

Показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при туберкулезе легких, сопровождающемся эозинофилией

Колобовникова Ю.В.¹, Уразова О.И.¹, Новицкий В.В.¹, Воронкова О.В.¹, Михеева К.О.¹, Игнатов М.В.¹, Филинюк О.В.¹, Новосельцева О.И.², Степанова Е.П.²

Indicators of cell and humoral immune response under pulmonary tuberculosis accompanied by eosinophilia

Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitsky V.V., Voronkova O.V., Mikheyeva K.O., Ignatov M.V., Filinyuk O.V., Novoseltseva O.I., Stepanova Ye.P.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² ОГУЗ «Областная туберкулезная клиническая больница», г. Томск

© Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др.

Представлены данные сравнительного анализа отдельных параметров клеточного и гуморального звена иммунного ответа у больных туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией и без эозинофилии.

С привлечением современных иммунологических методов исследования установлено, что туберкулезная инфекция в сочетании с эозинофильной реакцией крови сопровождается выраженным дисбалансом цитокинов, характеризующимся увеличением концентрации интерлейкина-5 (медиатора с противовоспалительной активностью) в сыворотке крови на фоне низкого сывороточного уровня ключевого противотуберкулезного цитокина — интерферона- γ .

Ключевые слова: туберкулез легких, эозинофилы, лимфоциты, цитокины.

The data of the comparative analysis of separate parameters of cell and humoral chains of immune response in patients suffering from pulmonary tuberculosis accompanied by eosinophilia has been presented in the article.

With involving contemporary immunological methods of research, it has been stated that tuberculosis infection in combination with eosinophilic blood reaction is accompanied by marked cytokine imbalance, characterized by increase in the concentration of IL-5 (mediator with anti-inflammatory activity) in blood serum against the background of low serum level of the key anti-tuberculosis cytokine — IFN- γ .

Key words: pulmonary tuberculosis, eosinophils, lymphocytes, cytokines.

УДК 616.24-002.5-06:616.155.35]-097

Введение

В изучении иммунопатогенеза туберкулезной инфекции актуальным является рассмотрение разнообразных клеточных популяций, потенциально вовлекаемых в процесс иммунного ответа на *Mycobacterium tuberculosis*. Так, в клеточный состав туберкулезной гранулемы, формирующейся в легочной ткани, наряду с макрофагами, лимфоцитами и другими клетками входят эозинофильные гранулоциты. Нередко и в периферической крови у больных туберкулезом легких регистрируется избыточное количество эозинофилов

[21, 23, 25]. Однако роль этих уникальных клеток в патогенезе туберкулезной инфекции до настоящего времени остается неясной. Актуальным является вопрос о механизмах развития эозинофильной реакции крови и ее влиянии на ключевые звенья иммунологической противотуберкулезной защиты, состояние которых определяет течение и исход заболевания.

Известно, что туберкулезная инфекция характеризуется дисбалансом продукции цитокинов, регулирующих клеточные и гуморальные реакции иммунитета [3, 8, 14, 19]. Преимущественная активация Т-лимфоцитов-хелперов типа 2 (Th2) может обусловли-

вать формирование эозинофилии, поскольку цитокины, ответственные за гуморальный иммунный ответ, принимают участие в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и активации лейкоцитов эозинофильного ряда [9, 11, 12]. В свою очередь, эозинофилы, обладающие не только цитотоксическими, но и выраженными иммунорегуляторными свойствами, за счет секреции широкого спектра факторов способны активировать (или дезактивировать) лимфоциты и вызывать поляризацию иммунного ответа, направляя его по одному из вариантов развития — клеточному или гуморальному [22, 24, 27, 28].

Цель исследования — оценить основные параметры клеточного и гуморального звена иммунного ответа у больных туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией.

Материал и методы

Под наблюдением находились 35 больных (27 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет с впервые выявленным распространенным деструктивным туберкулезом легких (инфильтративным, диссеминированным). Диагноз устанавливали на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования легких, данных микроскопического и бактериологического анализа мокроты.

В зависимости от абсолютного и относительного количества эозинофилов в периферической крови больные были разделены на две группы. Первая группа была сформирована из 16 пациентов с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией (абсолютное число эозинофилов составило $(0,85 \pm 0,01)$ г/л, относительное $(8,00 \pm 0,46)\%$); во вторую группу вошли 19 больных туберкулезом легких без эозинофилии (абсолютное число эозинофилов $(0,29 \pm 0,01)$ г/л, относительное $(3,00 \pm 0,30)\%$).

