

© Панасюкова О.Р., Кадан Л.П. (26 травня 2008). Цитокини і туберкульоз (огляд літератури) [FTP архів].
URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2008/panasiukova2008.pdf>

Панасюкова О.Р., Кадан Л.П.

Цитокини і туберкульоз

(огляд літератури)

Державна установа “Національний інститут фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України”

Цитокини – речовини білкової природи, які утворюються в клітинах організму, переважно імунної системи, і є своєрідною мовою їх спілкування. Вони є ендогенними медіаторами, можуть синтезуватися практично усіма клітинами, які мають ядра. При цьому гени деяких цитокинів експресуються в усіх без виключення клітинах організму [33]. Стимуляторами утворення цитокинів можуть бути біологічні, фізичні та хімічні подразники; дія самих цитокинів, як правило, неспецифічна [18]. Усі цитокини мають ряд загальних біохімічних та функціональних характеристик, серед яких найбільш важливими є: плейотропність і взаємозаміна біологічної дії, відсутність антигенної специфічності, проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами, формування цитокинової мережі. У зв'язку з цим цитокини можуть бути виділені у нову самостійну систему регуляції функцій організму, поряд з нервовою та гормональною [33].

Інтерес дослідників до системи цитокинів пов'язаний із ключовою роллю цих молекул у розвитку патології людини. Вони виконують функції медіаторів, месенджерів міжклітинних взаємодій, що регулюють інтенсивність і тривалість імунотрансмісивної відповіді при багатьох захворюваннях, включаючи процеси запальної, автоімунної і онкологічної природи [23, 34, 42, 69].

Класифікація цитокинів може проводитися за їх біохімічними і біологічними властивостями, а також типами рецепторів, за допомогою яких вони виконують свої біологічні функції [16, 33]. В залежності від того, які клітини імунної системи переважно синтезують той чи інший цитокин, розділяють інтерлейкіни, монокіни і лімфокіни. На даний час 37 інтерлейкінів мають цифрове позначення (IL-1 – IL-37), інші позначаються літерами: CSF (колонієстимулюючі фактори), OSM (онкостатин М), LIF (фактор, який інгібує лейкозні клітини), NGF (нервовий фактор росту), CNTF (цільярний нейротрофічний фактор), TNF (фактор некрозу пухлин), інтерферони (INF). Вони, в свою чергу, можуть бути розподілені на прозапальні і протизапальні цитокини, ростові та диференцировочні фактори лімфоцитів, регуляторні цитокини [33]. Прозапальні цитокини включають IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8,

IL-9, IL-11, IL-12, TNF- α і β , вони є медіаторами запалення та деструкції тканин, посилюють клітинний та інгібують гуморальний імунітет, стимулюють продукцію факторів росту – гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (G-CSF), макрофагального (M-CSF), гранулоцитарно-макрофагального (GM-CSF), відіграють основну роль у захисті проти вірусів. Протизапальні цитокіни – IL-4, IL-10, IL-13, TGF- α , β посилюють гуморальний та пригнічують клітинний імунітет за рахунок інгібіції продукції прозапальних цитокінів [10].

За своїми основними функціями цитокіни підрозділяються на 4 групи: неспецифічні (ініційовані), специфічні (адаптивні), хемокіни та гемопоетичні фактори росту. Перша група пов'язана з раннім неспецифічним захистом проти інфекції. Цим цитокінам властивий безпосередній етіотропний ефект (IFN, TNF), вони продукуються клітинами, які відповідають за природний імунітет (поліморфно-ядерні лейкоцити, моноцити-макрофаги, НК-клітини та дендритні клітини). Адаптивні (специфічні) цитокіни формуються на більш пізніх етапах інфекції В- та Т-клітинами імунної системи. Вони забезпечують три основних механізми захисту проти інфекції. Хемокіни пов'язані із запаленням та продукуються на етапах уродженої та специфічної імунної відповіді. Четверту групу складають медіатори росту та диференціювання лейкоцитів [10].

Цитокіни забезпечують послідовність, стрункість та завершеність імунної відповіді. Більшість з них є не тільки ендogenous регуляторами імунних реакцій, але і ключовими факторами, що індукують запальну реакцію та гострофазну відповідь організму, можуть чинити імунопатологічну дію на клітини та тканини [7]. Більшість з цитокінів не синтезуються клітинами поза запальною реакцією й імунною відповіддю, таким чином, їх синтез є індукцйбельним процесом. Експресія генів цитокінів починається у відповідь на проникнення в організм патогенів чи антигенне подразнення тканин. У рамках імунної системи саме цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом. На системному рівні цитокіни регулюють взаємодію між імунною, ендокринною, нервовою, кровотворною й іншою системами, модулюючи, таким чином, ключові захисні реакції макроорганізму [16].

Дослідження цитокінів стає невід'ємною частиною імунологічних досліджень у клініці. Оцінка профілів цитокінів дозволяє одержати інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, про виразність запального процесу і його прогноз, про співвідношення процесів активації Т-хелперів (Th) 1-го і 2-го типів [46], про ефективність застосування нових імуномодулюючих препаратів на основі рекомбінантних цитокінів [12], а також про моніторинг проведеної терапії.

Вивчення цитокінів має відносно коротку історію, але вже зараз описано більш 300 різноманітних цитокінів, які складають самостійну систему регуляції імунної системи. Це викликає труднощі у комплексній інтерпретації їх біологічних функцій [3, 28]. У цьому огляді ми зупинилися на характеристиці цитокінів, роль яких в патогенезі туберкульозу найбільш вивчена.

Основними цитокінпродукуючими лімфоцитами є Т-хелпери (Th). За спектром цитокінів, що вони синтезують, Т-хелпери відносять до різних субпопуляцій. Клітини субпопуляції Th1 типу продукують прозапальні цитокіни – інтерлейкін-2 (IL-2), фактор некрозу пухлин (TNF α і β), інтерферон гамма (IFN γ), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ) та інші. Вони приймають участь головним чином у реакціях гіперчутливості уповільненого типу, активують цитотоксичні Т-клітини та макрофаги (Мф). Клітини субпопуляції Th2 продукують IL-4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ, Г-КСФ, сприяють активації В-клітин та продукції антитіл [34].

