

Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ИММУНИТЕТ (ЧАСТЬ II)

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца

Учитывая сложность иммунопатогенеза туберкулеза и участие в нем различных клеточных популяций, в настоящее время разработан большой комплекс методик, позволяющих оценить состояние системного и местного звеньев иммунной системы. Для оценки иммунной системы необходима характеристика функционального состояния ИКК и интенсивности их специфического ответа на аллерген (туберкулин). Главной задачей иммунологических исследований при туберкулезе является выявление возможных изменений в том или ином звене иммунной системы, которые могут быть обусловлены закономерной реакцией на антиген, на которую оказывает влияние иммунодефицитное состояние клеток. Для оценки состояния ИКК проводятся исследования, которые определяют их количество и функциональность.

Выделяют реакции клеточного и гуморального типа, но это деление крайне условное, так как иммунный ответ — единый процесс, включающий разнообразные клеточные элементы. При туберкулезе легких возникают изменения в различных звеньях иммунной системы: Т- и В-лимфоциты, фагоцитирующие клетки, естественные киллеры, активация специфических и ферментных процессов, аутоиммунизация и др. Интенсивность их крайне различна на разных стадиях заболевания. Большинство возникающих иммунных реакций имеют закономерный характер, однако не исключены серьезные нарушения, требующие коррекции. Следует выделить несколько вариантов изменений состояния иммунной системы:

— *Т-лимфоциты*: снижение числа, угнетение пролиферации на неспецифические митогены (ФГА, Con A), изменение соотношения регуляторных субпопуляций (CD4+, CD8+), чаще за счет снижения CD4+, снижение цитотоксичности, дефект рецепторов и др.). Эти неспецифические сдвиги сочетаются с активацией или угнетением специфических реакций (усиление пролиферативного ответа на туберкулин, либо анергия).

— *В-лимфоциты*: изменение (чаще повышение) числа клеток, дефицит отдельных иммуноглобулинов, дисиммуноглобулинемия, снижение уровня естественных антител и др. Одновременно происходит усиление специфических противотуберкулезных антител.

— *НК-клетки*: снижение цитотоксичности, но усиление антителозависимого киллинга.

— *Фагоцитирующие клетки*: нейтропения, дефекты миграции, адгезии, поглощения, переваривания, усиление кислород-зависимого метаболизма и др. При этом усиливается специфический хемотаксис клеток и поглощение специфических тест-объектов.

— *Цитокиновая система*: снижение синтеза цитокинов, дефект восприятия, регуляторные нарушения. Цитокиновый баланс зависит, с одной стороны, от способности клеток-про-

дукторов цитокинов к их синтезу, с другой — от наличия рецепторов на поверхности клеток-мишеней. Если рецепторы отсутствуют, либо не экспрессируются в присутствии антигена, это явление может расцениваться как патология. Следует учесть и тот факт, что цитокины, продуцируемые разными клетками, могут оказывать неоднозначное влияние — аутокринное, паракринное (сходные по действию цитокины продуцируются разными клетками), плейотропное или полифункциональное (способность вызывать разные по характеру реакции) [37]. Сложностью исследования цитокинового баланса является и то, что синтез ряда цитокинов появляется в ответ на воздействие того или другого антигена. Специфичность и уровень антигенного воздействия исследуются очень редко, поэтому четких данных об уровне цитокинов при том или другом заболевании, в том числе и при туберкулезе, в литературе нет.

Интенсивность перечисленных нарушений иммунной системы, их направленность и возможность сочетаний крайне вариабельны при различных клинических формах туберкулеза и зависят от ряда факторов (интоксикация, антигенемия, биологически активные вещества, блокирующие комплексы, нарушения эндокринной и нервной систем и т. п.). Выявленные неспецифические изменения ИКК очень часто трактуются как иммунодефицитные состояния, по поводу которых назначаются иммунокорректирующие препараты [20]. Наши данные показали, что у больных происходит переключение неспецифических реакций на специфический ответ. Это закономерный иммунный ответ. При значительной его выраженности вряд ли следует говорить об иммунодефицитном состоянии. Поэтому серьезной проблемой фтизиоиммунологии является выбор методов для диагностики указанных изменений, учет неспецифических и специфических реакций, правильная трактовка их взаимозависимости и определение критериев выявленных изменений, характерных для закономерных защитных реакций и иммунодефицитных состояний.

