛ имеет место дефицит иммуногенных, то есть запускающих иммунных ответ, ДК [9, 10].

Известно, что отсутствие костимуляторного сигнала в ходе образования «иммунного синапса» между ДК и Т-лимфоцитами посредством молекул CD80 и CD86 (на ДК) и CD28 (на Т-клетках) приводит к подавлению дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, супрессии уже активированных Т-лимфоцитов и их гибели [7].

Что касается толерогенных ДК, экспрессирующих только одну из молекул костимуляции, в частности CD80, в отсутствие CD86 (то есть CD80⁺CD86⁻), то у больных ТЛ их количество было в среднем по группе в 2,7 раза выше, чем у здоровых доноров. Выявлено, что молекула CD80 имеет высокое сродство к антигену CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, или CD152), экспрессируемому регуляторными Т-клетками с

иммуносупрессорной активностью, индуцирующих состояние иммунологической толерантности [5, 15, 16].

В процессе созревания ДК начинают секретировать провоспалительные цитокины, в число которых входят, в частности, IL-12, IL-18, IL-27. Продукция цитокинов и других «инструктирующих Т-хелперы» факторов является наиболее важным из TLR2-регулируемых сигналов, позволяющих ДК индуцировать Th1-клеточный иммунный ответ с генерацией Т-клеток-эффекторов [7, 17].

В ряде предыдущих работ установлено, что концентрация IL-12 (в частности его биологически активного гетеродимера IL-12p70, состоящего из двух субъединиц p35 и p40) в супернатантах культуральных суспензий зрелых ДК была повышенной (в среднем по группе больных ТЛ в 1,6 раза по отношению к группе здоровых добровольцев). Однако исключение составили группы больных с инфильтративным и лекарственно-устойчивым ТЛ, у которых данный показатель был, напротив, ниже нормы (12,50 (8,67–13,70) и 9,38 (6,73–10,32) пг/мл соответственно) [18, 19].

С одной стороны, повышение секреции IL-12 является благоприятным фактором при туберкулезной инфекции, поскольку преобладающие в этой ситуации позитивные эффекты IL-12, связанные с активацией Т-лимфоцитов, в последующем способствуют элиминации внутриклеточного патогена [20]. Вместе с тем у больных ТЛ наряду с гиперсекрецией гетеродимера IL-12p70 регистрировалось повышение продукции его гомодимера – IL-12p40, связывание которого с комплементарным цитокиновым рецептором на Т-лимфоцитах блокирует данный рецептор и препятствует передаче сигнала активации внутрь клетки [21, 22].

Что касается других цитокинов, секретлируемых ДК, то у больных ТЛ выявлялись разнонаправленные изменения продукции IL-18 (в зависимости от клинической формы заболевания) в условиях гипопродукции IL-27 (в среднем в 2,5 раза по сравнению с нормой). Известно, что IL-27 способствует клональной экспансии CD4⁺ наивных Т-клеток, усиливает действие IL-12 на Т-клетки [23, 24].

Таким образом, у больных ТЛ дефицит активированных иммуногенных CD80⁺CD86⁺ ДК и секреции IL-27 в условиях гиперпродукции иммуносупрессорного гомодимера IL-12p40 и увеличения количества толерогенных CD80⁺CD86⁻ ДК позволяет сделать предположение о нарушении механизмов инициации Т-клеточного иммунного

ответа, опосредованном дисбалансом субпопуляций ДК и снижением их функциональной активности (рис. 2).

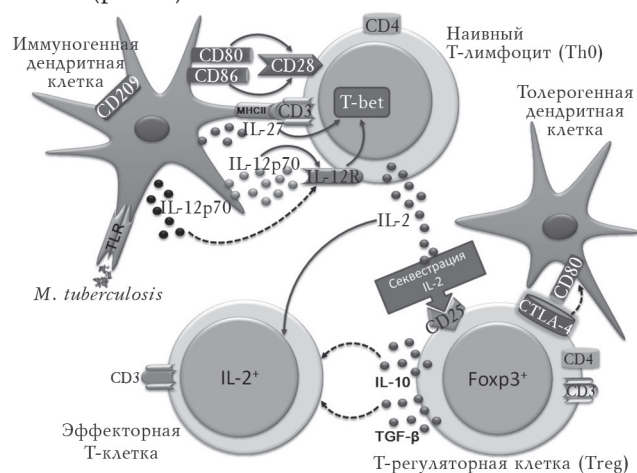


Рис. 2. Нарушения механизмов инициации Т-клеточного иммунного ответа при туберкулезе легких. Здесь и в рис. 3: —→ — стимулирующий эффект; - - -> — ингибирующий эффект

Нарушение IL-12-зависимой активации Th1-лимфоцитов при туберкулезе легких

Необходимо отметить, что Th1-активирующее действие IL-27 связано, в первую очередь, с индукцией под его влиянием экспрессии β2-субъединицы рецептора к IL-12 (IL-12Rβ₂) на Т-клетках [21, 24]. Дефицит секреции IL-27, несомненно, оказывает негативное влияние на формирование полноценного рецептора к IL-12 на Т-лимфоцитах и активацию клеток. Тем не менее результаты проведенных исследований позволили установить нарушения внутриклеточной передачи активационного сигнала в Т-клетках, не связанные с изменениями продукции Th1-ассоциированных цитокинов при ТЛ. Так, при специфической IL-12/IL-27-индукции лимфоцитов *in vitro* у больных ТЛ (независимо от клинической формы заболевания) регистрировалось снижение количества клеток, экспрессирующих β2-субъединицу рецептора к IL-12 (в 1,8 раза при ЛЧТЛ и в 2,1 раза при ЛУТЛ по сравнению с показателями в группе здоровых добровольцев) [23]. Вместе с тем у больных ТЛ отмечалось нарушение количественного соотношения Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу gp130 и WSX-1, в комплексе составляющих активный рецептор к IL-27. Это проявлялось в уменьшении числа лимфоцитов CD3⁺gp130⁺ (в среднем в 1,6 раза) на фоне повышенного (в 2,1 раза) содержания Т-клеток с высокой экспрессией молекулы WSX-1 (CD3⁺WSX-1^{hi}), которая, как известно, в случае ее гиперэкспрессии на клетках

опосредует не активацию, а подавление Т-клеточной пролиферации [21, 25]. При этом у больных ТЛ отмечалось снижение числа Т-лимфоцитов, содержащих активные формы транскрипционных факторов T-bet, STAT1, STAT4 и тирозиновых киназ Jak1, Jak2, Tyk2, участвующих во внутриклеточной трансдукции (проведении) сигналов активации Т-клеток, опосредованной цитокинами семейства IL-12 [1, 26].