Группу сравнения (контроль) составили 12 здоровых доноров (абсолютное число эозинофилов не превышало $(0,07 \pm 0,01)$ г/л, относительное $(1,23 \pm 0,30)\%$), сопоставимых по полу и возрасту.

Все обследованные лица отрицали наличие в анамнезе аллергических заболеваний, отягощенной наследственности, лекарственной и пищевой аллергии. При проведении иммуноферментного анализа у всех участников исследования значимых титров антител (иммуноглобулинов класса G) к антигенам опи-

сторхисов, трихинелл, токсокар и эхинококков в сыворотке крови не выявлено.

Забор материала для исследования у больных туберкулезом легких во всех случаях производили до начала специфической противотуберкулезной терапии. Материалом для исследования служила венозная кровь. Определение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов осуществляли общепринятыми гематологическими методами. Выделение мононуклеарных лейкоцитов периферической крови осуществляли методом градиентного центрифугирования [6]. Количество отдельных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови устанавливали по результатам иммунофлюоресцентного анализа с использованием наборов моноклональных антител, меченных флюоресцентными метками («Сорбент», г. Москва). Для определения уровней цитокинов и противотуберкулезных антител в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод (ELISA). Иммуноферментный анализ проводили согласно инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («Biosource», США; ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург; ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0.

Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с применением *W*-критерия Шапиро—Уилки. Для нормально распределенных выборок вычисляли средневыворочные характеристики: среднее арифметическое \bar{X} , среднее квадратичное отклонение σ , ошибку среднего m . Для выборок, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали медиану Me , первый Q_1 и третий Q_3 квартили. При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверку гипотезы о равенстве средних выворочных величин проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различий выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали *U*-критерий Манна—Уитни для независимых групп. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$. С целью выявления функциональных взаимосвязей между группами изучаемых параметров применяли корреляционный анализ путем

вычисления коэффициента ранговой корреляции r Спирмена.

Результаты и обсуждение

Сложившиеся в настоящее время представления о прогностическом значении гемической эозинофилии при туберкулезе легких носят весьма противоречивый характер. По данным одних исследователей, умеренная эозинофилия в сочетании с лимфоцитозом сопровождается благоприятно протекающие случаи туберкулеза, а гипо- и анэозинофилия являются негативными прогностическими симптомами [10]. Другие авторы, напротив, утверждают, что эозинофильная реакция крови чаще встречается при деструктивных формах лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, характеризующегося более тяжелым течением [23, 25].

Известно, что эозинофильные лейкоциты секретируют свыше 30 цитокинов, включая медиаторы с провоспалительной (IL-2, -12, IFN- γ , TNF- α), противовоспалительной (IL-4, -5, -13) и иммуносупрессорной (IL-10, TGF- β) активностью. В результате между клетками иммунной системы и эозинофилами возможно формирование взаимонаправленных эффектов, обусловленных как иммуномодулирующим действием иммунокомпетентных клеток, так и способностью лейкоцитов эозинофильного ряда активировать лимфоциты, участвующие в реализации и регуляции Th1- и Th2-опосредованного иммунного ответа.

Ключевая роль в формировании клеточного иммунного ответа при туберкулезной инфекции отводится различным субпопуляциям Т-лимфоцитов: CD4⁺-Т-лимфоцитам-хелперам, регулирующим фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов, CD8⁺-Т-лимфоцитам, способным оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки, инфицированные микобактериями, а также регуляторным Т-клеткам, продуцирующим иммуносупрессорные биомолекулы. В большинстве случаев развитие туберкулеза легких сопровождается депрессией клеточного звена иммунного ответа, проявляющейся дефицитом лимфоцитов, экспрессирующих маркеры клеточной дифференцировки CD3, CD4 и CD8 [3—5, 8].

Как показали проведенные исследования, у больных туберкулезом легких, ассоциированным с эозинофилией, отмечалось статистически значимое снижение общего количества лимфоцитов, а также уменьшение содержания в крови клеток, несущих общий популяционный маркер Т-лимфоцитов (CD3) (табл. 1). Сравнение результатов оценки общего количества и CD-фракционного состава лимфоцитов у больных туберкулезом, сопровождающимся эозинофилией, с соответствующими значениями у пациентов без таковой не выявило достоверных отличий.