Клітини субпопуляції Th0 продукують основні цитокіни як Th1 так і Th2-типу та вважаються попередниками Th1 та Th2. Цитокіни, що секретуються одним типом Т-хелперів, суттєво впливають на іншу субпопуляцію, пригнічуючи їх диференціацію та ефекторні функції. Слід зазначити, що протягом багатьох років в імунології панувала точка зору, що клітинами-супресорами є CD8⁺ Т-лимфоцити. В даний час вважають, що спеціальних клітин, функціями яких було б тільки пригнічення імунної відповіді, не існує, через продукцію цитокінів із протилежним характером дії Th1 пригнічують функції Th2 і стримують розвиток гуморальної імунної відповіді, а Th2 пригнічують прояв функцій Th1 і підтримку реакцій хронічного запалення. Іншими словами, Th1 є супресорами для Th2 і навпаки. Ця динамічна рівновага функцій Th1 і Th2 забезпечує велику гнучкість і пластичність імунної відповіді. Так наприклад, IFN γ інгібує проліферацію Th2, а IL-10 пригнічує синтез цитокінів хелперами 1 типу. З іншого боку, одночасне включення функцій Th1 і Th2 гальмує розвиток будь-якої форми імунної відповіді і приводить до зовнішніх ознак імунологічної недостатності [43]. Імунітет типів 1 та 2 не строго відповідає клітинно-опосередкованому та гуморальному імунітету, тому що Th1 стимулюють помірний рівень антитілоутворення, а Th2 активно пригнічують фагоцитоз [14, 18, 67].

На даний момент накопичилось достатньо фактів, які свідчать про те, що патологічні відхилення імунної відповіді пов'язані з порушеннями у продукції цитокінів. Контроль за *M. tuberculosis* здійснюється завдяки широкому спектру імунокомпетентних клітин та цитокінам, які вони продукують. Показано, що тривалий контроль над мікобактеріальною інфекцією пов'язано не тільки з підвищенням реакції Th1, але також і з інгібіцією реакцій Th2 [56]. Серед

цитокинів, що відіграють важливу роль у координації імунологічних реакцій, значне місце відводиться ІЛ-1. Це прозапальний цитокин, синтез якого починається у відповідь на проникнення мікроорганізмів або пошкодження тканин, він є необхідним для розвитку запалення та запуску всього комплексу захисних реакцій, що мають назву гострофазової відповіді [11].

ІЛ-1 продукується мононуклеарними фагоцитами, є коstimулятором Т-клітинної активації, впливає на імунорегуляторні процеси: посилює проліферацію CD4⁺-клітин, ріст та диференціювання В-клітин, сприяє активації продукції антитіл, стимулює процеси гемопоезу [15]. Найважливіші його властивості – стимуляція проліферації преактивованих антигеном дозрілих Т-лімфоцитів, підвищення продукції та експресії рецептора ІЛ-2, індукція продукції ІЛ-4, ІFN γ и TNF α [11]. ІЛ-1 підвищує рухливість нейтрофілів, сприяє активації клітин у вогнищі запалення, стимулює фагоцитоз, викликає дегрануляцію опасистих клітин, тим самим сприяє розвитку ексудативної і проліферативної фаз запальної реакції. Таким чином він обумовлює пускові реакції імунітету, грає ключову роль у розвитку запалення, приймає участь у регуляції гемопоезу, є медіатором взаємодій між імунною і нервовою системами [1, 15, 32]. У хворих на туберкульоз легень в мокротинні та бронхоальвеолярному лаважі визначається висока концентрація ІЛ-1, що підтверджує участь цього цитокину як у місцевому, так і у системному запаленні при цьому захворюванні [11].

ІЛ-2 продукується активованими Th1, цей цитокин стимулює імунну відповідь за рахунок активації Т-клітинних популяцій, стимулює синтез ІFN γ та TNF [15], є фактором росту і диференціровки В-лімфоцитів, бере участь у реалізації імунного захисту і протипухлинної резистентності [2]. У протитуберкульозному захисті він приймає участь головним чином у реакціях гіперчутливості уповільненого типу, активує цитотоксичні Т-клітини, моноцити та макрофаги, які підвищують синтез та секрецію TNF α , ІЛ-6, ІЛ-8 [2].

Продукт Th 2 клітин – ІЛ-4 є сильним ростовим фактором для В-лімфоцитів, який сприяє їх диференціації, активації та розмноженню, підтримує проліферацію серозних опасистих клітин, сприяє розвитку алергічних реакцій, володіє протипухлинною дією [2, 15]. Як функціональний антагоніст цитокинів, що продукуються Th1-клітинами, він інгібує деякі функції макрофагів, секрецію ними ІЛ-1, ІЛ-6, TNF, тим самим здійснюючи протизапальну дію. В той же час ІЛ-4 підвищує цитотоксичну активність макрофагів, посилює їх міграцію у вогнище запалення, підвищує токсичність TNF α , що приводить до фіброзу легень [64].

ІЛ-6 – синтезується мононуклеарними фагоцитами, фібробластами, лімфоцитами, ендотеліоцитами. Як і ІЛ-1 та TNF α він відноситься до потужних прозапальних цитокинів, але синтезується пізніше, інгібує їх продукцію та завершує розвиток запального процесу. ІЛ-6

регулює імунну відповідь завдяки стимуляції проліферації та диференціюванню В-клітин, посилює антитілоутворення, є коstimулятором Т-клітин і тімоцитів [15]. Одна з основних функцій ІЛ-6 – регуляція процесів дозрівання антитілоутворюючих клітин і продукція ними імуноглобулінів. ІЛ-6 індукує синтез багатьох гостро фазних білків: фібриногену, альфа1-антихімотрипсину, гаптоглобіну, сироваточного амілоїду А, С-реактивного білку. Крім того, він здатен інгібувати синтез прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β и TNF α). Спонтанна секреція ІЛ-6 перитонеальними макрофагами підвищується вже на ранніх етапах розвитку туберкульозу легень і зберігається у процесі його розвитку [8].