Таким образом, выявленное снижение числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих gp130-субъединицу рецептора к IL-27, на фоне гипопродукции самого цитокина и высокой экспрессии на Т-клетках ингибиторной молекулы WSX-1 может являться причиной снижения активности тирозиновых киназ Jak1, Jak2 и транскрипционных факторов STAT1, T-bet, что способствует уменьшению экспрессии IL-12Rβ₂. Низкая экспрессия IL-12Rβ₂ на Т-лимфоцитах в сочетании с высокой секрецией супрессорного гомодимера IL-12p40 ДК у больных ТЛ, очевидно, нивелирует активационные эффекты IL-12p70. Это приводит к еще большему снижению активности указанных тирозиновых киназ, а также киназы Tyk2, и, следовательно, к дефициту в клетках активируемых ими транскрипционных факторов STAT1, STAT4, T-bet и нарушению IL-12-опосредованной активации Th1-лимфоцитов в целом (рис. 3).

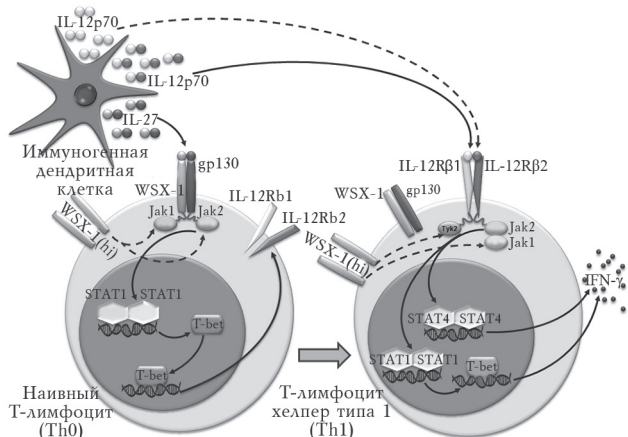


Рис. 3. Нарушения IL-12-опосредованной активации Th1-лимфоцитов при туберкулезе легких

Клеточные и молекулярные механизмы формирования иммуносупрессии при туберкулезе легких

Наряду с нарушением механизмов презентации антигена и сигнальной трансдукции при туберкулезной инфекции продемонстрировано увеличение численности различных субпопуляций Treg и их функциональной активности у больных ТЛ.

Так, выявленное увеличение числа $CD3^+CTLA4^+$ клеток при $CD3/CD28$ -индукции Т-лимфоцитов *in vitro* свидетельствует об усилении супрессорной активности Тreg. Механизм супрессии Th1-ответа посредством CTLA4 определенно вносит свой вклад в развитие иммунологической толерантности при ЛУТЛ, при котором отмечалось более выраженное увеличение числа $CD3^+CTLA4^+$ лимфоцитов. В данном случае мы можем судить о толерантности Т-клеток, индуцированной МВТ, устойчивыми к противотуберкулезным средствам (ПТС), то есть с определенными биологическими свойствами, которые способствуют генерации Тreg на периферии [1, 27–29]. Косвенным доказательством этому может служить выявленная отрицательная взаимосвязь между общим содержанием $CD3^+$ Т-лимфоцитов и количеством Т-клеток, имеющих фенотипы $CD3^+CTLA4^+$ и $CD3^+CD28IL-2$, при лекарственно-устойчивом варианте ИТЛ ($r = -0,68$; $p = 0,0042$ и $r = -0,56$; $p = 0,0156$ соответственно) и ДТЛ ($r = -0,81$; $p = 0,011$ и $r = -0,57$; $p = 0,019$ соответственно). Кроме негативного активатора сигнальной трансдукции CTLA4, супрессорную активность регуляторных Т-клеток связывают с экспрессией внутриклеточного транскрипционного фактора $Foxp3^+$ [30–33]. Результаты исследований показали, что количество $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Тreg-лимфоцитов в крови у больных ИТЛ и ДТЛ вне зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя в острую фазу заболевания возрастало относительно такового у здоровых добровольцев [1, 5].

Возможно, что выявленные изменения способствуют формированию супрессии Th1-зависимого иммунного ответа с целью предотвращения развития гиперергических иммунных реакций и повреждения ткани легких. Однако в конечном итоге эта, в определенной степени компенсаторная реакция, связанная с усиленной пролиферацией и дифференцировкой Тreg, приводит к негативным последствиям в виде ослабления эффективности протективного иммунного ответа, способствуя утяжелению клинического течения туберкулезной инфекции [5, 34, 35]. Очевидно, что повышение численности $CD3^+CTLA4^+$ и $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Тreg в крови у больных ТЛ является прогностически неблагоприятным фактором. Известно, что одним из путей реализации эффекта Тreg считается тройное контактное взаимодействие (см. рис. 2), в которое, наряду с Тreg и клетками-мишенями, вовлекаются толерогенные ДК. Численность последних у больных ТЛ, по данным исследования, была значительно выше, чем у здоровых лиц. Возможно, Тreg препятству-

ют формированию иммунного синапса между толерогенной ДК и Т-клеткой. Как упоминалось выше, в основе этого механизма лежит конкурентное взаимодействие негативного активатора сигнальной трансдукции CTLA-4 с костимулирующими молекулами В7 (главным образом, CD80) на поверхности ДК, способствующее формированию Т-клеточной анергии [36–38]. Таким образом, возрастающее количество Тreg с иммунофенотипами $CD3^+CTLA4^+$ и $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ практически при всех клинических формах и вариантах течения ТЛ позволяет предположить, что именно они осуществляют главную иммуносупрессорную функцию при туберкулезной инфекции [5, 6].