Таблица 1

Общее количество лимфоцитов, абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD3 и CD20, в периферической крови у пациентов с туберкулезом легких ($X \pm m$)

Регистрируемый показатель		Здоровые доноры	Пациенты с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией	Пациенты с туберкулезом легких без эозинофилии
Содержание лимфоцитов	%	33,54 ± 5,29	26,15 ± 7,29 $p_1 < 0,05$	19,38 ± 8,07 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	·10 ⁹ /л	1,88 ± 0,03	2,82 ± 0,05 $p_1 > 0,05$	1,94 ± 0,02 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
CD3 ⁺ -Т-лимфоциты	%	71,08 ± 5,08	42,14 ± 3,26 $p_1 < 0,05$	49,18 ± 2,81 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	·10 ⁹ /л	1,34 ± 0,01	1,18 ± 0,01 $p_1 > 0,05$	0,95 ± 0,00 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD20 ⁺ -В-лимфоциты	%	7,13 ± 3,07	20,09 ± 1,12 $p_1 < 0,05$	18,33 ± 0,96 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	·10 ⁹ /л	0,13 ± 0,01	0,57 ± 0,02 $p_1 < 0,05$	0,36 ± 0,02 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — уровень статистической значимости по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p_2 — у пациентов с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией.

Снижение содержания лимфоцитов можно рассматривать как проявление Т-клеточного иммунодефицита, сопровождающего развитие специфического воспаления в легких, связанного с угнетением формирования антиген-специфичных Т-лимфоцитов либо с их быстрой элиминацией из периферической крови в очаг воспаления или посредством индукции апоптоза [3]. Вместе с тем дефект популяции $CD3^+$ -Т-лимфоцитов может быть опосредован развивающимся в ходе длительной персистенции *M. tuberculosis* дисбалансом продукции цитокинов.

Ключевым цитокином, обеспечивающим протекцию при туберкулезной инфекции, является IFN- γ , обладающий плюрипотентной биологической активностью, которая включает ряд провоспалительных эффектов: индукцию и стимуляцию экспрессии антигенов МНС (major human complex) класса II на разных клетках, активацию макрофагов (посредством усиления продукции TNF- α , IL-1, -6 и др.). IFN- γ играет также ведущую роль в формировании туберкулезной гранулемы посредством усиления экспрессии молекул адгезии и хемокинов, необходимых для рекрутирования моноцитов-макрофагов в очаг воспаления [4, 7, 15, 18]. Сведения современной литературы, касающиеся содержания IFN- γ в крови при туберкулезе легких, весьма неоднозначны. По данным большинства авторов, у больных активным туберкулезом легких уровень изучаемого медиатора в крови снижен по сравнению с таковым у здоровых туберкулин-положительных доноров [5, 7, 13]. Вместе с тем, по некоторым наблюдениям, случаи благоприятно протекающего туберкулеза характеризуются высоким содержанием IFN- γ в крови [8].

В ходе проведенного исследования было зарегистрировано статистически значимое снижение концентрации IFN- γ в сыворотке крови у больных тубер-

кулезом легких (табл. 2). Наиболее выраженные изменения данного показателя выявлены при туберкулезной инфекции, ассоциированной с эозинофилией, что, вероятно, обусловлено преобладанием иммунорегуляторных цитокинов, опосредующих гуморальный иммунитет, подавляющих пролиферацию Th1-лимфоцитов и их способность секретировать основные противотуберкулезные медиаторы. Следует отметить, что дефицит IFN- γ может, в свою очередь, выступать в качестве фактора, способствующего развитию эозинофилии в крови и тканях при туберкулезе легких. Так, J. Kirman и соавт. (2009) показали, что при заражении живым аттенуированным штаммом *M. bovis* мышей с нокаутом гена *IFN- γ* (не способных продуцировать IFN- γ или экспрессировать специфический рецептор) отмечались увеличение количества эозинофилов в периферической крови и инфильтрация ими ткани легкого, что, по мнению авторов, связано с отсутствием эффектов ингибирующего влияния IFN- γ на секрецию клетками крови основных медиаторов альтернативного пути регуляции иммунного ответа [23]. Кроме того, исследователи наблюдали явление повышенной восприимчивости экспериментальных животных к росту микобактерий, полагая, что именно эозинофилия и эозинофилы вносят свой негативный вклад в этот процесс.