Иммунодиагностика больных туберкулезом включает не только оценку ИКК, циркулирующих в крови, но и местных реакций. Для этого проводится исследование бронхо-альвеолярного смыва (БАС) или плеврального экссудата. Для характеристики местного иммунитета применяют комплекс клеточных и гуморальных реакций: определение количества клеток, их структуры, жизнеспособности, функционального состояния альвеолярных макрофагов (Амф) и нейтрофилов (Нф), содержания гуморальных факторов (секреторного Ig A, лизоцима и др.) При туберкулезе количество клеток в БАС обычно не отличается от нормы, умеренно снижена их жизнеспособность, но значительно изменяется клеточный состав за счет снижения числа Амф и лимфоцитов и увеличения Нф. Исследование клеточного состава БАС имеет диагностическое значение, так как при других видах патологии легких эти показатели существенно отличаются. Изменяется и функциональное состояние фагоцитирующих клеток — снижаются миграцион-

ная, адгезивная и поглотительная способности, но усиливается кислород-зависимый метаболизм и активность клеточных ферментов. Эти показатели зависят от степени тяжести патологического процесса в легких.

Определенные трудности представляет исследование гуморальных факторов — содержания IgA, лизоцима, антител. Это связано с неодинаковым объемом и насыщенностью смыва, что является причиной большого различия показателей у отдельных больных. Поэтому нами был применен расчет показателей с учетом содержания белка в БАС. Содержание IgA и лизоцима у больных туберкулезом значительно ниже, чем у здоровых лиц, и зависит от состояния слизистой бронхиального дерева (атрофия, гиперплазия), наличие признаков хронического бронхита.

Проведение исследования состояния местного иммунитета возможно не у всех больных, так как промывание глубоких отделов легких опасно при наличии деструкции в легких. Поэтому мы провели сравнение аналогичных показателей состояния фагоцитирующих клеток (Амф и Нф) БАС и моноцитов и Нф периферической крови. Параллелизма указанных показателей не выявлено, наоборот, изменения клеток БАС были более интенсивными, нежели клеток крови. Вероятно, это связано с длительной антигенной нагрузкой клеток в легочной ткани, а также переходом антиген-реактивных ИКК в очаги поражения. Не отмечено параллелизма и в уровнях IgA и сывороточного IgA, лизоцима в крови и БАС. Различие этих показателей в крови и БАС свидетельствует об определенной автономности местных защитных механизмов и необходимости учета их при патологии легких, в том числе при туберкулезе.

Иммунологические исследования в клинике туберкулеза используются не только с целью диагностики состояния пациента, но могут иметь значение и для определения прогноза течения заболевания, выявления возможного рецидива. Особую значимость имеет анализ неспецифических показателей, длительности сохранения выраженных нарушений, сопоставления их с клинико-рентгенологической симптоматикой процесса. Известно, что у ряда больных развивается неуклонное прогрессирование туберкулезного процесса, несмотря на правильно проводимую антибактериальную терапию и наличие МБТ, чувствительных к противотуберкулезным препаратам [15, 20].

Наши исследования показали, что при прогрессировании процесса происходит существенное изменение состояния иммунной системы — резкое снижение специфических клеточных реакций, усиление интенсивности противотуберкулезных антител, аутоантител к легочной ткани, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Это сопровождается более тяжелым течением клинических проявлений, появлением новых очагов распада в легочной ткани, усилением интоксикации. Это формирование иммунологических явлений связано, по нашему мнению, с переключением регуляции с Th1 на Th2 тип, либо имеет место их сочетанное действие. В последние годы появились сведения о возможности регулирования этих нарушений, что важно для разработки методов лечения иммунопатологических состояний, лежащих в основе прогрессирования инфекционного процесса, в частности при туберкулезе.

Туберкулезный процесс может быть осложнен вторичной (неспецифической) флорой, особенно при гиперхронических деструктивных формах заболевания. Для их выявления и опре-

деления патогенетической роли используют различные методы иммунодиагностики — реакции, выявляющие степень сенсибилизации клеток к неспецифическим аллергенам, и серологические тесты, определяющие уровень антител. Выяснение интенсивности реакций к неспецифической флоре необходимо для решения вопроса о комплексном лечении больных туберкулезом [21].

В последние годы появились сведения об этиологической роли суперантигенов, к которым относят стафилококк, микоплазмы, онкогенные вирусы, ВИЧ. Этиологическая роль суперантигенов имеет значение в патогенезе воспалительных и аллергических процессов в легочной ткани. Воздействие суперантигенов на Т-клетки отличается от активации их обычными антигенами. В ответ на суперантигены происходит активация нескольких клеточных клонов, продуцируются разные цитокины, способные взаимодействовать с другими клеточными популяциями, определяя специфичность воспаления. Следует отметить, что суперантигены могут вызвать острую токсичность, шок, аутоиммунные реакции, иммунную недостаточность, онкопроцесс. Суперантигены по-разному активируют хелперные (Th1 и Th2) субпопуляции, обуславливают неадекватные иммунопатологические реакции [13,15]. Вопросы о возможном влиянии суперантигенов на иммуногенез туберкулеза легких у пациентов с ослабленной иммунной защитой очень актуальны, изучены недостаточно и нуждаются в специальных исследованиях.

При туберкулезе сравнительно часто регистрируются и аутоиммунные процессы. Наличие поврежденной, то есть измененной в антигенном отношении ткани, ведет к развитию иммунных реакций, интенсивность которых стимулируется адьювантным воздействием МБТ. Высокий уровень противолегочных антител отмечается при деструктивных процессах. Существуют разные точки зрения на патогенетическую роль аутоиммунизации — одни авторы рассматривают ее как аутоагрессию, другие — считают ее защитным процессом, третьи полагают, что она не влияет на течение основного заболевания. По нашему мнению, патогенетическая роль аутоиммунизации определяется степенью ее выраженности: умеренные — не оказывают существенного влияния на течение основного (туберкулезного) заболевания, но высокий уровень аутоантител может быть фактором, способствующим развитию иммунопатологического воспаления — аутоагрессивной пневмонии, требующей специальной патогенетической терапии. Для диагностики аутоиммунизации используются различные реакции (агглютинации, потребления комплемента, ИФА и др.). Сложность их выполнения заключается в отсутствии стандартных тканевых антигенов [19, 22].

Серьезное значение имеет и лекарственная аллергия, развивающаяся при длительной антибактериальной и патогенетической терапии больных туберкулезом. Проявления ее крайне разнообразны, диагностика и терапия их достаточно сложны и недостаточно разработаны, особенно методы выявления причиннозначимого аллергена [20].

В последние годы появилось много сообщений о роли и нарушениях апоптоза. Апоптоз — это «нормальный» запрограммированный физиологический процесс гибели клеток. Этот процесс отличается от «патологической» гибели — некроза, который вызывается действием антигенов, повреждающих целостность клеточной мембраны, и приводит к нарушению изоляции внутренней среды клетки и развитию воспаления.

Апоптоз — активный процесс, возникающий в результате сложных внутриклеточных процессов, которые сопровождаются сморщиванием ядра и фрагментацией клеточного хроматина, уплотнением мембран клетки (но без воспаления). Апоптоз как генетически запрограммированная форма изменений клеточных поколений имеет место во всех органах и тканях, однако особое значение имеет интенсивность апоптоза в клетках иммунной системы. Он происходит на всех стадиях созревания, активации, пролиферации и дифференциации иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и др.); при этом на всех этапах гибнут функционально неполноценные клетки, которые не способны выдерживать дополнительную стимуляцию. Физиологическая роль апоптоза клеток иммунной системы заключается в предупреждении появления злокачественных клеток, регуляции интенсивности иммунного ответа, уровня антителообразования, в снижении интенсивности воспалительного процесса [13, 15].

В связи с тем, что интенсивность апоптоза определяет состояние иммунной системы и, таким образом, течение и результат патологического процесса, представляет интерес определение интенсивности апоптоза при туберкулезе. В литературе есть данные о резком усилении апоптоза, но это относится только к тяжелым формам заболевания [15].

У больных, у которых впервые диагностируют туберкулез, интенсивность апоптоза лимфоцитов снижена, а нейтрофилов не отличается от уровня здоровых лиц. Контакт клеток с туберкулином существенно повышает интенсивность апоптоза лимфоцитов и особенно нейтрофилов. Выявлена зависимость апоптоза от вирулентности микобактерий — маловирулентные (БЦЖ) усиливают апоптоз как защитный механизм ИКК. Вирулентные формы возбудителя задерживают гибель клеток, сохраняя внутриклеточное паразитирование возбудителя и задерживая его распространение. Однако эти процессы очень неоднозначны на разных стадиях туберкулезного процесса [17].

Известно, что процессы апоптоза усиливаются под воздействием ряда стимуляторов (глюкокортикоиды, интерфероны, цитокины), но в то же время они могут вызывать угнетение или стимуляцию функционального состояния ИКК. Возникает вопрос: как влиять на процессы нарушения апоптоза при туберкулезе? Проведенные нами исследования показали, что глюкокортикоиды (дексаметазон), а также α и γ - интерфероны *in vitro* усиливают спонтанный и индуцированный апоптоз.

Одной из актуальных проблем фтизиатрии была и остается иммунопрофилактика, основной ее метод — вакцинация и ревакцинация БЦЖ. Сложность проблемы заключается в том, что очень часто у туберкулин-отрицательных детей, подлежащих ревакцинации, отмечаются нарушения в иммунной системе, что может оказать влияние на эффективность вакцинации. Возникает проблема иммунореабилитации этих детей, выяснения причины нарушений, их характера, возможности иммунокоррекции и времени ее проведения (до вакцинации или одновременно с ней).

Иммунологические исследования могут быть использованы и для определения эффективности применяемого лечения, и для оценки полноты излеченности больного. Сравнивая характер нарушений в иммунной системе до лечения, в процессе его и после завершения терапии, можно выявить динамику изменений. В большинстве случаев при эффективной терапии происходит улучшение иммунологических показате-

лей, и у ряда больных — их нормализация. Однако следует отметить, что клиническое выздоровление опережает иммунологическую нормализацию. В ряде случаев отмечается сохранение активного туберкулезного очага, иммунологические показатели длительное время могут быть измененными, особенно специфические тесты. Возможно сохранение антигенных субстанций в лимфоидных узлах с остаточными изменениями. По нашим данным, в 6,0–28,0 % случаев выявляют L-формы туберкулеза [22]. Эта персистенция микобактерий туберкулеза является причиной сохранения иммунологических изменений. Длительное сохранение выраженных нарушений является основанием для пересмотра проводимой терапии и решения вопроса о назначении иммунокорригирующих препаратов. Применение последних должно быть с учетом характера иммунологических нарушений, с определением преимущественно нарушенного звена иммунной системы.

Иммунологические исследования в клинике туберкулеза используются не только с целью диагностики, но имеют значение и для определения прогноза заболевания, выявления возможного рецидива, оценки эффективности проведенной терапии и назначения иммунокорригирующей терапии. В клинике туберкулеза, наряду с антибактериальной терапией, используются методы влияния на специфический иммунитет.

Наиболее важной проблемой иммунологии в теоретическом и практическом плане является иммунокорригирующая терапия. В последние годы появилось много работ, которые доказывают наличие иммунодефицита при туберкулезе и рекомендуют применение различных иммунокорректоров [20]. Действительно, туберкулез в активной стадии у большинства больных сопровождается изменениями в иммунной системе, о которых говорилось выше. В большинстве случаев эти изменения носят временный характер и зависят от ряда факторов (которые также перечислены выше), однако это не означает, что при туберкулезе не бывает иммунодефицитных состояний. Сложность решения этой проблемы заключается в большом количестве предлагаемых иммуностропных средств и методов, отсутствии четкой информации о механизме их действия при разных вариантах изменений в иммунной системе у больных туберкулезом легких. Возникает ряд очень сложных вопросов: показания (клинические, иммунологические), выбор препарата, время и длительность его применения, критерии эффективности, противопоказания, их место в комплексной этиотропной терапии. Необходима дифференциация иммунных реакций и иммунодефицитов, так как не все нарушения в иммунной системе подлежат коррекции. Она нецелесообразна при нормальном состоянии иммунной системы и при умеренно выраженных нарушениях [22].

Иммуномодуляторы необходимо применять лишь после тщательного иммунологического исследования с выяснением конкретно нарушенного звена иммунной системы. Назначение иммунокорригирующих средств «на всякий случай» может привести к нежелательным последствиям в связи с тем, что нет препаратов, которые влияют только на один вид клеток. Иммунный ответ — это всегда многоклеточная кооперация; кроме того, точка приложения иммуномодулирующих препаратов известна лишь приблизительно [18, 20].

Мы остановились лишь на некоторых проблемах фтизиоиммунологии. Каждая из них имеет значение как в теоретическом, так и в практическом плане. В ближайшие годы следует ожидать углубления исследований в области регулирования

иммунопатогенеза туберкулеза и создания новых иммунодиагностических и иммунотерапевтических методов. В данное время есть основания надеяться, что будут созданы тест-системы иммунологической диагностики туберкулезного инфицирования и заболевания, что во многом зависит от материально-технического оснащения лабораторий фтизиатрических учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах, М. М., Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс [Текст] / М. М. Авербах, В. Я. Гергерт, В. И. Литвинов // Москва: Медицина, 1974. — 248 с.
2. Авербах, М. М. Иммунология и иммунопатология туберкулеза [Текст] / М. М. Авербах // Москва: Медицина, 1976. — 300 с.
3. Авербах, М. М. Иммуногенетика инфекционных заболеваний [Текст] / М. М. Авербах, А. М. Мороз, А. С. Апт, Б. В. Никоненко // Москва: Медицина, 1978. — 254 с.
4. Адамбеков, Д. А. Субпопуляции Т-лимфоцитов при туберкулезе у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / Д. А. Адамбеков // Пробл. туберкулеза — 1993. — № 2. — С. 51–53.
5. Беклемишев, Н. Д. Инфекционная аллергия [Текст] / Н. Д. Беклемишев // Алма-Ата: Наука, 1968. — 375 с.
6. Гергерт, В. А. Цитокины в иммунопатогенезе туберкулеза легких [Текст] / В. А. Гергерт, Г. А. Космиади, З. П. Абрамова // Пробл. туберкулеза — 1995. — № 1. — С. 32–35.
7. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник // Киев. — 2010. — 547 с.
8. Иммунодефицитные состояния [Текст] / Под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлина // Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. — 561 с.
9. Криштафович, А. А. Оценка функциональной активности слизистых оболочки бронхов при туберкулезе и других заболеваниях органов дыхания [Текст] / А. А. Криштафович, Т. В. Пучкова // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 10. — С. 17–20.
10. Мельник, В. М. Туберкулиновая чувствительность у больных туберкулезом детей раннего и дошкольного возраста [Текст] / В. М. Мельник, Л. И. Миколашин // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 8. — С. 5–7.
11. Покровский, В. И. Иммунология бактериальных инфекций. [Текст] / В. И. Покровский, Д. А. Адамбеков, В. И. Литвинов // Москва-Бишкек: Медицина, 1994. — Т. 2. — 340 с.
12. Селизарова, Е. М. Активный туберкулез бронхов при туберкулезе органов дыхания [Текст] / Е. М. Селизарова, Д. С. Судомоин, И. А. Табанакова // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 10. — С. 16–17.
13. Сепиашвили, Р. И. Апоптоз в иммунологических процессах. [Текст] / Р. И. Сепиашвили, М. Г. Шубич, Н. В. Колесникова // Аллергология и иммунология. — 2000. — № 1. — С. 15–23.
14. Спивак, Н. Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. [Текст] / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко // Киев: Фитоцентр, 2002. — 164 с.
15. Хоменко, А. Г. Повышенный апоптоз иммунокомпетентных клеток как один из возможных механизмов в развитии иммунодефицита у больных остро прогрессирующим туберкулезом [Текст] / А. Г. Хоменко, Л. В. Ковальчук, В. Ю. Мишин // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 6. — С. 6–10.
16. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 94–96.
17. Чернушенко Е. Ф. Диагностика вторичных иммунодефицитных состояний [Текст] / // Журн. практичного лікаря. — 2000. — №1. — С.6–11.
18. Чернушенко, Е. Ф. Иммунодиагностика туберкулеза [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Журн. практичного лікаря. — 2000. — № 6. — С. 5–9.
19. Чернушенко, Е. Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова // Киев: Здоров'я, 1981. — 206 с.
20. Чернушенко, Е. Ф. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — № 2. — С. 5–8.
21. Чернушенко, Е. Ф. Иммунологические методы в диагностике туберкулеза. [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Лабораторная диагностика. — 2005. — № 2. — С. 63–66.
22. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Журнал Академии мед. наук. — 2004. — Т.10. — № 2. — С. 352–357.
23. Чернушенко, К. Ф. Протитуберкулезный иммунитет [Текст] / К. Ф. Чернушенко // Лабораторна діагностика. — 2001. — № 2. — С. 3–7.
24. Abel, B. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice [Text] / B. Abel, N. Thieblemont, V. J. Quesniaux et al. // J. Immunol. — 2002. — Vol. 169, № 6 — P. 3155–3162.
25. Allison, J. P. The structure, serology and function of the T-cell antigen receptor [Text] / J. P. Allison, L. Lanier // Annual. Rev. Immunol. — 1987. — № 5. — P. 503–540.
26. Edwards, D. The immunology of mycobacterial diseases [Text] / D. Edwards, C. H. Kirpatrick // Amer. Rev. Resp. Dis. — 1986. — Vol. 134. — P. 1062–1071.
27. Elgert, K. D. Immunology: understanding the immune system. [Text] / K. D. Elgert // New York: Wiley Liss. Inc., 1996. — 468 p.
28. Garlanda, C. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in antifungal innate immune response [Text] / C. Garlanda, E. Hirsch Bozza S. et al. // Nature. — 2002. — Vol. 420(6912). — P. 182–186.
29. Jorgesen, J. L. Molecular components of T-cell recognition [Text] / J. L. Jorgesen, P. A. Reay, E. W. Ehrlich, M. Davis // Annual. Rev. Immunol. — 1992. — Vol. 10. — P. 835–873.
30. Manca, C. Differential monocyte activation underlies strain-specific Mycobacterium tuberculosis pathogenesis [Text] / C. Manca, M. B. Reed, S. Freeman et al. // Infect. Immun. — 2004. — Vol. 72(9). — P. 5511–5514.
31. Marrack, P. The T-cell and its receptor [Text] / P. Marrack, J. Kappler // Sci. Am. — 1986. — № 2. — P. 36–45.
32. Mastroeni, P. Immunity to systemic Salmonella infections [Text] / P. Mastroeni // Curr. Mol. Med. — 2002. — Vol. 2(4). — P. 393–406.
33. Philpott, D. J. The role of Toll-like receptors and Nod proteins in bacterial infection [Text] / D. J. Philpott, S. E. Girardin // Mol. Immunol. — 2004. — Vol. 41(11). — P. 1099–1108.
34. Quesniaux, V. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria [Text] / V. Quesniaux, C. Fremont, M. Jacobs et al. // Microbes Infect. — 2004. — Vol. 6(10). — P. 946–959.
35. Roitt, I. Immunology [Text] / I. Roitt, D. K. Male, J. Brostoff // Amsterdam: Elsevier Sci., 2001. — 440 p.
36. Springer, T. A. Adhesion receptors of the system [Text] / T. A. Springer // Nature. — 1990. — Vol. 346. — P. 425–434.
37. Taramelli, D. Production of cytokines by alveolar and peritoneal macrophages stimulated by Aspergillus fumigatus conidia or hyphae [Text] / D. Taramelli, M. G. Malabarba, G. Sala // J. Med. Vet. Mycol. — 1996. — Vol. 34 (1). — P. 49–56.
38. Wang, J. E. Involvement of CD14 and toll-like receptors in activation of human monocytes by Aspergillus fumigatus hyphae [Text] / J. E. Wang, E. A. Warris, P. F. Ellingsen et al. // Infect. Immun. — 2001. — Vol. 69. — P. 2402–2406.