ІЛ –8 – низькомолекулярний цитокін запалення, належить до сімейства хемокінів, продукується під впливом бактеріальних ендотоксинів та цитокінів, головним чином TNF і ІЛ – 1, сприяє активації моноцитів і нейтрофілів, викликає їх хемотаксис до зони запалення.

ІЛ-10 продукується лімфоцитами Th2 типу, моноцитами, макрофагами, служить найважливішим регулятором імунної відповіді, що пригнічує активність макрофагів і Th1 клітин та забезпечує реалізацію деяких біологічних ефектів Th2. Він приймає участь у реалізації протизапальної відповіді за рахунок пригнічення ауто толерантності [39], його протизапальна активність проявляється здатністю знижувати продукцію прозапальних цитокінів, підсилювати продукцію антагоніста рецептора ІЛ-1 та зменшувати адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин, які активовані ІЛ-1. ІЛ-10 сприяє розвитку гуморальної складової імунної відповіді, обумовлюючи антипаразитарний захист і алергійну реактивність організму [39].

ІЛ-12 синтезується макрофагами, моноцитами, дендритними клітинами, В-лімфоцитами, які активовані бактеріальними продуктами. Як прозапальний цитокін він індукує продукцію ряду інших цитокінів: ІЛ-6, ІЛ-15, ІЛ-18, TNF α , MG-CSF. Під його впливом підвищується активність ЕК-клітин, цитотоксичних Т-клітин, він сприяє активації В-лімфоцитів [15], приймає участь у Th1 відповіді шляхом стимуляції CD4+ Т-клітин, які виробляють інтерферон-гамма [63].

ІЛ-18 продукується макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, остеобластами. Він стимулює цитотоксичну активність ЕК-клітин, проліферацію Т-клітин, синтез Th1-клітинами ІЛ-12, IFN- γ , знижує продукцію ІЛ-10, відіграє важливу роль у протипухлинному імунітеті [15].

Лімфотоксини (α і β) (інша назва – фактор некрозу пухлин) – сімейство прозапальних цитокінів, яке подібне за властивостями і спектру біологічної дії продуктам макрофагів (TNF α) і Т-лімфоцитів (TNF- β). Продуцентами їх є активовані мононуклеарні фагоцити, ендотеліоцити, антигенстимульовані Т-клітини [15]. У сироватці крові здорових людей TNF- α практично не визначається. Його рівень зростає при інфікуванні, знаходженні в організмі бактеріальних

ендотоксинів. Він бере участь у розвитку імунної відповіді як ко-фактор ростових цитокінів, що обумовлюють проліферацію В- і Т-лімфоцитів, підсилює тимусзалежне антитілоутворення, пригнічує ГЗТ, має цитотоксичну дію та здатність індукувати апоптоз, перешкоджає формуванню імунологічної толерантності, бере участь у морфогенезі лімфоїдних органів [2, 40, 52, 68]. З цими цитокинами зв'язують розвиток механізмів захисту при мікобактеріальному інфекційному процесі [72]. TNF важливий і на етапі активації макрофагів, і на етапі міграції клітин у вогнище запалення. Нейтралізація цього цитокіну веде до втрати контролю за розвитком хронічної інфекції. У людей зі зниженим рівнем цього цитокіну підвищується чутливість як до туберкульозу, так і до інших інфекційних хвороб [72]. Фактори некрозу пухлин відіграють важливу роль у формуванні гранульоми і протиінфекційного захисту при колонізації *Mycobacterium tuberculosis* та контролі за наслідком інфекції. В період запуску запалення TNF активує ендотелій, підвищує експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах і сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію, активує лейкоцити (гранулоцити, моноцити, лімфоцити), індукує продукцію інших прозапальних цитокінів, що володіють синергічною з TNF α дією: IL1, IL-6, IL-8, IFN β , ГМ-КСФ [61]. Є дані, що TNF- α може бути маркером ризику прогресування активного процесу, позалегеневих та дисемінованих захворювань, а також у пацієнтів з латентною формою туберкульозу [68]. Він є критичним цитокином для контролю за мікобактеріальною інфекцією і його роль не може виконуватися іншими цитокинами. Збільшений синтез TNF α може викликати імунопатологію, але його нейтралізація реактивує латентні та хронічні інфекції [73].

Сімейство інтерферонів – це група секреторних глікопротеїдів, які розділяються на 2 основних типа: перший включає IFN α (лейкоцитарний), IFN β (фібробластний), IFN ω , IFN η . Основні їх біологічні властивості – пригнічення реплікації вірусів та клітинної проліферації. До 2 типу відноситься IFN γ (іmunний інтерферон), який утворюється при стимуляції Т-лімфоцитів різними антигенами [15] і є ключовим цитокином клітинної імунної відповіді і інгібітором гуморальної імунної відповіді [58]. Система інтерферонів сприяє дозріванню Т-лімфоцитів, підвищує експресію рецепторів до IL-12, IL-18, посилює продукцію IFN γ НК- та Т-клітинами, посилює експресію генів I та II класів головного комплексу гістосумісності. IFN γ стимулює макрофагальну функцію та регулює баланс цитокінів у ході імунної відповіді [10].

Отже лавина свідчень про цитокинову регуляцію вимагає відповідного розуміння значення зміни їх рівнів у хворих з різною патологією. Спробуємо систематизувати дані літератури щодо ролі цитокінів у патогенезі туберкульозу легень на етапах формування специфічної імунної відповіді, особливостей продукції цитокінів в залежності від форми, характеру перебігу та наслідків туберкульозного процесу.

Патогенез туберкульозу вирізняється серед інфекційних хвороб своєю високою варіабельністю, тривалістю латентного періоду між зараженням та його клінічними проявами.