Введение инфицированным мышам моноклональных антител к IL-5 (цитокину, обладающему активирующим влиянием на эозинофилы) полностью нивелировало эозинофильную реакцию крови, отмечалось присутствие лишь незначительного количества эозинофилов в составе клеточного инфильтрата, сокращалось (в 3 раза) число жизнеспособных *M. bovis* в легких по сравнению с таковым у животных контрольной группы [23].

Таблица 2

Содержание IFN- γ и IL-5 в сыворотке крови у больных туберкулезом легких, пг/мл (Me (Q_1 — Q_3))

Регистрируемый показатель	Здоровые доноры	Пациенты с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией	Пациенты с туберкулезом легких без эозинофилии
IFN- γ	14,78 (10,57—16,41)	7,55 (3,86—9,31) $p_1 < 0,05$	11,37 (9,40—13,97) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
IL-5	0,799	5,35	1,070

(0,756—1,944)	(3,190—6,500) $p_1 < 0,05$	(0,798—2,377) $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
---------------	-------------------------------	---

Ключевая роль ИЛ-5 в формировании гемической эозинофилии при туберкулезе подтверждается и результатами настоящего исследования, согласно которым достоверное повышение содержания ИЛ-5 в сыворотке крови было зарегистрировано лишь у больных туберкулезом с эозинофилией; при этом сывороточный уровень ИЛ-5 у пациентов с туберкулезной инфекцией без эозинофилии не отличался от контрольных значений (табл. 2). Установлена положительная корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-5 в сыворотке крови у больных туберкулезом легких, ассоциированным с эозинофильной реакцией крови, и количеством эозинофильных гранулоцитов в периферической крови у этих пациентов ($r = 0,687$; $p < 0,05$).

Известно, что наряду с эозинофилактивирующими эффектами ИЛ-5 — основной медиатор гуморального звена иммунитета — стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов посредством усиления экспрессии рецептора к ИЛ-2 на В-клетках, а также индуцирует продукцию В-клетками цитокинов и (при их трансформации в плазматические клетки) иммуноглобулинов различных классов [9, 11, 12]. Некоторые авторы указывают на то, что антитела, вырабатываемые В-лимфоцитами, скорее всего, лишены протективности и не играют существенной роли в патогенезе туберкулезного воспаления [2]. Однако уже при первичном проникновении *M. tuberculosis* в организм человека антитела, продуцируемые В-клетками, способны опсонизировать бактерии, облегчая их фагоцитоз, нейтрализовать бактериальные экзотоксины, активировать систему комплемента с последующим бактериолитическим действием ее мембраноатакующего комплекса [2, 3, 15, 16]. Иммуноглобулины, свободно циркулирующие в крови, могут самостоятельно блокировать микобактерии, образуя с ними комплекс «антиген — антитело», а также в качестве В-клеточных рецепторов связывать антиген и участвовать в процессах антителозависимой клеточной цитотоксичности. Рассматривая роль В-лимфоцитов в патогенезе туберкулезной инфекции, следует упомянуть об их цитокинпродуцирующей активности. При различных патологических состояниях активированные В-лимфоциты способны продуци-

ровать широкий спектр факторов (ИЛ-1, -4, -6, -12, TNF- α и др.), создавая свой собственный медиаторный фон [3].

Практически все клетки В-онтогенетического ряда (от пре-В-лимфоцитов до плазматических клеток) экспрессируют на своей поверхности молекулы CD20 [20]. В ходе проведенного исследования установлено статистически значимое увеличение относительного и числа лимфоцитов, экспрессирующих CD20-антиген, у всех больных туберкулезом легких вне зависимости от наличия у них эозинофильной реакции крови (см. табл. 1). Полученные данные согласуются с результатами работ других исследователей, указывающих на то, что течение туберкулезной инфекции сопровождается увеличением в крови количества и активацией В-лимфоцитов, повышением синтеза иммуноглобулинов и концентрации циркулирующих иммунных комплексов [3]. Некоторые авторы отмечают также у больных туберкулезом повышенное содержание IgE в сыворотке крови, коррелирующее с тяжестью заболевания, указывая на способность определенных микобактериальных белков, иммунодоминантных по IgE-ответу, оказывать стимулирующее влияние на Th2-клетки, одновременно угнетая продукцию Th1-цитокинов [1].

