



# ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ С ВЫДЕЛЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*

Л. А. ШОВКУН<sup>1</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>2</sup>, Н. Ю. НИКОЛЕНКО<sup>3</sup>, Е. Д. КАМПОС<sup>1</sup>, Г. Г. ХАРСЕЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, Москва, РФ

<sup>3</sup>ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗ Москвы», Москва, РФ

В обзоре представлены данные литературы о формировании иммунного ответа при туберкулезе, об особенностях клеточного и гуморального звена в зависимости от выделения лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. Показана роль цитокинов, генетических факторов при нарушениях иммунных реакций, влияющих на патоморфоз и клинические проявления туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, иммунный ответ

**Для цитирования:** Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николenco Н. Ю., Кампос Е. Д., Харсеева Г. Г. Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 44-49. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-44-49>

## SPECIFIC FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE TO TUBERCULOSIS WHEN DRUG SUSCEPTIBLE AND DRUG RESISTANT STRAINS OF *M. TUBERCULOSIS* ARE DETECTED

L. A. SHOVKUN<sup>1</sup>, D. A. KUDLAY<sup>2</sup>, N. YU. NIKOLENKO<sup>3</sup>, E. D. KAMPOS<sup>1</sup>, G. G. KHARSEEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow Health Department, Moscow, Russia

The review presents literature data on the formation of the immune response to tuberculosis, features of the cellular and humoral link depending on detection of drug susceptible and drug resistant strains of *M. tuberculosis*. It describes the role of cytokines and genetic factors in disorders of immune reactions affecting pathomorphosis and clinical manifestations of tuberculosis.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, immune response

**For citations:** Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D., Kharseeva G.G. Specific features of the immune response to tuberculosis when drug susceptible and drug resistant strains of *M. tuberculosis* are detected. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, P. 44-49. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-44-49>

Иммунологические аспекты патогенеза туберкулеза легких (ТЛ) в целом и выявление их особенностей при воздействии лекарственно-чувствительных (ЛЧ) и лекарственно-устойчивых (ЛУ) штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) в частности являются важным аспектом современной фтизиатрии.

В последние годы в лечении больных ТЛ доминирующее значение приобретает преодоление лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Сопряженность иммунодепрессии и лекарственной устойчивости возбудителя при тяжелых проявлениях туберкулезной интоксикации обосновывает применение новых технологий комплексного лечения ТЛ [1-3, 8, 10].

Существует тесная взаимосвязь количественных изменений микобактериальной популяции и биологических свойств МБТ, одной из которых является лекарственная устойчивость. В активно размножающейся бактериальной популяции всег-

да имеется некоторое количество ЛУ-мутантов, которые практического значения не имеют. Но по мере сокращения бактериальной популяции под влиянием химиотерапии изменяется соотношение между количеством ЛЧ- и ЛУ-МБТ: происходит размножение главным образом устойчивых МБТ, эта часть бактериальной популяции увеличивается. Туберкулезная инфекция сопровождается формированием вторичной иммунной недостаточности, значительным нарушением метаболизма и функциональной активности иммунокомпетентных клеток с выраженными изменениями в цитокиновой сети [5, 7, 20, 35]. На этом фоне формируется дефект антигенспецифического Т-клеточного ответа вследствие повышенного или пониженного апоптоза и анергии Т-клеток. Пациенты с нарушениями противoinфекционной защиты, аллергическими, аутоиммунными, иммунопролиферативными синдромами составляют группу риска по туберкулезу [14, 15, 36].

Основным путем проникновения туберкулезных микобактерий в организм человека является аэрогенный. Первой линией защиты после того, как МБТ достигли нижнего отдела респираторного тракта, служат альвеолярные макрофаги. Эти клетки подавляют рост микобактерий, фагоцитируя их, при этом участвуя в реакциях клеточного противотуберкулезного иммунитета: через презентацию антигена и стимуляцию накопления Т-лимфоцитов в очаге воспаления. При фагоцитозе МБТ процесс формирования фагосомы опосредован прикреплением микроорганизма к рецепторам комплемента CR1, CR3, CR4 или маннозным рецепторам (МР) [4, 5, 21, 25, 33]. Экспрессия рецепторов комплемента и МР-макрофагами регулируется рядом медиаторов, включая простагландин (ПГ) E2, интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и интерлейкин (ИЛ)-4. Цитокины Т-хелперов типа 2 (Th2) – ПГЕ2 и ИЛ-4 – стимулируют экспрессию CR и МР, а ИФН- $\gamma$ , синтезируемый Th1, наоборот, угнетает экспрессию и функцию этих рецепторов, что приводит к понижению прилипания МБТ к лимфоцитам. Однако ИФН- $\gamma$  обладает способностью активировать микробицидные функции лимфоцитов – подавление роста микобактерий и, вероятно, киллинг [27]. Взаимодействию МБТ с альвеолярными макрофагами способствуют и рецепторы CD14. Коррецептором этого взаимодействия являются Toll-подобные рецепторы (ТПР) двух семейств: ТПР-2 и ТПР-4, которые играют важную роль в антибактериальной защите [31].

В фагосоме МБТ попадают под воздействие целого ряда неблагоприятных факторов: лизосомальных ферментов, активных радикалов кислорода и азота. Уклонение от влияния этих механизмов является ключевым этапом установления очага инфекции, способного позже привести к развитию активного заболевания. МБТ могут продуцировать аммиак, который способен ингибировать слияние фагосом с лизосомами и снижать ферментативную активность лизосомальных ферментов. Таким же образом действуют и сульфатиды, вырабатываемые МБТ. Вирулентные МБТ обладают способностью покидать фаголизосому и продолжать внутриклеточное размножение, что также является одним из способов защиты МБТ от фагоцитоза [6, 29]. Гибель МБТ внутри макрофага происходит в результате сложных, опосредованных цитокинами, взаимодействий лимфоцитов и фагоцитов. Активация процессов фагоцитоза осуществляется за счет воздействия ИФН- $\gamma$  на лимфоциты. ИФН- $\gamma$  способен улучшать презентацию антигена, ведущую к накоплению CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, способных участвовать в киллинге микобактерий [22, 26]. Важную роль в антимикубактериальной защите играет и продуцируемый моноцитами трансформирующий фактор роста (ТФР- $\beta$ ), который стимулирует усиление хемотаксиса моноцитов и экспрессии Fc-рецепторов; ингибирует продукцию моноцитами реак-

тивных соединений азота и кислорода; подавляет пролиферацию Т-клеток, препятствуя функции естественных киллеров (ЕК) и цитотоксических лимфоцитов; угнетает синтез ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [24, 28, 32, 34]. Учитывая эти данные, представляется вероятным, что способность макрофагов подавлять рост МБТ в очаге инфекции частично зависит от баланса ТФР- $\beta$  и ИФН- $\gamma$ .

Важную роль в противотуберкулезной защите играет и ФНО- $\alpha$ , который стимулирует рост микобактерий, и в то же время способствует индукции формирования гранулемы в очаге туберкулезного поражения [37]. Межклеточное взаимодействие между Т-лимфоцитами и макрофагами играет важную роль в формировании гранулемы и противоинфекционной защиты при туберкулезе. Ключевым в формировании клеточного иммунитета является способность Т-лимфоцитов синтезировать ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$ , которые активируют макрофаги [21, 35].

CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты распознают антигены главного комплекса гистосовместимости (англ. МНС – Major Histocompatibility Complex) II и I классов. Благодаря участию этих двух субпопуляций лимфоцитов осуществляется транспорт антигена из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум. Помимо указанных механизмов, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты могут оказывать протективный эффект прямым действием, направленным против макрофагов, находящихся в тканях и захвативших МБТ. CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты обладают способностью секретировать перфорины, с помощью которых разрушается мембрана макрофага, и через образовавшиеся поры внутрь клетки проникают токсические пептиды (гранзимы), ускоряющие процесс апоптоза макрофага [13, 23].

Интересен факт обнаружения у больных прогрессирующим инфильтративным ТЛ повышенного уровня противотуберкулезных антител, что свидетельствует об угнетении клеточного иммунитета на фоне усиливающегося гуморального ответа [12].

Исследователи по-разному оценивают уровни противотуберкулезных антител в качестве маркеров туберкулезного воспаления. Так, некоторые авторы указывают, что высокие уровни присущи больным с тяжелыми распространенными формами ТЛ, а низкие уровни отражают положительную динамику процесса на фоне антибактериальной терапии [12]. Многие авторы приходят к выводу, что уровни антител к антигенам микобактерий отражают степень активности заболевания [27]. Считается, что при туберкулезе и заболеваниях, вызываемых другими внутриклеточными микроорганизмами, гуморальный иммунитет имеет вторичное значение [30, 36].

При туберкулезной инфекции в организме формируется аллергическая реакция по двум типам: гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) и гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ). Ведущая роль в защите от туберкулеза принадлежит

ГЗТ, осуществляемой с помощью Th1-типа, вырабатывающих ИФН- $\gamma$ . В то же время в экспериментах на животных отмечено, что в легких, пораженных туберкулезом, сосуществуют оба функциональных типа лимфоцитов, продуцирующих цитокины, реализующих оба типа иммунного ответа. Регуляторное влияние ответа типа II проявляется выработкой специфических IgE на антигены МБТ. Присутствие антител класса IgE в сыворотке крови сопровождается каскадом атонических реакций, приводящих к негативным сосудистым и некротическим нарушениям. Повышение уровня специфических IgE характерно для инфильтрации и распада и связано с активностью туберкулезного процесса, отражая остроту патологического процесса в местах концентрации туберкулезных антигенов.

Повышение содержания противотуберкулезных IgE носит динамический характер и наблюдается ограниченное время, которое совпадает с обострением туберкулезного процесса. Быстрое снижение концентрации IgE связано, с одной стороны, с положительным разрешением заболевания, а с другой – с функциональными особенностями самих IgE – их быстрым распадом. Больные туберкулезом с наличием процессов распада и инфильтрации имеют более значительные концентрации противотуберкулезных IgE.

Указания многих авторов свидетельствуют о том, что на течение туберкулезной инфекции большое влияние оказывают свойства МБТ, такие как вирулентность, жизнеспособность, а также лекарственная устойчивость [3, 11, 19]. В таких случаях отмечается угнетение клеточного иммунного ответа за счет снижения уровня Т-хелперов. Показано, что повышение жизнеспособности микобактерий и нарастание их лекарственной устойчивости сочетаются со снижением пролиферативной активности лимфоцитов, значительным угнетением продукции ИЛ-2, что свидетельствует о снижении активности Th1-лимфоцитов, а также со значительным усилением синтеза противотуберкулезных антител и увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови [19, 21]. Выявлены корреляционные связи продукции ИЛ-2 с характером иммунного ответа и динамикой специфического процесса. Установлено, что гипопродукция ИЛ-2 является генетически детерминированной и ассоциирована с носительством «низкопродуцирующего» аллеля G и генотипа GG гена ИЛ-2. Еще одним механизмом таких нарушений является прямое ингибирующее действие на продукцию ИЛ-2 супрессорных цитокинов антагонистов ИЛ-10 и ТФР- $\beta$  [19].

ИЛ-2 является основным аутокринным ростовым фактором и стимулятором Т-лимфоцитов. Он отвечает за пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, цитотоксичность ЕК, продукцию ИФН- $\gamma$  и других цитокинов. Уникальная роль ИЛ-2 в регуляции иммунитета связана не только с выполнением им

функции ростового фактора, но и контролем за гиперактивацией иммунной системы путем влияния на пролиферацию и дифференцировку субпопуляции Т-регуляторных лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью [24, 29].

Состояние иммунной системы организма может явиться причиной развития ЛУ-форм МБТ [3]. Назначение стандартных схем химиотерапии у одних больных приводит к развитию лекарственной устойчивости МБТ, тогда как у других МБТ продолжают оставаться чувствительными к антибактериальным препаратам. Если защитные механизмы макроорганизма достаточно активны, немногочисленные ЛУ-МБТ, появляющиеся в процессе лечения, могут быть подавлены и лечение оказывается эффективным. Если естественные защитные механизмы угнетены, то в процессе лечения происходит постоянное увеличение количества устойчивых форм, так как они беспрепятственно размножаются. То есть не само появление устойчивых форм, а их способность интенсивно размножаться в организме может являться причиной неэффективности антибактериальной терапии при появлении лекарственной устойчивости. При этом ЛУ-формы МБТ чаще встречаются у больных с различными осложнениями туберкулеза на фоне сниженного иммунитета [4, 6, 7, 12, 19].

У больных, выделяющих ЛУ-МБТ, выявлена четкая взаимосвязь между наличием нарушений иммунитета и лекарственной устойчивостью микобактерий. Это проявляется снижением количества CD3, CD4/CD8, РБТЛ с фитогемагглютинином, РБТЛ с ППД по сравнению с больными, выделяющими ЛЧ-МБТ. У пациентов, выделяющих ЛУ-МБТ, низкие показатели Т-клеточного иммунитета встречаются чаще, чем у больных с ЛЧ-МБТ [1, 3, 7]. В динамике наблюдения у больных с лекарственной устойчивостью возбудителя хотя и происходит нормализация количества Т-лимфоцитов и соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, функциональная активность Т-лимфоцитов остается ниже, чем у больных, выделяющих ЛЧ-штаммы МБТ [3, 29].

Более детальное изучение механизмов формирования устойчивости в зависимости от дефектов иммунных реакций позволило установить, что у половины больных с активным ТЛ выявлялся дефект антиген-специфического Т-клеточного ответа, что проявляется угнетением пролиферации Т-лимфоцитов и продукции ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 при стимуляции МБТ или ППД. Более выраженное развитие туберкулиновой анергии выявляют у больных ТЛ с подтвержденной устойчивостью к ПТП [9, 16-18, 21]. Указанные данные позволяют предположить, что своеобразие патогенеза туберкулезной инфекции, вызванной ЛУ-штаммами МБТ, обусловлено особыми свойствами возбудителя в отношении индукции Т-клеточной анергии. Следует отметить возможность восстановления ППД-ответа в присутствии экзогенного ИЛ-2, что может быть обуслов-

лено преодолением состояния анергии Т-клеток, а также нивелированием супрессорной активности регуляторных Т-клеток [20].

Патогенез иммунной гипо- и анергии при туберкулезе может быть обусловлен и индуцированной возбудителем дезорганизацией хромосомного аппарата иммунокомпетентных клеток. Нарушения структурной организации хромосомного аппарата лимфоцитов имеют однонаправленный характер и характеризуются увеличением содержания клеток с изменениями структуры и качества хромосом. При этом отмечается снижение активности системы ДНК-репарации в лимфоидных клетках с последующей ее нормализацией после химиотерапии [26].

Таким образом, при туберкулезной инфекции в организме формируется сложный комплекс иммунных реакций. При анализе иммунного статуса больных с выделением ЛУ- и ЛЧ-МБТ установлен однонаправленный характер их иммунного

ответа. Однако у больных с выделением ЛЧ-МБТ показатели изменяются в меньшей степени. Для диагностики степени выраженности нарушений в системе внутриклеточной сигнальной трансдукции рекомендуется определять в периферической крови количество Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, уровень ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ, ТФР-β. Выявленная у больных туберкулезом гиперсекреция ТФР-β с иммуносупрессорной активностью на фоне гипосекреции фактора роста иммунокомпетентных клеток ИЛ-2 может быть генетически детерминирована и служить predisposing фактором в развитии иммунной недостаточности, которая формирует супрессорный режим иммунорегуляции. ИЛ-4, являясь антагонистом ИФН-γ, перенаправляет иммунный ответ по Th2-типу, усиливая вторичную иммунную недостаточность, что способствует увеличению популяции мутантных МБТ и переходу туберкулезного процесса в ЛУ-форму.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барканова О. Н., Гагарина С. Г., Калуженина А. А., Попкова Н. Л. Современный лекарственно-устойчивый туберкулез легких // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1 (65). – С. 23-25.
2. Беляева Е. Н., Дьякова М. Е., Эсмедьяева Д. С., Сапожникова Н. В., Старшинова А. А. Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 31-36.
3. Бердюгина О. В., Ершова А. В. Дифференцированный подход в оценке реакции иммунной системы на присутствие возбудителя туберкулеза с разной лекарственной чувствительностью // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11 (20), № 2. – С. 103-106.
4. Гончаров А. Е., Титов Л. П., Романова И. В., Солодовникова В. В., Ветухко Д. А. Состояние системы мононуклеарных фагоцитов (моноцитов, дендритных клеток) у пациентов с разными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Весті Національної академії наук України. Серія медико-біологічних наук. – 2012. – № 4. – С. 4-15.
5. Гурова Я. В., Мордык А. В. Инфильтративный туберкулез легких: иммунопатогенетические механизмы развития и нарушение метаболизма ксенобиотиков // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 8-13.
6. Елипашев А. А., Никольский В. О., Шпрыков А. С. Морфологические признаки активности воспаления при различных клинических формах лекарственно-устойчивого туберкулеза // Архив патологии. – 2017. – Т. 79, № 4. – С. 13-17.
7. Зиновьев И. П., Коковикхина И. А., Новиков В. Г. Состояние иммунитета в интенсивную фазу химиотерапии больных инфильтративным туберкулезом легких с первичной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28, № 1. – С. 44-48.
8. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Демин А., Максумова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналогов лекарственных средств (биоаналогов) // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014. – № 1. – С. 21-36.
9. Кадыров А. С., Китаев М. И., Дуденко У. В., Сыдыкова С. С., Токторгазиева К. А., Абдырасулов И. А. Изменение параметров системы цитокинов при химиотерапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2016. – № 2. – С. 36-38.

#### REFERENCES

1. Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A., Popkova N.L. Contemporary drug resistant pulmonary tuberculosis. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2018, no. 1 (65), pp. 23-25. (In Russ.)
2. Belyaeva E.N., Dyakova M.E., Esmedyaeva D.S., Sapozhnikova N.V., Starshinova A.A. Markers of the inflammatory response in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal Infektologii*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 31-36. (In Russ.)
3. Berdyugina O.V., Ershova A.V. Differential approach to assessment of immune system response to the causative agent of tuberculosis with various drug resistance patterns. *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2017, vol. 11 (20), no. 2, pp. 103-106. (In Russ.)
4. Goncharov A.E., Titov L.P., Romanova I.V., Solodovnikova V.V., Vetushko D.A. State of mononuclear phagocytes (monocytes, dendritic cells) in the patients suffering from various forms of drug resistant pulmonary tuberculosis. *Vesti Natsyonalnay Akademii Navuk Belarusi. Seryya Medytsynskikh Navuk*, 2012, no. 4, pp. 4-15. (In Russ.)
5. Gurova Ya.V., Mordyk A.V. Infiltrate pulmonary tuberculosis: immune pathogenetic mechanisms of its development and disorders of xenobiotic metabolism. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 8-13. (In Russ.)
6. Elipashev A.A., Nikolskiy V.O., Shprykov A.S. Morphological signs of inflammatory activity in various clinical forms of drug resistant tuberculosis. *Arkhiv Patologii*, 2017, vol. 79, no. 4, pp. 13-17. (In Russ.)
7. Zinoviev I.P., Kokovikhina I.A., Novikov V.G. The immune state during the intensive phase of chemotherapy in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with primary drug resistance. *Permskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2011, vol. 28, no. 1, pp. 44-48. (In Russ.)
8. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I., Demin A., Maksumova L., Nikitina I., Obukhov A., Zaytsev D., Stepanov A., Nosyreva M., Samsonov M. Rules for trials of biosimilar medicines (biosimilars). *Farmakokinetika i Farmakodinamika*, 2014, no. 1, pp. 21-36. (In Russ.)
9. Kadyrov A.S., Kitaev M.I., Dudenko U.V., Sydykova S.S., Toktorgazieva K.A., Abdyrasulov I.A. Changes in the system of cytokines during chemotherapy of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Nauka, Novye Tekhnologii i Innovatsii Kyrgyzstana*, 2016, no. 2, pp. 36-38. (In Russ.)



10. Комиссарова О. Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 290 с.
11. Кононова Т. Е., Уразова О. И., Серебрякова В. А., Новицкий В. В., Васильева О. А., Наследникова И. О., Воронкова О. В., Хасанова Р. Р., Колосова А. Е. Влияние противотуберкулезных препаратов резервного ряда на продукцию противовоспалительных цитокинов у больных туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 64-71.
12. Новицкий В. В., Стрелис А. К., Серебрякова В. А., Уразова О. И., Воронкова О. В., Филинук О. В. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 1. – С. 27-31.
13. Новицкий В. В., Уразова О. И., Филинук О. В., Теплова Н. В., Есимова И. Е., Чурина Е. Г. Показатели апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью к *M. tuberculosis* // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 119-126.
14. Санталова Г. В., Бородулина Е. А., Кудлай Д. А., Бадаева Д. С., Бородулин Б. Е., Гасилина Е. С. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 50-55.
15. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.
16. Тарасова Л. Г., Стрельцова Е. Н., Кантемирова Б. И., Галимзянов Х. М., Касимова Н. Б. Цитокиновый профиль у больных туберкулезом легких // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 84-92.
17. Ташпулатова Ф. К., Босимов М. Ш., Бобониязов К. К. Биохимические и иммунологические показатели при неблагоприятном течении туберкулеза легких // *Juvenis Scientia*. – 2017. – № 1. – С. 16-18.
18. Уразова О. И., Новицкий В. В., Чурина Е. Г. Цитокиновый статус у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т. 5 (14), № 3-4. – С. 244-253.
19. Хасанова Р. Р., Уразова О. И., Воронкова О. В., Новицкий В. В., Хаитова З. К., Есимова И. Е., Чурина Е. Г., Кошкина А. А. Продукция IL-12B мононуклеарными лейкоцитами крови у больных туберкулезом легких в зависимости от спектра лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 2. – С. 115-118.
20. Чурина Е. Г., Уразова О. И., Новицкий В. В., Есимова Е. И. Вторичная иммунологическая недостаточность у больных туберкулезом легких. Иммунодиагностика и иммунотерапия. – Томск: Печатная мануфактура, 2013. – 84 с.
21. Чурина Е. Г., Уразова О. И., Новицкий В. В., Есимова И. Е., Кононова Т. Е., Филинук О. В., Колобовникова Ю. В., Дмитриева А. И. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 166-177.
22. Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Франчук И. М., Константинова А. В. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) // Медицинский вестник юга России. – 2016. – № 2. – С. 79-81.
23. Barth K., Remick D. G., Genco C. A. Disruption of immune regulation by microbial pathogens and resulting chronic inflammation // *J. Cell. Physiol.* – 2013. – Vol. 228, № 7. – P. 1413-1422.
24. Behar S. M., Carpenter S. M., Booty M. G. et al. Orchestration of pulmonary T cell immunity during *Mycobacterium tuberculosis* infection: immunity interrupted // *Semin. Immunol.* – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 559-577.
25. Flynn J., Chan J., Lin P. L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis // *Mucos. Immunol.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 271-278.
26. Fraga A. G., Barbosa A. M., Ferreira C. M., Fevereiro J., Pedrosa J., Torrado E. Immune-evasion strategies of mycobacteria and their implications for the protective immune response // *Curr. Iss. Molec. Biology*. – 2018. – Vol. 25. – P. 169-198.
27. Mattos A. M., de Almeida C. S., Franken K. L. et al. Increased IgG1, IFN-gamma, TNF-alpha and IL-6 responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens in patients with tuberculosis are lower after chemotherapy // *Int. Immunol.* – 2010. – Vol. 22, № 9. – P. 775-782.
28. Ndlovu H., Marakalala M. J. Granulomas and inflammation: host-directed therapies for tuberculosis // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 434.
10. Komissarova O.G. *Osobennosti techeniya protsesssa i effektivnost lecheniya u bolnykh lekarstvenno ustoychivym tuberkulezom legkikh pri razlichnoy intensivnosti sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta*. Diss. dokt. med. nauk. [Specific course and treatment efficacy in the patients with drug resistant pulmonary tuberculosis with various intensity of system inflammatory response. Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 290 p.
11. Kononova T.E., Urazova O.I., Serebryakova V.A., Novitskiy V.V., Vasilieva O.A., Naslednikova I.O., Voronkova O.V., Khasanova R.R., Kolosova A.E. Impact of second line anti-tuberculosis drugs on the production of anti-inflammatory cytokines in pulmonary tuberculosis patients. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2010, vol. 9, no. 5, pp. 64-71. (In Russ.)
12. Novitskiy V.V., Strelis A.K., Serebryakova V.A., Urazova O.I., Voronkova O.V., Filinyuk O.V. Immune status of drug resistant infiltrate pulmonary tuberculosis patients during anti-tuberculosis chemotherapy. *Immunologiya*, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 27-31. (In Russ.)
13. Novitskiy V.V., Urazova O.I., Filinyuk O.V., Teplova N.V., Esimova I.E., Churina E.G. Apoptosis and proliferative activity of lymphocytes in those suffering from multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2012, vol. 14, no. 1-2, pp. 119-126. (In Russ.)
14. Santalova G.V., Borodulina E.A., Kudlay D.A., Badaeva D.S., Borodulin B.E., Gasilina E.S. Rheumatic diseases and tuberculous infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 2, pp. 50-55. (In Russ.)
15. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups facing an advanced risk to develop tuberculosis in children population in order to undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
16. Tarasova L.G., Streltsova E.N., Kantemirova B.I., Galimzyanov Kh.M., Kasimova N.B. Cytokine profile in pulmonary tuberculosis patients. *Astrakhanskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, vol. 11, no. 2, pp. 84-92. (In Russ.)
17. Tashpulatova F.K., Bosimov M.Sh., Boboniyazov K.K. Biochemical and immunological rates in the unfavorable course of pulmonary tuberculosis. *Juvenis Scientia*, 2017, no. 1, pp. 16-18. (In Russ.)
18. Urazova O.I., Novitskiy V.V., Churina E.G. Cytokine status in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2011, vol. 5 (14), no. 3-4, pp. 244-253. (In Russ.)
19. Khasanova R.R., Urazova O.I., Voronkova O.V., Novitskiy V.V., Khaitova Z.K., Esimova I.E., Churina E.G., Koshkina A.A. Production of IL-12B by mononuclear leukocytes in pulmonary tuberculosis patients depending on *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance profile. *Immunologiya*, 2013, vol. 34, no. 2, pp. 115-118. (In Russ.)
20. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova E.I. Vtorichnaya immunologicheskaya nedostatochnost u bolnykh tuberkulezom legkikh. Immunodiagnostika i immunoterapiya. [Secondary immune insufficiency in pulmonary tuberculosis patients. Immune diagnostics and immunotherapy]. Tomsk, Pechatnaya Manufaktura Publ., 2013, 84 p.
21. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova I.E., Kononova T.E., Filinyuk O.V., Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I. Factors of immune response dysregulation (at its various stages) in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 166-177. (In Russ.)
22. Shovkun L.A., Campos E.D., Franchuk I.M., Konstantinova A.V. Differential diagnostic signs of infiltrate pulmonary tuberculosis depending on tissue inflammatory response (productive or exudative one). *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2016, no. 2, pp. 79-81. (In Russ.)
23. Barth K., Remick D.G., Genco C.A. Disruption of immune regulation by microbial pathogens and resulting chronic inflammation. *J. Cell. Physiol.*, 2013, vol. 228, no. 7, pp. 1413-1422.
24. Behar S.M., Carpenter S.M., Booty M.G. et al. Orchestration of pulmonary T cell immunity during *Mycobacterium tuberculosis* infection: immunity interrupted. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 559-577.
25. Flynn J., Chan J., Lin P.L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucos. Immunol.*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 271-278.
26. Fraga A.G., Barbosa A.M., Ferreira C.M., Fevereiro J., Pedrosa J., Torrado E. Immune-evasion strategies of mycobacteria and their implications for the protective immune response. *Curr. Iss. Molec. Biology*, 2018, vol. 25, pp. 169-198.
27. Mattos A.M., de Almeida C.S., Franken K.L. et al. Increased IgG1, IFN-gamma, TNF-alpha and IL-6 responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens in patients with tuberculosis are lower after chemotherapy. *Int. Immunol.*, 2010, vol. 22, no. 9, pp. 775-782.
28. Ndlovu H., Marakalala M.J. Granulomas and inflammation: host-directed therapies for tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2016, vol. 7, pp. 434.

29. Rajaram M. V., Ni B., Dodd C. E., Schlesinger L. S. Macrophage immunoregulatory pathways in tuberculosis // *Semin. Immunol.* – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 471-485.
30. Rao M., Valentini D., Poirer T. et al. B in TB: B cells as mediators of clinically relevant immune responses in tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61, S. 3. – P. S225–S234.
31. Richardson E. T., Shukla S., Sweet D. R. et al. Toll-like receptor 2-dependent extracellular signal-regulated kinase signaling in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages drives anti-inflammatory responses and inhibits Th1 polarization of responding T cells // *Infect. Immunity*. – 2015. – Vol. 83, № 6. – P. 2242-2254.
32. Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K. et al. Natural killer T cells in pulmonary disorders // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105, Suppl. 1. – P. S20- S25.
33. Sande O. J., Karim A. F., Li Q. et al. Mannose-capped Lipoarabinomannan from Mycobacterium tuberculosis induces CD4<sup>+</sup> T cell anergy via GRAIL // *J. Immunology*. – 2016. – Vol. 196, № 2. – P. 691-702.
34. Scriba T. J., Coussens A. K., Fletcher H. A. Human immunology of tuberculosis // *Microbiological Spectrum*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 213-237.
35. Shovkun L. A., Campos E. D., Harseeva G. C. The cytokine status among patients with infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the type of inflammatory reaction // *Japan-Russia International Workshop, Infectious Diseases (New Aspects of Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Prevention)*, 2013. – P. 106-107.
36. Simmons J. D., Stein C. M., Seshadri C. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection // *Nature Reviews Immunology*. – 2018. – Vol. 18, № 9. – P. 575-589.
37. Slightm S. R., Khader S. A. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 105-113.
29. Rajaram M.V., Ni B., Dodd C.E., Schlesinger L.S. Macrophage immunoregulatory pathways in tuberculosis. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 471-485.
30. Rao M., Valentini D., Poirer T. et al. B in TB: B cells as mediators of clinically relevant immune responses in tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 61, S. 3, pp. S225–S234.
31. Richardson E.T., Shukla S., Sweet D.R. et al. Toll-like receptor 2-dependent extracellular signal-regulated kinase signaling in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages drives anti-inflammatory responses and inhibits Th1 polarization of responding T cells. *Infect. Immunity*, 2015, vol. 83, no. 6, pp. 2242-2254.
32. Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K. et al. Natural killer T cells in pulmonary disorders. *Respir. Med.*, 2011, vol. 105, suppl. 1, pp. S20- S25.
33. Sande O.J., Karim A. F., Li Q. et al. Mannose-capped Lipoarabinomannan from Mycobacterium tuberculosis induces CD4<sup>+</sup> T cell anergy via GRAIL. *J. Immunology*, 2016, vol. 196, no. 2, pp. 691-702.
34. Scriba T.J., Coussens A.K., Fletcher H.A. Human immunology of tuberculosis. *Microbiological Spectrum*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. 213-237.
35. Shovkun L.A., Campos E.D., Harseeva G.C. The cytokine status among patients with infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the type of inflammatory reaction. *Japan-Russia International Workshop, Infectious Diseases (New Aspects of Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Prevention)*, 2013, pp. 106-107.
36. Simmons J.D., Stein C.M., Seshadri C. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection. *Nature Reviews Immunology*, 2018, vol. 18, no. 9, pp. 575-589.
37. Slightm S.R., Khader S.A. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 105-113.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»,  
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

**Шовкун Людмила Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой туберкулеза.

**Кампос Елена Диеговна**

кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры туберкулеза.

**Харсеева Галина Георгиевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой микробиологии № 2.

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,  
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории персонализированной медицины  
и молекулярной иммунологии № 71.  
115478, Москва, Каширское ш., д. 24.

**Николенко Николай Юрьевич**

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»,  
научный сотрудник научно-клинического отдела.  
107014, Москва,  
Стромынка, д. 10.

## FOR CORRESPONDENCE:

Rostov State Medical University,  
29, Nakhichevanskiy Lane,  
Rostov-on-Don, 344022.

**Lyudmila A. Shovkun**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Tuberculosis Department.

**Elena D. Kampos**

Candidate of Medical Sciences,  
Assistant of Tuberculosis Department.

**Galina G. Kharseeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Microbiology Department no. 2.

**Dmitry A. Kudlay**

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical  
Biological Agency,  
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory  
for Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71.  
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478

**Nikolay Yu. Nikolenko**

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis  
Control, Moscow Health Department,  
Researcher of Research Clinical Department.  
10, Stromynka St., Moscow, 107014