Головна протективна роль при туберкульозній інфекції належить у першу чергу макрофагам та лімфоцитам [9, 17, 22]. Макрофаги, джерелом яких є моноцити периферичної крові, це перший бар'єр на шляху мікобактерій, що потрапили до організму. Вони є одними з основних цитокінсинтезуючих клітин [5]. Практично всі з відомих нині цитокінів прямо чи опосередковано модулюють функцію Мф, а цитокіни макрофагального походження (IL-1 α та β , TNF α , IFN γ , IL-6, IL-8, IL-12, ГМ-КСФ та ін.) регулюють, у свою чергу, функціональну активність імунокомпетентних клітин та клітин іншого походження. В процесі фагоцитозу та презентації антигену лімфоцитам макрофаги починають продукувати прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, IL-12, TNF α , IFN γ та ін.), від спектра продукції, рівня секреції, рецепції та взаємодії між собою та з клітинами-мішенями залежить динаміка розвитку патологічного процесу [34]. Прозапальні цитокіни здійснюють активуючий вплив на нові популяції клітин, залучаючи їх у вогнище запалення – моноцити, нейтрофіли, природні кілери [9, 12, 22, 59].

При туберкульозі з однієї сторони спостерігається активація моноцитів периферичної крові, а з іншої виражене порушення їх регуляторної активності, що розглядається в якості однієї з причин дефекту антигенспецифічної Т-клітинної відповіді [53], так у хворих на туберкульоз спостерігається збільшення кількості циркулюючих CD14⁺CD16⁺ моноцитів, продукуючих IL-10, що супроводжується зниженням кількості моноцитів, синтезуючих TNF α [36].

У протитуберкульозному захисті важливу роль відіграють і нейтрофільні гранулоцити (НГ). В системі клітинної кооперації вони – перша лінія захисту організму від проникнення в нього бактеріальних агентів, в тому числі *M. tuberculosis* [17, 29, 55, 73]. Зараження нейтрофілоцитів МБТ викликає їх швидку загибель через апоптоз який є важливим захисним механізмом і призводить до видалення заражених клітин з вогнища запалення та посилює активність тканинних макрофагів [63, 27]. В тканинах нейтрофільні гранулоцити функціонують тільки при взаємодії з іншими клітинними елементами – моноклеарними фагоцитами, тобто тканинною ефекторною одиницею є не нейтрофільний чи моноклеарний фагоцит, а функціональний клітинний домен із нейтрофілоциту та макрофагу [5, 29, 20, 65]. Активовані НГ здатні синтезувати широкий спектр цитокінів, які беруть участь у кооперативній взаємодії клітин імунної системи, проявляючи паракринну дію (на макрофаги) так і аутокринну (на НГ). З'ясовано, що НГ, які піддаються каскадному впливу різних цитокінів, здатні змінювати свій кількісний та субпопуляційний склад, перебудовувати свою функціональну активність, продукувати численні медіатори запальних реакцій, за допомогою яких вони чинять імунорегуляторний вплив на компетентні імуноцити, активно втручаючись в роботу системного

та місцевого імунітету [4]. Описані, зокрема, синтез і продукція активованими НГ IL-1 α та IL-1 β , IL-3, TNF α , IL-4, IL-8, IL-6, IL-12, IFN γ , Г-КСФ, ГМ-КСФ [4, 20, 45].

Інфіковані клітини секретують у міжклітинний простір різні типи інтерферонів та інших цитокінів і, таким чином, чинять опір подальшому розвитку інфекції [29]. Кінетика та кількість продукції цитокінів різна в залежності від мікросередовища, тому диференціація їх може впливати на шлях, яким клітини відповідають на мікобактеріальну інфекцію [41].

Розмаїття субпопуляцій лімфоцитів забезпечує множинність варіантів цитокінової продукції та визначає перевагу Th1 або Th2 типу відповіді клітин на мікобактерій туберкульозу [46]. CD4 $^{+}$ та CD8 $^{+}$ Т-лімфоцити також можуть бути цитотоксичними для інфікованих клітин [21]. Ключовою умовою для запуску імунної відповіді є проліферація лімфоцитів, які отримали антигенний стимул. CD4 $^{+}$ Т-хелпери перші розпізнають антигенний пептид, після отримання активуючого сигналу вони диференціюються у Т-хелпери 1 та 2 типів [21, 57, 68]. Дихотомія імунної відповіді підтверджена і експериментальними дослідженнями. Доведено, що активація Th1 веде до формування клітинного імунітету, а активація Th2 опосередковує гуморальний імунітет. Переважно Th1 тип клітинної відповіді асоціюється із захистом та контролем за туберкульозною інфекцією, в той же час Th2 відповідь превалює у хворих, які неспроможні належним чином відповісти на інфекцію і захворюють на активну його форму [13, 17, 62, 70]. У пацієнтів з туберкульозом легень нерідко визначаються значно нижчі рівні цитокінів, що синтезуються Th1 типу, та превалюють цитокіни Th2 типу [48, 54].

В останні роки проведено ряд досліджень по вивченню внутрішніх дефектів макроорганізму, з якими можна було б пов'язати підвищену чутливість до туберкульозу. Встановлені як генетичні, так і індуковані порушення продукції цитокінів і їх рецепторів, що обумовлюють блокаду реактивації макрофагів і Т-лімфоцитів і тим самим формування протитуберкульозного імунітету [26, 35, 63]. Генетична регуляція імунної відповіді до МБТ підтверджується сімейною залежністю рівнів секреції IFN γ [60].

Багато експериментальних і клінічних досліджень ведеться у напрямку вивчення цитокінового статусу в залежності від форми, характеру та особливостей перебігу туберкульозу.

За даними T. Barbosa et al. [44] деструкція легеневої тканини та запуск Th1 відповіді притаманні раннім стадіям туберкульозного плевриту. Регресія процесу супроводжується зниженням вмісту IFN α та IFN γ .

В той же час в експерименті встановлено, що поширення деструкції у легнях тварин супроводжується пригніченням Th1 відповіді (проліферації Т-клітин, продукції IL-2, IFN- γ) і продукції IL-6, а також активацією Th-2 клітин (IL-4) і TNF α . [8]. Встановлений взаємозв'язок

характеру змін продукції ІЛ-6 зі спленоцитами і перитонеальними Мф і продукцією ІЛ-2 спленоцитами з важкістю перебігу і темпом прогресування інфекції.

На фоні гіперпродукції $IFN\gamma$ в ексудативну фазу специфічного запалення на локальному рівні значно зростає рівень прозапальних цитокінів $TNF\alpha$ та $IL-1\beta$, тоді як у продуктивну фазу істотно збільшується концентрація протизапального $TGF-\beta_1$, що супроводжується суттєвим зниженням концентрацій прозапальних цитокінів, особливо $IL-1\beta$. Надмірна локальна генерація $TGF-\beta_1$ у продуктивній фазі, яка домінує при туберкульозі, є одним із чинників гальмування імунної реакції організму на мікобактеріальне вторгнення [30].

Дисемінований туберкульоз легень у хворих з полірезистентними МБТ супроводжується більш низькими показниками проліферативної активності лімфоцитів у відповідь на ППД і ФГА, рівнями $CD4+$, $CD8+$, $CD20+$, $CD25+$ клітин, а також концентрації ІЛ-8 у сироватці крові, ніж у хворих із МБТ, стійкими не більш, ніж до одного препарату. У них більш висока продукція протитуберкульозних антитіл та імуноглобулінів класів А, М, G. Виразність факторів імунітету при цій формі туберкульозу знаходиться у тісному взаємозв'язку з показниками лікарської стійкості МБТ. У хворих з лікарсько-стійкими штамми МБТ імунна відповідь розвивається переважно по гуморальному типу [24]

В основі порушень специфічної імунної відповіді у хворих на інфільтративний лікарсько-стійкий туберкульоз легень лежить гіпосекреція Т-активуючих цитокінів ($IL-1\beta$, $IL-2$) мононуклеарами крові, яка супроводжується порушеннями субпопуляційного складу лімфоцитів та депресією Т-клітинного імунітету, що супроводжується дезорганізацією гуморальної ланки імунної системи. В процесі лікування спостерігається тенденція до нормалізації імунного гомеостазу, яка пов'язана із відновленням CD-фракційного складу лімфоцитів, вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові та продукції $IL-1\beta$ мононуклеарами периферичної крові. Для таких хворих характерно низький вміст моноцитів з внутрішньоклітинною експресією $IFN\alpha$ та підвищена кількість $CD14+CD16+$ моноцитів з внутрішньоклітинним $IL-10$ [19]. Порівняльний аналіз продукції цитокінів ($IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-8$, $IL-10$, $IL-4$, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL-1Ra$, Γ -КСФ) у бронхоальвеолярних змивах (БАЗ) та вмісту цитокінів у периферичній крові у хворих на прогресуючий туберкульоз легень з лікарською стійкістю до МБТ виявив значну активацію локального синтезу $IL-1\alpha$, $IL-8$, $IL-1Ra$, $TNF\alpha$ та Γ -КСФ [28]. Зниження рівню $IL-4$ спостерігалось у БАЗ як при фіброзно-кавернозному туберкульозі, так і при туберкуломах. Виявлений взаємозв'язок системної і локальної цитокінової дисфункції ($IL-1\alpha$, $IL-8$, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$) з морфологічними показниками прогресування туберкульозу легень та реактивацією процесу у вогнищах запалення, які обумовлені розвитком деструкції та перифокальної ексудативної реакції, специфічним ураженням бронхів, лімфо-гематогенною

дисемінацією та активацією імунної реакції, на думку авторів свідчить про участь цитокінів у механізмах прогресування туберкульозу легень у таких хворих. Характер і темпи прогресування туберкульозного запалення визначають особливості локальної і системної продукції цитокінів [28].

За іншими даними [38] цитокіновий профіль вірогідно не розрізняється у хворих з різними клінічними формами туберкульозу легень, типами запальної реакції і не залежить від наявності бактеріовиділення. На думку авторів підвищення рівнів ІЛ-2 і ІЛ-4 при туберкульозі свідчить про участь у імуногенезі як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету. При розвитку процесу відбувається диференціація імунної відповіді, що приводить до значної дисперсії показників.

За даними цих авторів у сироватці крові хворих на туберкульоз середній зміст ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, TNF- α і IFN γ перевищував такий в контрольній групі здорових осіб.

Цитокіни, що синтезують Т-хелпери 2 типу нещодавно були пов'язані зі ступенем активності туберкульозу. Показано, що лімфоїдні клітини здорових донорів реагують на антигени МБТ збільшеною активацією генів ІЛ-4 [56]. У здорових інфікованих суб'єктів визначено селективне збільшення антагоніста ІЛ-4 – ІЛ-4 дельта 2, у зрівнянні з хворими на туберкульоз та неінфікованими пацієнтами.

Для активної фази специфічного процесу за даними одних дослідників характерно превалювання IFN γ -секретуючих Т-лімфоцитів та продукції ІЛ-4 Т-клітинами, а після проведеного лікування – ІЛ-2-секретуючих клітин [46, 49]. За даними інших авторів [66] вміст ІЛ-2 у сироватці крові хворих на активний туберкульоз легень підвищений і залишається таким до 4-го місяця лікування. Також показано, що після досягнення абацилювання рівень IFN- γ підвищується [50].

За даними інших авторів [48] активний туберкульоз легень супроводжується підвищеною продукцією TNF α та зниженою продукцією IFN γ . IFN γ -індукована відповідь нормалізується в процесі лікування. Зниження продукції IFN γ та рецепторів до IFN γ на думку цих дослідників може служити контролем активності туберкульозу. Гіперпродукція TNF- α може визвати імунопатологію, а його нейтралізація може сприяти реактивації латентного хронічного процесу [74].

Ведуться дослідження у напрямку вивчення особливостей цитокінового статусу у хворих на вперше виявлений туберкульоз легень. У зрівнянні із здоровими особами у таких хворих вміст у сироватці крові ІЛ-4 спостерігається частіше, ніж у здорових, а вміст ІЛ-6 - у меншому відсотку, ніж у здорових осіб [38]. При первинних формах туберкульозу легень за даними Середи В.Г. із співавт. [31] спостерігається ріст системного рівня IFN γ та ІЛ-10 у сироватці крові (при цьому продукція інтерферону переважала над синтезом інтерлейкіну), при вторинних

формах - дефіцит їх у сироватці крові (зниження змісту інтерлейкіну більш виражене, ніж інтерферону). При розповсюджених формах збільшення рівня інтерферону було більш виражене, а інтерлейкіну – менш помітно, ніж при обмежених формах. При розповсюдженому, ускладненому перебігу вторинного туберкульозу значно знижувався синтез інтерлейкіну на тлі відсутності динаміки зміни системного рівня інтерферону. При локальній обмеженій формі зниження продукції інтерферону було більш значним, ніж ІЛ-10. Збільшення співвідношення $IFN\gamma / IL-10$ при усіх формах дозволило авторам вважати, що як при первинних, так і вторинних формах мала місце перевага імунної відповіді по Th1 шляху, особливо при розповсюдженому, ускладненому характері процесу.

Повільно-прогресуючий експериментальний туберкульоз у мишей супроводжується збільшенням експресії IL-15 і Th1 цитокінів (IL-12, $IFN\gamma$) та істотним зниженням їхнього рівня при латентному перебігу процесу. Висловлюється припущення щодо можливої ролі IL-15 як медіатора активності процесу [47].

Ведеться дослідження особливостей цитокінового профілю від особливостей перебігу лікарсько-стійкого та лікарсько-чутливого туберкульозу легень. Підвищення продукції $IFN\gamma$ і $IFN\alpha$ більш виражене при лікарсько-чутливій, ніж при резистентній формі. [6]. Концентрація $TNF\alpha$ і IL-2 у супернатантах культуральних суспензій (базальна і після стимуляції клітин мітогенами) у хворих на туберкульоз легень до і в процесі лікування знижується. TNF в більшому ступені знижено у пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом легень, IL-2 – у хворих із лікарсько-стійким варіантом. Аналогічні дані були отримані Новіцьким В.В. з співавт. [25]. Дисбаланс продукції цитокінів лімфоцитами крові у хворих проявляється зниженням секреції IL-2 (більш вираженою при лікарсько-стійкому варіанті туберкульозного процесу), підвищенням продукції $INF\gamma$ (більш значимому при лікарсько-чутливій формі) [25, 51, 71], підвищеними рівнями IL-10 [38, 74] та IL-6 [51].

Виявлені особливості цитокінового профілю у хворих в залежності від гостроти процесу [60]. Хворі на гострий процес виділяли більшу кількість цитокінів, ніж хворі на хронічний процес.

Ведеться пошук інформативних лабораторних тестів, які б дозволили оцінити особливості специфічної імунної відповіді на антигени МБТ за рівнем та профілем цитокінів, що синтезуються. Відсутність гіперчутливості уповільненого типу на антигени мікобактерій розглядається як анергія і супроводжується поганим клінічним прогнозом [37]. Показано, що у PPD-позитивних хворих стимуляція клітин туберкуліном (PPD) *in vitro* індукує проліферацію лімфоцитів та продукцію IL-10 і $IFN\gamma$, а у анергіків – продукцію IL-10, але не $IFN\gamma$, при відсутності проліферації. Підвищений рівень IL-10 сприяє персистенції збудників [37]. Також

використовують проліферативний тест і аналіз продукції лімфоцитами $IFN\gamma$. В інших дослідженнях з'ясовано, що лімфоцити бронхоальвеолярного лаважу туберкулінонегативних та туберкулінопозитивних хворих відповідають на стимуляцію форбол-ацетатом більш високою кількістю $IFN\gamma$ -продукуючих $CD4(+)$ Т-лімфоцитів, ніж клітини периферичної крові. Але туберкулінонегативні хворі мають більш високу кількість $IFN\gamma$ -продукуючих Т-лімфоцитів в периферичній крові, ніж туберкулінопозитивні пацієнти [45]. Також показано, що у хворих з PPD-анергією більш виражені зміни моноцитарної ланки, які проявляються низьким рівнем проліферації та продукції $IFN\gamma$ у відповідь на стимуляцію PPD [12]. Група дослідників [19], вивчаючи особливості проліферативної відповіді на PPD, виділила групи хворих, лімфоцити яких відповідали чи не відповідали на туберкулін. Авторам не вдалося виявити кореляції між виразністю гуморальної відповіді зі здатністю мононуклеарів відповідати на туберкулін. Різні варіанти гипореактивності на специфічні антигени автори зв'язують з індивідуальними генетичними особливостями регуляції імунної відповіді у окремих хворих.

Отже, аналіз літературних даних свідчить про те, що цитокіни, які самі є продуктами клітин імунної системи, відіграють важливу роль в її функціонуванні. Вони мають визначальне значення у індуктивній фазі імунної відповіді, коли вони обумовлюють розвиток базових реакцій макрофагів та антигенспецифічних клітин. У період реалізації ефektorних імунних функцій їх роль становиться менш значною.

Продовжується накопичення наукового матеріалу про різноманітні порушення продукції цитокінів при туберкульозі легень. Доведено, що вони приймають активну участь у протитуберкульозному захисті організму, у контролі за розвитком та перебігом специфічного процесу. Цитокіновий профіль залежить від форми, характеру та особливостей перебігу туберкульозу легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов // Педиатрия. – 2007. – Том 86, № 3. – С. 124 – 128.
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста // К.: Наукова думка. – 2005. – 791 с.
3. Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояния вопроса // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18 – 23.
4. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26 – 34.
5. Васильева Р.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 11 – 17.
6. Воронкова О.В., Синицына В.А. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных туберкулезом легких до и на фоне химиотерапии // Вестник РТМУ. – 2005. – № 31421. – С. 159 – 160.
7. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20 – 35.
8. Заболотных Н.В., Александрова А.Е., Прокопьева Е.В. Продукция некоторых цитокинов в ходе развития и коррекции иммунодефицита при экспериментальном туберкулезе // Пробл. туберкулеза. – 1996. – № 1. – С. 32 – 35.
9. Еремеев В.В., Майоров К.Б. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 54 – 57.
10. Ершов Ф.И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов // Вестник Российской АМН. – 2006. – № 9 – 10. – С. 45 – 50.
11. Имангулова М.М., Бикмаева А.Р., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм кластера гена интерлейкина-1 у больных туберкулезом легких // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 36 – 41.
12. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, А.А. Остапин с соавт. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – Р. 48 – 52.

13. Иммуни́тет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) / Е.В. Свирщевская, В.С. Митрофанов, Р.И. Шендерова и соавт. // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 3 – 13.
14. Имму́нный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии / В.В. Новицкий, А.К. Стрелис, В.А. Серебрякова и соавт. // Иммунология. – 2007. – Т. 28. – № 1. – С. 27 – 30.
15. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, № 3. – С. 131 – 139.
16. Кноринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, №4. – С. 45 – 49.
17. Маянский А.Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты) // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 53 – 63.
18. Медуницин Н.В. Цитокины и аллергия // Иммунология. – 1999. – № 5. – С. 5 – 9.
19. Нарушения специфического иммунного ответа у больных туберкулезом легких / Т.Е. Кисина, И.С. Фрейдлин, Б.Е. Кноринг и соавт. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2 – 3. – С. 270 – 271.
20. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. Иммуномодулирующие эффекты липоида при экспериментальной депрессии нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология. – 1999. – № 6. – С. 60 – 61.
21. Никонова М.Ф., Ярилин А.А. Пролиферативный статус Th-1 и Th-2-клеток человека // Иммунология. – 2006. – № 4. – С. 203 – 207.
22. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких / Н.А. Хонина, С.Д. Никонов, С.В. Шпилевский и соавт. // Пробл. туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 30 – 32.
23. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких / Е.Э. Комогорова, Е.В. Костенко, В.Ф. Стаханов и соавт. // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 45 – 49.
24. Особенности иммунного ответа при диссеминированном туберкулезе легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий / И.Я. Сахарова, Г.Ю. Васильева, Б.Е. Кноринг и др. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2 – 3. – С. 287 – 288.
25. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / В.В. Новицкий, А.К. Стрелис, О.И. Уварова и соавт. // Иммунология. – 2006. – № 2. – С. 76 – 79.

26. Патология иммунитета: причина или следствие туберкулезной инфекции? / В.В. Новицкий, О.И. Уразова, А.К. Стрелис и соавт. // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – 2. – С. 70 – 75.
27. Пичугин А.В., Апт А.С. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции // Пробл. туберкулеза и заболеваний легких. – 2005. – № 12. – С. 3 – 7.
28. Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью / Л.К. Суркова, Е.М. Скрыгина, Г.Л. Гуревич и соавт. // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2007. – № 4. – С. 102 – 107.
29. Роль нейтрофилов в регуляции иммунной реактивности и репаративных реакций поврежденной ткани / И.И. Долгушин, А.В. Зурочка, А.В. Чукичев, О.Л. Колесников // Вестник РАМН. – 2000. – № 2. – С. 14 – 17.
30. Шаповалов В. П. Роль цитокінів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень // Укр. пульмонологічний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53 – 55.
31. Середа В.Г., Маркелова Е.В. Системный уровень INF γ и IL-10 при различных формах туберкулеза органов дыхания у больных от 3-х до 17 лет // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2 – 3. – С. 288 – 289.
32. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 9 – 16.
33. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
34. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Б.И. Гельцер, Е.В. Маркелова, Е.В. Просекова, Е.А. Кочеткова // Тер. архив. – 2002. – № 11. – С. 94 – 99.
35. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль: Пер. с англ. /Под ред. Б.Р. Блума. М., 2002. – 186 с.
36. Фенотипическая и функциональная характеристика моноцитов у больных туберкулезом легких / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, В.С. Кожевников и др. // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 49 – 56.
37. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 347 – 354.
38. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких / Л.Д. Гунтупова, С.Е., Борисов, Е.А. Купавцева и др. // Пробл. туберкулеза и заболеваний легких. – 2006. – № 6. – С. 10 – 13.

39. Attenuation of cytokine responsiveness during T cell development and differentiation / J.H. Marino, C.J. Wiele, I. M. Everhart et al. // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2006. – V. 26, № 10. – P. 748 – 759.
40. Calabrese L. The yin and yang of tumor necrosis factor inhibitions // *Cleveland Clinic journal of medicine.* – 2006. – Vol. 73, № 3. – P. 251 – 256.
41. Chemokine/cytokine production by mononuclear cells from human lymphoid tissues and their modulation by Mycobacterium tuberculosis antigens / m.a. Arias, A.E. Pantoja. G. Jaramillo et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 272 – 279.
42. Chung K.F., Adcock I.M. Signalling and transcriptional regulation in inflammatory and immune cells: importance in lung biology and disease // *Eur. Respir. J.* – 2005. – № 26. – P. 762 – 763.
43. Constant S.L., Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches // *Ann. Rev. Immunol.* – 1997. – Vol. 15. – P.297 – 322.
44. Correlation between interleukin-10 and in situ necrosis and fibrosis suggests a role for interleukin-10 in the resolution of the granulomatous response of tuberculous pleurisy patients / T. Barbosa, S. Arruda, M. Chalhoubetal et al. // *Microbes. Infect.* – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 889 – 897.
45. Cytokine profile of T lymphocytes from peripheral blood and bronchoalveolar lavage in patients with active pulmonary tuberculosis / Z. Boras, A. Juretic, A. Gargo et al. // *Scand. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 65, № 3. – P. 257 – 264.
46. Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp et al. // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* – 2007. – V. 38, № 2. – P. 370 – 375.
47. Cytokine profile during latent and slowly progressive primary tuberculosis: a possible role for interleukin-15 in mediating clinical disease / F. Abebe, T. Mustafa, A. Nerland, et all // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 143, № 1. – P. 180 – 192.
48. Dynamyc changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma-interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment / E. Sahiratmadja, B. Alisjahbana, T. de Boer et al. // *Infect. Immunol.* – 2007. – Vol. 75, № 2. – P. 820 – 829.
49. Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load / K.A. Millington, J.A. Innes, S. Hackforth et al. // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 8. – P. 5217 – 5226.

50. Elevated serum level of interleukin (IL)-18, interferon (IFN)-gamma and soluble Fas in patients with pulmonary complications in tuberculosis / S. El-Masry, M. Lotfy, W.A. Nasif et al. // *Acta. Microbiol. Immunol. Hung.* – 2007. – Vol. 54, № 1. – P. 65 – 77.
51. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis / A.D. Rey, C.V. Mahuad, V.V. Bozza et al. // *Brain. Behav Immun.* – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 321 – 328.
52. Evidence for A Major Gene influence on Tumor Necrosis Factor-Alpha Expression in Tuberculosis: Path and Segregation Analysis / C.M. Stein, L. Nsituti, A.B. Chiunda et al. // *Human Heredity* – 2005. – Vol. 60, № 2. – P. 109 – 118.
53. Examining a paradox in the pathogenesis of human pulmonary tuberculosis: immune activation and suppression/anergy / G. Vanham, Z. Toossi, C.S Hirsch et al. // *Tuberculosis and Lung Disease.* – 1997. – Vol. 78. – P. 145 – 158.
54. Faldt J, Dahlgren C, Ridell M. Difference in neutrophil cytokine production induced by pathogenic and non-pathogenic mycobacteria // *APMIS.* – 2002. – Vol. 110, № 9.– P. 593 – 600.
55. Functional characteristics of neutrophils and mononuclear cells from tuberculosis patients stimulated in vitro with heat killed *M. tuberculosis* / G. Fiorenza, M.A. Farroni, C. Bogué et al. // *Arch. Med. Res.* – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 526 – 533.
56. Healthy Individuals That Control a Latent Infection with *Mycobacterium tuberculosis* Express High Levels of Th1 Cytokines and the IL-4 Antagonist IL-4delta2. / A. Demissie, M. Abebe, A. Aseffa et al. // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172, № 11 – P. 6938 – 6943.
57. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis / J.C. Ferraz, F.B. Melo, M.F. Alluquerque et al. // *Braz. J. Med. Biol.* – 2006. – и соавт. 11, № 39. – P. 1387 – 1397.
58. Interferon-Gamma Responses to ESAT-6 in Tuberculosis Patients Early into and After Anti-Tuberculosis Treatment / R.A. Ferand, G.H. Bothamley et al. // *International Journal of Tuberculosis of Lung Diseases.* – 2005. – Vol. 9, № 9. – P. 1034 – 1039.
59. Increased production of hydrogen peroxide and expression of CD11/CD18 on alveolar macrophages in patients with active pulmonary tuberculosis / H.P. Kuo, T.C. Ho, C.H. Wang et al. // *Tubercle and Lung Disease.* – 1996. – Vol. 77, № 5. – P. 468 – 475.
60. Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis / Z.T. Handzel, V. Barak, Y. Altman et al. // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2007. – Vol. 9, № 6.– P. 479 – 483.
61. Increased Interleukin-4 Production by CD8 and Gamma Delta T Cells in Health-Care Workers Is Associated With the Subsequent Development of Active Tuberculosis / D.J. Ordway, L. Costa, M. Martins et al. // *J. of Infectious Diseases.* – 2004. – Vol. 190, № 4. – P. 756 – 766.

62. Li Yan-hong, Xie Can-mao Zhong hua jiehe he huxi zazhi // Clin. J. Tuberc. and Respir. Disease. – 2004. – Vol. 27, № 5. – P. 324 – 327.
63. Neutrophil participation in early control and immune activation during experimental pulmonary tuberculosis / Barrios-Payan J, Aguilar-Leon D, Lascurain-Ledezma R, Hernandez-Pando R. // Gac Med Mex. – 2006. – Vol. 142, № 4. – P. 273 – 281.
64. Rook G.A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis // Curr. Mol. Med. – 2007. – Vol. 7, № 3. – P.327 – 337.
65. Sawant K.V., McMurray D.N. Guinea pig neutrophils infected with Mycobacterium tuberculosis produce cytokines which activate alveolar macrophages in noncontact cultures // Infect. Immun. – 2007. – Vol. 75, № 4. – P. 1870 – 1877.
66. Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis / T. Turgut, H. Akbulut, F. Devecietd et al. // Tohoku I. Exp. Med. – 2006. – Vol. 209, № 4. – P. 321 – 328.
67. Spellberg B., Edwards J. Type 1/type 2 immunity in infectious diseases // Clin. Infect. Diseases. – 2001. – Vol. 32, № 1. – P. 76 – 102.
68. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more // Ann Rheum Dis. – 2005. – Vol. 64, № 4. – P. 24 – 28.
69. Strieter R.M., Belperio J.A., Keane M.P. Cytokine in innate host defence in the lung // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109. – P. 699 – 705.
70. The effect of tuberculin testing on the development of cell-mediated immune responses during Mycobacterium bovis infection / M.L. Them, I.C. Hope, M. Mcaulay et al. // Immunol. Immunopathol. – 2006. – Vol. 114, № 15. – P. 25 – 36.
71. The value of serum interferon-gamma level in the differential diagnosis of active and inactive pulmonary tuberculosis / D. Koksall, E. Unsal, B. Poyraz et al. // Tuberk. Toraks. – 2006. – Vol. 54, № 1. – P. 17 – 21.
72. Tumor necrosis factor and tuberculosis / P.L. Lin, H.L. Plessner, N.N. Voitenok et al. // J. Investig. Dermatol Symp. Proc. – 2007. – Vol. 1, № 12. – P. 22 – 25.
73. Tumor Necrosis Factor Alpha Stimulates Killing of Mycobacterium tuberculosis by Human Neutrophils / K. Kisich, M. Higgins, G. Diamond and L. Heifets // Infection and Immunity. – 2002. – Vol. 70, № 8. – P. 4591 – 4599.
74. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection / M. Jacobs, D. Togbe, C. Fremont et al. // Microbes Infect. – 2007. – Vol. 9, № 5. – P. 623 – 628.