В целом иммуноглобулины различных классов присутствуют в периферической крови при любой форме туберкулеза, однако картина гуморального звена иммунного ответа на туберкулез очень индивидуальна, сложна и зависит от многих факторов. Известно, что иммуноглобулины класса М первыми образуются в процессе развития гуморального иммунного ответа, проявляя наибольшую активность в антибактериальном иммунитете и являясь активаторами системы комплемента, что усиливает их роль в изоляции патогена. По данным В.Г. Авдеенко (2002), титры IgM повышаются только на ранних стадиях туберкулеза и снижаются через 10 дней после начала заболевания [1]. В свою очередь, иммуноглобулины класса А играют важную роль в нейтрализации бактериальных токсинов, выступая в качестве первой линии защиты на слизистых поверхностях и вносят определенный вклад в протективный потенциал гуморального звена иммунитета [2]. Противотуберкулезные антитела, от-

носящиеся к классам IgM и IgA, образуются в ответ на антигены, входящие в состав клеточной стенки микобактерий — сульфолипид-VI, фенольный гликолипид или фосфоманнозитинозитолы. Наибольшее клинико-диагностическое значение при заболевании туберкулезом отводится определению иммуноглобулинов класса G, в норме составляющих основную массу специфических противотуберкулезных антител при вторичном иммунном ответе на *M. tuberculosis* [2, 3].

В ходе анализа суммарного пула специфичных к антигенам микобактерий иммуноглобулинов класса G, M и A у больных туберкулезом легких было установлено, что противотуберкулезные антитела в сыворотке крови определялись лишь у 30% пациентов с эозинофилией, что не имело статистически значимых различий с группой больных, в крови которых количество эозинофилов соответствовало норме.

Изучение общего пула противотуберкулезных антител у всех больных туберкулезом легких не позволяет однозначно интерпретировать однонаправленный характер выявленных изменений. Учитывая, что Th1-лимфоциты способны посредством IL-1, -2, TNF- α усиливать экспрессию генов, контролирующих синтез μ -цепей иммуноглобулинов (IgM) и за счет IFN- γ регулировать переключение синтеза иммуноглобулинов и наработку IgG, то установленный дефицит показателей клеточного иммунитета при туберкулезе легких может обуславливать низкие уровни антител. Вместе с тем у больных туберкулезом вне зависимости от наличия эозинофильной реакции крови может отмечаться недостаточность защитного потенциала В-клеток, проявляющаяся угнетением их иммуноглобулинсинтезирующей функции при одновременном повышении числа В-лимфоцитов. В целом образование антител при туберкулезе легких имеет вторичное значение, а основное место в антимикобактериальном иммунном ответе занимают все же клеточно-опосредованные реакции.

Заключение

На основании вышеизложенного можно заключить, что туберкулезная инфекция в сочетании с эозинофильной реакцией крови сопровождается более выраженным дисбалансом цитокинов, опосредующих формирование Th1- и Th2-иммунного ответа. Дефицит IFN- γ — ключевого противотуберкулезного цитокина у больных

туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией, с одной стороны, может являться следствием доминирования цитокинов гуморального иммунного ответа, а с другой — выступать в качестве фактора, способствующего развитию эозинофильной реакции крови при туберкулезе легких. Преобладание активности гуморальных механизмов при туберкулезе, ассоциированном с эозинофилией, по всей видимости, можно рассматривать как один из прогностически неблагоприятных факторов иммунопатогенеза основного заболевания.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 гг.» (ГК № 16.512.11.2046 от 14.02.2011 г.) и Российского фонда фундаментальных исследований «Конкурс инициативных научно-исследовательских проектов 2012 г.» (соглашение № 11-0607/21 от 11.03.2011 г.).