Отмечено, что кроме увеличения численности Тreg при ТЛ повышается и их функциональная активность. Наряду с механизмом тройного контактного взаимодействия регуляторные Т-клетки осуществляют свои иммуносупрессорные функции путем секреции цитокинов-ингибиторов иммунного ответа и активации апоптоза Т-лимфоцитов [30, 39].

Известно, что апоптоз и пролиферация иммунокомпетентных клеток обеспечивают поддержание иммунологического гомеостаза в организме и в норме протекают с приблизительно одинаковой интенсивностью. Как следует из полученных результатов, количество апоптотических и пролиферирующих клеток у больных с ЛЧТЛ не отличалось от соответствующих показателей в группе здоровых доноров. Выявлен тот факт, что у пациентов с лекарственной резистентностью МВТ к ПТС, напротив, обнаруживалось более значительное (на 40–50%) увеличение количества апоптотических клеток; доля пролиферирующих клеток при этом снижалась [40].

Активацию апоптоза лимфоцитов на фоне угнетения их пролиферативной активности у больных ЛУТЛ (особенно выраженную при ДТЛ) можно связать со способностью лекарственно-резистентных МВТ стимулировать апоптоз иммунокомпетентных клеток, а также с активацией и индукцией Тreg [27, 40, 41]. Немаловажным является и то обстоятельство, что иммуносупрессорные эффекты Тreg и лекарственно-устойчивых штаммов МВТ являются однонаправленными в аспекте активации апоптоза и угнетения пролиферации лимфоцитов. В подтверждение этому анализ взаимосвязей между количеством $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ регуляторных Т-клеток и показателями пролиферации и апоптоза лимфоцитов крови у больных ТЛ установил наличие отрицательной корреляции между численностью Тreg и пролиферирующих лимфоцитов ($r = -0,68$;

$p < 0,05$) и положительной корреляции между количеством Treg и лимфоцитов в состоянии апоптоза ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

На основании результатов анализа секреции цитокинов *in vitro*, ассоциированных с Treg и обладающих иммуносупрессорной активностью, можно заключить, что у больных ТЛ имеют место разнонаправленные изменения их секреции в зависимости от клинической формы заболевания: при ДТЛ отмечается гиперпродукция IL-4 и TGF- β на фоне дефицита секреции IL-10; при ИТЛ – повышение продукции IL-10 на фоне гипосекреции IL-4 и TGF- β . При этом выраженность регистрируемых изменений ассоциируется с лекарственной устойчивостью возбудителя ТЛ к ПТС [1].

Известно, что активированные Treg-клетки сами по себе анергичны: *in vitro* они слабо пролиферируют и практически не секретируют цитокины, и лишь IL-10 и TGF- β секретируются Treg-клетками в значительных количествах [39, 42–44]. Данный факт подтверждается установленной у больных ТЛ положительной корреляцией между секрецией *in vitro* TGF- β и количеством в крови регуляторных Т-клеток с иммунофенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ ($r = 0,90$; $p < 0,01$).

Роль Th17-лимфоцитов в реализации эффекторной фазы иммунного ответа при туберкулезе легких

В процессе реализации антигенспецифического адаптивного иммунного ответа, направленного на элиминацию инфекционных антигенов, Th1-лимфоциты работают в тандеме с Т-хелперами типа 17 (Th17), которые, в свою очередь, являются функциональными антагонистами регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью [45–51]. Имеются данные о важной роли Th17 в иммунопатогенезе инфекционных заболеваний с внутриклеточной локализацией возбудителя, в том числе ТЛ [52–56]. Исследования количества и функциональной активности Th17-лимфоцитов показали, что у больных ТЛ вне зависимости от клинической формы (ИТЛ, ДТЛ) и варианта (ЛЧТЛ, ЛУТЛ) заболевания численность Т-клеток с иммунофенотипом CD4⁺CD161⁺IL-17A⁺ (Th17) увеличивалась по сравнению с показателями у здоровых добровольцев. Что касается секреторной активности CD4⁺CD161⁺IL-17A⁺ Th17-лимфоцитов, то продукция *in vitro* их ключевых цитокинов IL-17A и IL-22 у пациентов с ТЛ повышалась в 2,3 ($p < 0,001$) и 2,7 ($p < 0,05$) раза соответственно. При этом наиболее выраженное увеличение секреции IL-17A регистрировалось у

больных ДТЛ [57]. Обязательным фактором развития ДТЛ является гематогенное распространение инфекции. Вероятно, бактериемия вызывает более сильный ответ со стороны Th17-лимфоцитов, что и могло обуславливать более высокое значение показателя секреции IL-17A у пациентов с данной формой заболевания.

Таким образом, у больных ТЛ увеличение числа CD4⁺CD161⁺IL-17A⁺ Th17-лимфоцитов, а также их функциональной активности (что подтверждает выявленная положительная взаимосвязь содержания CD4⁺CD161⁺IL-17A⁺ Th17-лимфоцитов и секреции IL-17A ($r = 0,413$; $p = 0,029$) и IL-22 ($r = 0,575$; $p = 0,001$) при ТЛ) может рассматриваться как иммунная реакция, направленная на компенсацию функциональной недостаточности Th1-лимфоцитов. Происходящая под воздействием секретируемых медиаторов активация и привлечение в очаг воспаления нейтрофилов, макрофагов и Th1-лимфоцитов способствуют отграничению зоны повреждения в ткани легкого и элиминации *M. tuberculosis* [58–61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя представленные данные (собственные и других авторов), можно сделать заключение, что при туберкулезной инфекции дисрегуляция иммунного ответа обусловлена патологическим течением как индуктивной, так и эффекторной фазы антигенспецифического ответа. С одной стороны, механизм указанных изменений связан с нарушением костимуляции сигналов, необходимых для полноценной активации Т-лимфоцитов. С другой, – формируются условия, благоприятные для реализации иммуносупрессорного действия регуляторных Т-клеток как при их взаимодействии с толерогенными ДК на индуктивной стадии иммунного ответа, так и в процессе дифференцировки и пролиферации эффекторных клеток с формированием супрессорного режима иммунорегуляции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №11-04-98057-р_сибирь_а от 11.03.2011 г.) и Совета по грантам Президента РФ (НШ-614.2012.7, НШ-4184.2014.7, НШ-7906.2016.7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е. Вторичная иммунологическая недостаточность у больных туберкулезом легких. Иммунодиагностика и иммунотерапия. Томск: Печатная мануфактура, 2013: 84.
2. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Кононова Т.Е. Роль гамма-дельта-Т-клеток в иммунном ответе на *Mycobacterium tuberculosis* // *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 3: 59–63.
3. Caramori G., Lasagna L., Casalini A.G. et al. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in the parietal pleura of patients with tuberculous pleurisy // *PLoS One*. 2011; 6 (7): e22637.
4. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. Регуляторные Т-клетки. Иммуносупрессорные эффекты при туберкулезе легких. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012: 169.
5. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. Регуляторные Т-клетки и противотуберкулезный иммунитет. Томск: Печатная мануфактура, 2014: 156.
6. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V. The role of foxp3-expressing regulatory T-cells and T-helpers in immunopathogenesis of multidrug resistant pulmonary tuberculosis // *Tuberc. Res. Treat.* 2012; 2012. Article ID 931291. 9 pages.
7. Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов // *Иммунология*. 2010; 31 (3): 152–166.
8. Yamazaki S., Morita A. Dendritic cells in the periphery control antigen-specific natural and induced regulatory T-cells // *Front. Immunol.* 2013. Article ID 10.3389/fimmu.2013.00151. 13 pages.
9. Хаитова З.К., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. Особенности иммунофенотипа и цитокинсекреторной активности дендритных клеток у больных туберкулезом легких // *Фундаментальные исследования*. 2013; 9: 152–155.
10. Хаитова З.К., Уразова О.И., Хасанова Р.Р. и др. Особенности иммунофенотипа дендритных клеток и Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких // *Фундаментальные исследования*. 2012; 12: 386–390.
11. Хаитова З.К., Хасанова Р.Р., Воронкова О.В. и др. Роль дендритных клеток в противотуберкулезном иммунитете // *Российский иммунологический журнал*. 2012; 6 (2): 119–123.
12. Druszczynska M., Wlodarczyk M., Janiszewska-Drobinska B. et al. Monocyte signal transduction receptors in active and latent tuberculosis // *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013. Article ID 851452. 15 pages.
13. Balboa L., Romero M.M., Yokobori N. et al. *Mycobacterium tuberculosis* impairs dendritic cell response by altering CD1b, DC-SIGN and MR profile // *Immunol. Cell Biol.* 2010; 88 (7): 716–726.
14. Geurtsen J., Chedammi S., Mesters J. et al. Identification of mycobacterial alpha-glucan as a novel ligand for DC-SIGN: involvement of mycobacterial capsular polysaccharides in host immune modulation // *J. Immunol.* 2009; 183 (8): 5221–5231.
15. Chaudhry A., Rudensky A.Y. Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T-cells // *J. Clin Invest.* 2013; 123 (3): 939–944.
16. Sallusto F., Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses // *Arthritis Research*. 2002; 4 (3): 127–132.
17. Oestreich K.J., Weinmann A.S. Transcriptional mechanisms that regulate T-helper 1 cell differentiation // *Curr Opin Immunol.* 2012; 24 (2): 191–195.
18. Хасанова Р.Р., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. Продукция IL-12 β мононуклеарными лейкоцитами крови у больных туберкулезом легких в зависимости от спектра лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* // *Иммунология*. 2013; 34 (2): 115–118.
19. Хасанова Р.Р., Уразова О.И., Хаитова З.К. и др. Уровень продукции IL-12 β мононуклеарными лейкоцитами периферической крови в зависимости от клинической формы туберкулеза легких // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 6: 218–220.
20. Кетлинский С.А. Роль гетеродимерных цитокинов семейства IL-12 в развитии и регуляции врожденного иммунитета и ТН1 иммунного ответа // *Медицинский академический журнал*. 2005; 5 (3): 13–25.
21. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Издательство «Фолиант», 2008: 552.
22. Pompei L., Jang S., Zamlynny B. et al. Disparity in IL-12 release in dendritic cells and macrophages in response to *Mycobacterium tuberculosis* is due to use of distinct TLRs // *J. Immunol.* 2007; 178 (8): 5192–5199.
23. Писаренко М.С., Есимова И.Е., Новицкий В.В. и др. Нарушения IL-12/IL-27-зависимой активации Т-лимфоцитов при диссеминированном туберкулезе легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 11: 52–57.
24. Zhao Jingxian, Zhao Jincun, Perlman S. Differential effects of IL-12 on Tregs and non-Treg T-cells: roles of IFN- γ , IL-2 and IL-2R // *PLoS One*. 2012; 7 (9): e46241. doi: 10.1371/journal.pone.0046241.
25. Villarino A., Hibbert L., Lieberman L. et al. The IL-27R (WSX-1) is required to suppress T-cell hyperactivity during infection // *Immunity*. 2003; 19 (5): 645–655.
26. Coskun M., Salem M., Pedersen J., Nielsen O.H. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Pharmacol Res.* 2013; 76: 1–8. doi: 10.1016/j.phrs.2013.06.007.
27. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Леплина О.Ю. и др. Роль PD-1/B7-H1-опосредованного пути в нарушении антигенспецифического ответа у больных туберкулезом легких // *Иммунология*. 2011; 2: 89–93.
28. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И. Факторы иммуносупрессии при различных патологиях // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 4: 103–111.
29. Pinheiro R.O., de Oliveira E.B., Dos Santos G. et al. Different immunosuppressive mechanisms in multi-drug-

- resistant tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria patients // *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 171 (2): 210–219.
30. Dhamne C., Chung Y., Alousi A.M. et al. Peripheral and thymic Foxp3(+) regulatory T-cells in search of origin, distinction and function // *Front. Immunol.* 2013; 4: 253.
 31. Josefowicz S.Z., Lu L.F., Rudensky A.Y. Regulatory T-cells: mechanisms of differentiation and function // *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 531–564.
 32. Larson R.P., Shafiani S., Urdahl K.B. Foxp3(+) regulatory T-cells in tuberculosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 783: 165–180.
 33. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. Foxp3⁺ regulatory T-cells in the human immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (7): 490–500.
 34. Semple P.L., Binder A.B., Davids M. et al. Regulatory T-cells attenuate mycobacterial stasis in alveolar and blood-derived macrophages from patients with tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (11): 1249–1258.
 35. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T-cells work // *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (7): 523–532.
 36. Beyer M., Schultze J.L. Plasticity of T(reg) cells: is reprogramming of T(reg) cells possible in the presence of Foxp3? // *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11 (5): 555–560.
 37. Miyara M., Sakaguchi S. Human Foxp3(+)CD4(+) regulatory T-cells: their knowns and unknowns // *Immunol. Cell. Biol.* 2011; 89 (3): 346–351.
 38. Sakaguchi S., Vignali D.A., Rudensky A.Y. et al. The plasticity and stability of regulatory T-cells // *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (6): 461–467.
 39. Rudensky A.Y. Regulatory T-cells and Foxp3 // *Immunol. Rev.* 2011; 241 (1): 260–268.
 40. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др. Показатели апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // *Медицинская иммунология.* 2012; 14 (1–2): 119–126.
 41. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганова Е.В. и др. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2004; 5: 23–28.
 42. Lee D.C., Harker J.A., Tregoning J.S. et al. CD25⁺ natural regulatory T-cells are critical in limiting innate and adaptive immunity and resolving disease following respiratory syncytial virus infection // *J. Virol.* 2010; 84 (17): 8790–8798.
 43. Liu Y., Yu S., Li Z. et al. TGF- β enhanced IL-21-induced differentiation of human IL-21-producing CD4⁺ T-cells via Smad3 // *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64612. doi: 10.1371/journal.pone.0064612.
 44. Yadav M., Stephan S., Bluestone J.A. Peripherally induced Tregs – role in immune homeostasis and autoimmunity // *Front. Immunol.* 2013; 4: 232.
 45. Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г. Опосредованная Т-лимфоцитами-хелперами типа 17 регуляция антибактериального (противотуберкулезного) иммунитета // *Молекулярная биология.* 2013; 47 (6): 883–890.
 46. Burgler S., Mantel P.Y., Bassin C. et al. RORC2 is involved in T-cell polarization through interaction with the Foxp3 promoter // *J. Immunol.* 2010; 184: 6161–6169.
 47. Eisenstein E.M., Williams C.B. The Treg/Th17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity // *Pediatr Res.* 2009; 65: 26R–31R.
 48. Laurence A., Tato C.M., Davidson T.C. et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T-helper 17 cell generation // *Immunity.* 2007; 26: 371–381.
 49. Xu L., Kitani A., Fuss I., Strober W. Cutting edge: regulatory T-cells induce CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF- β // *J. Immunol.* 2007; 178 (11): 6725–6729.
 50. Yang X.O., Pappu B.P., Nurieva R. et al. T-helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma // *Immunity.* 2008; 28 (10): 29–39.
 51. Zheng S.G. Regulatory T-cells vs Th17: differentiation of Th17 versus Treg, are the mutually exclusive? // *Am. J. of Clin. Exp. Immunol.* 2013; 2 (1): 94–106.
 52. Khader S.A., Gopal R. IL-17 in protective immunity to intracellular pathogens // *Virulence.* 2010; 1 (5): 423–427.
 53. McAleer J.P., Kolls J.K. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense // *Immunol. Rev.* 2014; 260 (1): 129–144.
 54. Paidipally P., Periasamy S., Barnes P.F. et al. NKG2D-dependent IL-17 production by human T-cells in response to an intracellular pathogen // *J. Immunol.* 2009; 183 (3): 1940–1945.
 55. Scriba T.J., Kalsdorf B., Abrahams D.A. et al. Distinct, specific IL-17- and IL-22-producing CD4⁺ T-cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response // *J. Immunol.* 2008; 180 (3): 1962–1970.
 56. Tesmer L.A., Lundy S.K., Sarkar S., Fox D.A. Th17 cells in human disease // *Immunol. Reviews.* 2008; 223: 87–113.
 57. Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Функциональная активность Th17-лимфоцитов при туберкулезе легких // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013; 156 (12): 701–704.
 58. Awasthi A., Kuchroo V. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection // *Int. Immunol.* 2009; 21 (5): 489–498.
 59. Li L., Qiao D., Fu X. et al. Identification of Mycobacterium tuberculosis – specific Th1, Th17 and Th22 cells using the expression of CD40L in tuberculous pleurisy // *PLoS One.* 2011; 6 (5): e20165. doi: 10.1371/journal.pone.0020165.
 60. Miossec P., Kolls J.K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2012; 11: 763–776.
 61. Yang J., Yang X., Zou H. et al. Recovery of the immune balance between Th17 and regulatory T-cells as a treatment for systemic lupus erythematosus // *Rheumatology.* 2011; 50: 1366–1372.

Поступила в редакцию 30.09.2016

Утверждена к печати 01.12.2016

Чурина Елена Георгиевна, д-р мед. наук, доцент кафедры патофизиологии СибГМУ, профессор кафедры органической химии НИ ТГУ, ведущий научный сотрудник лаборатории «Трансляционная клеточная и молекулярная биомедицина» НИ ТГУ, г. Томск.

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки России, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ, г. Томск.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ, г. Томск.

Есимова Ирина Евгеньевна, канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ, г. Томск.

Кононова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии СибГМУ, г. Томск.

Филинюк Ольга Владимировна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ, г. Томск.

Колобовникова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ, г. Томск.

Дмитриева Алла Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ, г. Томск.

(✉) Чурина Елена Георгиевна, e-mail: Lena1236@yandex.ru.

УДК 616.23/.24-002.2+616.248]-036.65:615.357:616.2-008.87

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-166-177

For citation: Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Yesimova I.Ye., Kononova T.Ye., Filinyuk O.V., Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I. The factors of imbalance of the immune response (at different stage it realization) at pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 166–177

The factors of dysregulation of the immune response (at different stage of its implementation) in patients with pulmonary tuberculosis

Churina E.G.^{1,2}, Urazova O.I.¹, Novitskiy V.V.¹, Yesimova I.Ye.¹, Kononova T.Ye.¹, Filinyuk O.V.¹, Kolobovnikova Yu.V.¹, Dmitrieva A.I.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² National Research Tomsk State University (NR TSU)

36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The article provides an overview of scientific research to explain the mechanisms of inefficient implementation of antigen-specific immune response in patients with tuberculosis infection depending on the clinical form (infiltrative and disseminated pulmonary tuberculosis) and the course (drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis) of the disease. The mechanisms of immune imbalance in patients with pulmonary tuberculosis are associated with abnormal co-stimulation of a signal required for the activation of T-lymphocytes and immunosuppressive influence of regulatory T-cells both when they interact with dendritic cells at the inductive stage of the immune response, and in the process of differentiation and proliferation of effector cells with formation of suppressive mode of immune-regulation.

Key words: pulmonary tuberculosis, immune response, regulatory T-cells, immune-regulation.

REFERENCES

1. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova I.E. Vtorichnaya immunologicheskaya nedostatochnost' u bol'nykh tuberkulezom legkikh. *Immunodiagnostika i im-*

munoterapiya [Secondary immune deficiency in patients with pulmonary tuberculosis. Immunodiagnosics and immunotherapy]. Tomsk: Pechatnaya manufaktura Publ., 2013: 84 (in Russian).

2. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Kononova T.E. Rol' Gamma-Del'ta-T-kletok v immunnom otvete na *Mycobacterium tuberculosis* [Role of gamma delta T cells in the immune response to *Mycobacterium tuberculosis*] // *Tuberkulez i bolezni legkikh – Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014; 3: 59–63 (in Russian).
3. Caramori G., Lasagna L., Casalini A.G. et al. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in the parietal pleura of patients with tuberculous pleurisy // *PLoS One*. 2011; 6 (7): e22637.
4. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V. Regulyatornyye T-kletki. Immunosupressornyye efekty pri tuberkuleze legkikh [Regulatory T-cells. Immunosuppressive effects of pulmonary tuberculosis]. Saarbrücken, LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012: 169 (in Russian).
5. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V. Regulyatornyye T-kletki i protivotuberkuleznyy immunitet [Regulatory T-cells and anti-TB immunity]. Tomsk: Pechatnaya manufaktura Publ., 2014: 156
6. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V. The role of foxp3-expressing regulatory T-cells and T-helpers in immunopathogenesis of multidrug resistant pulmonary tuberculosis // *Tuberc. Res. Treat.* 2012; 2012. Article ID 931291: 9.
7. Yarin A.A. Transkriptsionnyye regulyatory differentsirovki T-khelperov [Transcriptional regulators of differentiation of T-helper cells] // *Immunologiya – Immunology*. 2010; 31 (3): 152–166 (in Russian).
8. Yamazaki S., Morita A. Dendritic cells in the periphery control antigen-specific natural and induced regulatory T cells // *Front. Immunol.* 2013. Article ID 10.3389 / fimmu. 2013. 00151: 13.
9. Khaitova Z.K., Urazova O.I., Voronkova O.V. i dr. Osobennosti immunofenotipa i tsitokinsekretornoy aktivnosti dendritnykh kletok u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Features tsitokinsekretornoy immunophenotype and activity of dendritic cells in patients with pulmonary tuberculosis] // *Fundamental'nyye issledovaniya – Fundamental Research*. 2013; 9: 152–155 (in Russian).
10. Khaitova Z.K., Urazova O.I., Khasanova R.R. i dr. Osobennosti immunofenotipa dendritnykh kletok i T-limfotsitov u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Features immunophenotype of dendritic cells and T-lymphocytes in patients with pulmonary tuberculosis] // *Fundamental'nyye issledovaniya – Fundamental Research*. 2012; 12: 386–390 (in Russian).
11. Khaitova Z.K., Khasanova R.R., Voronkova O.V. i dr. Rol' dendritnykh kletok v protivotuberkuleznom immunitete [The role of dendritic cells in the TB immunity] // *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal – Russian Journal of Immunology*. 2012; 6 (2): 119–123 (in Russian).
12. Druszczynska M., Wlodarczyk M., Janiszewska-Drobinska B. et al. Monocyte signal transduction receptors in active and latent tuberculosis // *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013. Article ID 851452: 15.
13. Balboa L., Romero M.M., Yokobori N. et al. *Mycobacterium tuberculosis* impairs dendritic cell response by altering CD1b, DC-SIGN and MR profile // *Immunol. Cell Biol.* 2010; 88 (7): 716–726.
14. Geurtsen J., Chedammi S., Mesters J. et al. Identification of mycobacterial alpha-glucan as a novel ligand for DC-SIGN: involvement of mycobacterial capsular polysaccharides in host immune modulation // *J. Immunol.* 2009; 183 (8): 5221–5231.
15. Chaudhry A., Rudensky A.Y. Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T-cells // *J. Clin Invest.* 2013; 123 (3): 939–944.
16. Sallusto F., Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses // *Arthritis Research*. 2002; 4 (3): 127–132.
17. Oestreich K.J., Weinmann A.S. Transcriptional mechanisms that regulate T-helper 1 cell differentiation // *Curr. Opin. Immunol.* 2012; 24 (2): 191–195.
18. Khasanova R.R., Urazova O.I., Voronkova O.V. i dr. Produktsiya IL-12 β mononuklearnymi leykotsitami krovi u bol'nykh tuberkulezom legkikh v zavisimosti ot spektra lekarstvennoy ustoychivosti *Mycobacterium tuberculosis* [Production of IL-12 β blood mononuclear leukocytes in patients with pulmonary tuberculosis, depending on the spectrum of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*] // *Immunologiya – Immunology*. 2013; 34 (2): 115–118 (in Russian).
19. Khasanova R.R., Urazova O.I., Khaitova Z.K. i dr. Uroven' produktsii IL-12 β mononuklearnymi leykotsitami perifericheskoy krovi v zavisimosti ot klinicheskoy formy tuberkuleza legkikh [The level of production IL-12 β mononuclear leukocytes of peripheral blood, depending on the clinical form of pulmonary tuberculosis] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 6: 218–220 (in Russian).
20. Ketlinskiy S.A. Rol' geterodimernykh tsitokinov semeystva IL-12 v razvitii i regulyatsii vrozhdennogo immuniteta i TH1 immunnogo otveta [Role of heterodimeric IL-12 cytokine family, and in the development and regulation of innate immunity TH1 immune response] // *Meditsinskiy akademicheskii zbur. – Medical Academic Journal*. 2005; 5 (3): 13–25 (in Russian).
21. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny [Cytokines]. Saint Petersburg, Foliant Publ., 2008: 552 (in Russian).
22. Pompei L., Jang S., Zamlynyy B. et al. Disparity in IL-12 release in dendritic cells and macrophages in response to *Mycobacterium tuberculosis* is due to use of distinct TLRs // *J. Immunol.* 2007; 178 (8): 5192–5199.
23. Pisarenko M.S., Esimova I.E., Novitskiy V.V. i dr. Narusheniya IL-12/IL-27-zavisimoy aktivatsii T-limfotsitov pri disseminirovannom tuberkuleze legkikh [Disorders IL-12/IL-27-dependent activation of T-lymphocytes with disseminated pulmonary tuberculosis] // *Tuberkulez i bolezni legkikh – Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013; 11: 52–57 (in Russian).

24. Zhao Jingxian, Zhao Jincun, Perlman S. Differential effects of IL-12 on Tregs and non-Treg T-cells: roles of IFN- γ , IL-2 and IL-2R // *PLoS One*. 2012; 7 (9): e46241. doi: 10.1371/journal.pone.0046241.
25. Villarino A., Hibbert L., Lieberman L. et al. The IL-27R (WSX-1) is required to suppress T-cell hyperactivity during infection // *Immunity*. 2003; 19 (5): 645–655.
26. Coskun M., Salem M., Pedersen J., Nielsen O.H. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Pharmacol. Res.* 2013; 76: 1–8. doi: 10.1016/j.phrs.2013.06.007.
27. Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Leplina O.YU. i dr. Rol' PD-1/V7-N1-oposredovannogo puti v narushenii antigenspetsificheskogo otveta u bol'nykh tuberkulezom legkikh [The role of the PD-1 / B7-H1-mediated pathway in violation of an antigen specific response in patients with pulmonary tuberculosis] // *Immunologiya – Immunology*. 2011; 2: 89–93 (in Russian).
28. Churina E.G., Novitskiy V.V., Urazova O.I. Faktory immunosupressii pri razlichnykh patologiyakh [Factors immunosuppression with different pathologies] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 4: 103–111 (in Russian).
29. Pinheiro R.O., de Oliveira E.B., Dos Santos G. et al. Different immunosuppressive mechanisms in multi-drug-resistant tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria patients // *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 171 (2): 210–219.
30. Dhamne C., Chung Y., Alousi A.M. et al. Peripheral and thymic foxp3(+) regulatory T-cells in search of origin, distinction, and function // *Front. Immunol.* 2013; 4: 253.
31. Josefowicz S.Z., Lu L.F., Rudenskiy A.Y. Regulatory T-cells: mechanisms of differentiation and function // *Annu Rev. Immunol.* 2012; 30: 531–564.
32. Larson R.P., Shafiani S., Urdahl K.B. Foxp3(+) regulatory T-cells in tuberculosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 783: 165–180.
33. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. Foxp3⁺ regulatory T-cells in the human immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (7): 490–500.
34. Semple P.L., Binder A.B., Davids M. et al. Regulatory T-cells attenuate mycobacterial stasis in alveolar and blood-derived macrophages from patients with tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (11): 1249–1258.
35. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T-cells work // *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (7): 523–532.
36. Beyer M., Schultze J.L. Plasticity of T(reg)-cells: is reprogramming of T(reg)-cells possible in the presence of FOXP3? // *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11 (5): 555–560.
37. Miyara M., Sakaguchi S. Human FoxP3(+)/CD4(+) regulatory T-cells: their knowns and unknowns // *Immunol. Cell. Biol.* 2011; 89 (3): 346–351.
38. Sakaguchi S., Vignali D.A., Rudenskiy A.Y. et al. The plasticity and stability of regulatory T-cells // *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (6): 461–467.
39. Rudenskiy A.Y. Regulatory T-cells and Foxp3 // *Immunol. Rev.* 2011; 241 (1): 260–268.
40. Churina E.G., Novitskiy V.V., Urazova O.I. i dr. Pokazateli apoptoza i proliferativnoy aktivnosti limfotsitov u bol'nykh tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu M. tuberculosis [Indicators of apoptosis and proliferative activity of lymphocytes in patients with pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant M. tuberculosis] // *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*. 2012; 14 (1–2): 119–126 (in Russian).
41. Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Kurganova E.V. i dr. T-kletochnaya anergiya v patogeneze immunnoy nedostatochnosti pri tuberkuleze legkikh [T-cell anergy in the pathogenesis of immune deficiency in pulmonary tuberculosis] // *Problemy tuberkulëza i bolezney legkikh*. 2004; 5: 23–28 (in Russian).
42. Lee D.C., Harker J.A., Tregoning J.S. et al. CD25+ natural regulatory T-cells are critical in limiting innate and adaptive immunity and resolving disease following respiratory syncytial virus infection // *J. Virol.* 2010; 84 (17): 8790–8798.
43. Liu Y., Yu S., Li Z. et al. TGF- β enhanced IL-21-induced differentiation of human IL-21-producing CD4⁺ T-cells via Smad3 // *PLoS One*. 2013; 8 (5): e64612. doi: 10.1371/journal.pone.0064612.
44. Yadav M., Stephan S., Bluestone J.A. Peripherally induced Tregs – role in immune homeostasis and autoimmunity // *Front. Immunol.* 2013; 4: 232.
45. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Churina E.G. Oposredovannaya T-limfotsitami-khelperami tipa 17 regulyatsiya antibakterial'nogo (protivotuberkuleznogo) immuniteta [T-lymphocyte-mediated helper type 17 regulation of antibacterial (TB) immunity] // *Molekulyarnaya biologiya – Molecular Biology*. 2013; 47 (6): 883–890.
46. Burgler S., Mantel P.Y., Bassin C. et al. RORC2 is involved in T-cell polarization through interaction with the FoxP3 promoter // *J. Immunol.* 2010; 184: 6161–6169.
47. Eisenstein E.M., Williams C.B. The Treg/Th17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity // *Pediatr. Res.* 2009; 65: 26R–31R.
48. Laurence A., Tato C.M., Davidson T.C. et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T-helper 17 cell generation // *Immunity*. 2007; 26: 371–381.
49. Xu L., Kitani A., Fuss I., Strober W. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T-cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta // *J. Immunol.* 2007; 178 (11): 6725–6729.
50. Yang X.O., Pappu B.P., Nurieva R. et al. T-helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma // *Immunity*. 2008; 28 (10): 29–39.
51. Zheng S.G. Regulatory T-cells vs Th17: differentiation of Th17 versus Treg, are the mutually exclusive? // *Am. J. of Clin. Exp. Immunol.* 2013; 2 (1): 94–106.
52. Khader S.A., Gopal R. IL-17 in protective immunity to intracellular pathogens // *Virulence*. 2010; 1 (5): 423–427.

53. McAleer J.P., Kolls J.K. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense // *Immunol Rev.* 2014; 260 (1): 129–144.
54. Paidipally P., Periasamy S., Barnes P.F. et al. NKG2D-dependent IL-17 production by human T-cells in response to an intracellular pathogen // *J. Immunol.* 2009; 183 (3): 1940–1945.
55. Scriba T.J., Kalsdorf B., Abrahams D.A. et al. Distinct, specific IL-17- and IL-22-producing CD4⁺ T-cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response // *J. Immunol.* 2008; 180 (3): 1962–1970.
56. Tesmer L.A., Lundy S.K., Sarkar S., Fox D.A. Th17 cells in human disease // *Immunol. Reviews.* 2008; 223: 87–113.
57. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V. i dr. Funktsional'naya aktivnost' Th17-limfotsitov pri tuberkuleze legkikh [Functional activity of Th17 lymphocytes in pulmonary tuberculosis] // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013; 156 (12): 701–704 (in Russian).
58. Awasthi A., Kuchroo V. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection // *Int. Immunol.* 2009; 21 (5): 489–498.
59. Li L., Qiao D., Fu X. et al. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* – specific Th1, Th17 and Th22 cells using the expression of CD40L in tuberculous pleurisy // *PLoS One.* 2011; 6 (5): e20165. doi: 10.1371/journal.pone.0020165.
60. Miossec P., Kolls J.K. Targeting IL-17 and TH17-cells in chronic inflammation // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2012; 11: 763–776.
61. Yang J., Yang X., Zou H. et al. Recovery of the immune balance between Th17 and regulatory T-cells as a treatment for systemic lupus erythematosus // *Rheumatology.* 2011; 50: 1366–1372.

Received September 30.2016

Accepted December 01.2016

Churina Yelena G., MD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Professor of the Department of Organic Chemistry, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

Novitskiy Vyacheslav V., MD, Professor, Academician of RAS, Honored Scientist of Russia, Head of Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Urazova Olga I., MD, Professor, Corresponding Member of RAS, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Yesimova Irina Ye., PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kononova Tatyana Ye., PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Filinyuk Olga V., MD, Associate Professor, Head of the Department of Tuberculosis and Pulmonology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kolobovnikova Yuliya V., MD, Professor of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Dmitrieva Alla I., MD, Professor of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Churina Yelena G.**, e-mail: Lena1236@ yandex.ru