Литература

1. Авдеев В.Г. Противотуберкулезные IgE-антитела (II часть). Исследование концентрации при различных формах туберкулеза // Проблемы туберкулеза. 2002. № 3. С. 45—48.
2. Аутеншиус А.И., Туманов Ю.В., Шкунов А.Н. и др. Антитела к антигенам микобактерий у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. 2004. № 11. С. 37—40.
3. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 194 с.
4. 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, № 4. С. 42—50.
5. Гергерт В.Я., Авербах М.М., Космиади Г.Г. и др. Цитокины при туберкулезе // Вестн. РАМН. 1995. № 7. С. 33—38.
6. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск: Изд-во Том. ун-та. 1992. 272 с.
7. Кноринг Б.Е., Симбирцев А.С., Сахарова И.Я. и др. Продукция цитокинов при различных формах туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. 1998. № 3. С. 67—71.
8. Кноринг Б.Е., Фрейдлин И.С., Симбирцев А.С. и др. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами больных разными формами туберкулеза легких // Мед. иммунология. 2001. Т. 3, № 1. С. 61—68.
9. Литвинова Л.С., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Клеточные механизмы больших эозинофилий крови. Томск:

- Изд-во Том. ун-та, 2007. 138 с.
10. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Изд-во «Компьютербург», 2004. 205 с.
 11. Мордвинов В.А., Фурман Д.П. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека // Вестн. ВОГиС. 2009. Т. 13, № 1. С. 53—67.
 12. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Литвинова Л.С. и др. Механизмы нарушения цитокинопосредованной кооперации эозинофилов и иммуноцитов при формировании феномена эозинофилии // Иммунология. 2007. № 2. С. 123—127.
 13. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Продукция интерферона- γ мононуклеарными клетками крови больных при разных типах течения туберкулезного процесса // Проблемы туберкулеза. 2004. № 10. С. 19—22.
 14. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Кноринг Б.Е. и др. Некоторые закономерности иммунного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий // Проблемы туберкулеза. 2008. № 5. С. 22—29.
 15. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. 2004. № 10. С. 3—10.
 16. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Каиуба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. 2008. № 11. С. 48—54.
 17. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. 2001. № 5. С. 4—7.
 18. Фрейдлин И. С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2001. 390 с.
 19. Хонина Н.А., Никонов С.Д., Шпилевский С.В. и др. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2000. № 1. С. 30—32.
 20. Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клинич. лаб. диагностика. 1999. № 6. С. 25—32.
 21. Castro A.G., Esaguy N., Macedo P. et al. Live but not heat-killed *Mycobacteria* cause rapid chemotaxis of large numbers of eosinophils *in vivo* and are ingested by the attracted granulocytes // Infection and immunity. 1991. V. 59, № 9. P. 3009—3014.
 22. Hogan S.P., Rosenberg H.F., Moqbel R. Eosinophils: biological properties and role in health and disease // Clinical & Experimental Allergy. 2008. V. 38. P. 709—750.
 23. Kirman J., Zakaria Z., McCoy K. Role of eosinophils in the pathogenesis of *Mycobacterium bovis* BCG infection in gamma interferon receptor-deficient mice // Infect. Immun. 2009. V. 68, №5. P. 2976—2978.
 24. Lacy P., Moqbel R. Eosinophil cytokines // Chem. Immunol. 2000. V. 76. P. 134—155.
 25. Lasco T.M., Turner O.C., Cassone L. Rapid accumulation of eosinophils in lung lesions in guinea pigs infected with *Mycobacterium tuberculosis* // Infect. Immun. 2004. V. 72, № 2. P. 1147—1149.
 26. Park Y.M., Bochner B.S. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease // Allergy Asthma Immunol. Res. 2010. V. 2, № 2. P. 87—101.
 27. Speirs R.S., Speirs E.E., Ponzio N.M. A Role for eosinophils in adaptive humoral immunity // The Open Immunology Journal. 2009. № 2. P. 168—186.
 28. Woerly G., Roger N., Loiseau S., Capron M. Expression of Th1 and Th2 immunoregulatory cytokines by human eosinophils // Int. Arch. Allergy Immunol. 1999. V. 118, № 2—4. P. 95—97.

Поступила в редакцию 05.10.2011 г.

Утверждена к печати 22.12.2011 г.

Сведения об авторах

Ю.В. Колобовникова — 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).

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

К.О. Михеева — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

М.В. Игнатов — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

О.В. Филинюк — д-р мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

О.И. Новосельцева — врач-фтизиатр ОГУЗ «Областная туберкулезная клиническая больница» (г. Томск).

Е.П. Степанова — врач-фтизиатр ОГУЗ «Областная туберкулезная клиническая больница» (г. Томск).

Для корреспонденции

Колобовникова Юлия Владимировна, тел.: 8 (3822) 55-36-13; 8-952-803-1359; e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru