

ЗАЩИТНО-АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Павлов В.А., Медвинский И.Д., Чугаев Ю.П., Сабадаш Е.В.
Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург

ADAPTIVE PROTECTIVE MECHANISMS IN CASE OF TUBERCULOSIS INFECTION

Pavlov V.A., Medvinsky I.D., Chugaev U.P., Sabadash E.V.
Ural Research Institute for Phthiziopulmonology, Yekaterinburg

Резюме

В обзоре представлены современные данные о естественной и приобретенной резистентности при туберкулезной инфекции. Многочисленные сведения о параметрах воспалительной реакции, клеточных и гуморальных факторах иммунитета, маркерах активности иммунокомпетентных клеток отражают актуальность изучения системного воспаления и его составляющих как варианта защитно-адаптивных реакций при туберкулезе.

Ключевые слова: туберкулез, резистентность, воспаление.

Summary

Actual data on natural and acquired resistance in case of tuberculosis infection described in the review. Multiple data about parameters of inflammatory reaction, cell and humoral immunity, immune cell activity markers stress actuality of investigation of systematic inflammation and its components as a variant of an adaptive protective mechanism in case of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, resistance, inflammation

Актуальность

В настоящее время эпидемическая ситуация по туберкулезу характеризуется как неблагоприятная. Неуклонно растет количество полирезистентных форм микобактерий, что существенно снижает эффективность лечения. Важную роль играет комплексный подход к лечению, учитывающий медицинские, социальные и экономические факторы. Вместе с тем, в современных условиях успех химиотерапии напрямую зависит не только от воздействия на микобактерии антибактериальными препаратами, но и от особенностей макроорганизма. В зависимости от различных факторов (возраст, питание, образ жизни, фазы биоритмов, хронические заболевания, перепады температур, давления и т.д.) организм может находиться на различных уровнях стресс-устойчивости [38]. При воздействии факторов, превышающих адаптивные возможности организма, формируются условия для развития патологического процесса. Известно, что количество инфицированных микобактериями лиц значительно превышает количество больных туберкулезом, вероятно эти лица обладают резистентностью к микобактериям, не позволяющей развиться клинической форме заболевания. Понимание механизмов формирования резистентности, методов воздействия на них в условиях современной эпидемической ситуации по туберкулезу трудно переоценить.

1. ВИДОВАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Резистентность организма относится к числу важнейших интегральных функциональных характеристик организма и является показателем его устойчивости к различным воздействиям. Она базируется на механизмах, которые сформировались в процессе эволюции, закреплены естественным отбором и обуславливают адаптивную норму реакции того или иного индивида или вида в целом [3,50,54]. Основополагающую роль в формировании этих представлений отводят сравнительно-патологическим исследованиям И.И.Мечникова, который в своих работах связывал резистентность не только с иммунобиологическими явлениями, но и с устойчивостью, обеспеченной другими приспособительными механизмами[9].

Переход от физиологической нормы к болезни происходит через несколько стадий, на которых организм приспосабливается к новым для него условиям путем изменения уровня функционирования отдельных систем и соответствующего напряжения регуляторных механизмов. Выделяют следующие состояния: пограничное между нормой и напряжением, напряжение, перенапряжение и астенизацию (истощение) со стадиями неспецифических и специфических изменений [7,8,15,54].

Общеизвестно, что подавляющее большинство людей, инфицированных МБТ, клиническая форма заболевания не развивается, что свидетельствует о возможности адекватного контроля организма и иммунной системы, в частности, за распространением инфекции.

У человека и животных существует относительная врожденная резистентность к туберкулезу, на наличие которой указывает ряд факторов, таких как, например, доброкачественное течение первичной инфекции у большинства детей и подростков. Большое число людей инфицируется микобактериями, однако заболевают прогрессирующим туберкулезом немногие. Исход инфекции может зависеть как от вирулентности, массивности и частоты инфицирования, так и от степени индивидуальной относительной естественной резистентности [15].

Воснове естественной резистентности находятся не иммунологические феномены самого различного происхождения, уровень развития которых и определяет степень устойчивости данного конкретного вида. В этом принципиальное отличие естественной резистентности от приобретенной. Поэтому изучение механизмов естественной резистентности касается самых разнообразных биохимических, физико-химических и других процессов, происходящих в организме. К таким факторам, определяющим резистентность не только к туберкулезу, относятся неповрежденные поверхности - кожа и слизистые, мукоцилиарный клиренс и т.д.

Размножение МБТ в организме различных животных задерживается из-за физико-химических особенностей тканей, которые являются неблагоприятными для размножения МБТ этого типа. Например, жирные кислоты алифатического ряда, образующиеся в процессе тканевого обмена, обладают бактериостатическим действием, однако для задержки размножения МБТ человеческого типа их достаточно, а для бычьего концентрации должны быть значительно выше [34]. Свободные жирные кислоты, особенно ненасыщенные, такие как олеиновая и линолевая, обладают сильной микобактерицидной активностью, а также подавляют ферментативную активность микобактерий [31].

В селезенке крыс обнаружена липопротеиновая субстанция, обладающая туберкулостатическим эффектом, степень активности этой фракции во многом определяет резистентность крыс к туберкулезу.

Большое значение имеют антимикробные гуморальные факторы, иные нежели иммуноглобулины и комплемент, например, лизоцим, плазмин, β -лизин сыворотки крови, интерферон [15].

Сыворотка крови естественно резистентных к туберкулезу животных подавляет размножение вирулентных микобактерий. Одной из причин торможения роста является активация фактором сыворотки бактериальной АТФ-азы, которая вызывает повышенный распад АТФ микобактерий.

Количественное содержание пропердина в сыворотке крови определяет степень резистентности животных разных видов к ряду инфекций. Так, у крыс отмечено наибольшее количество пропердина в плазме, а у морских свинок – минимальное [35-37].

Важную роль среди механизмов естественной резистентности играет ретикулоэндотелиальная система, в частности макрофаги. Существует точка зрения, что генетически обусловленная невосприимчивость некоторых видов животных к различным заболеваниям обусловлена фагоцитарной реакцией макрофагов. Однако вопрос о роли фагоцитарной реакции макрофагов в естественной резистентности к туберкулезу у различных видов животных до настоящего времени еще недостаточно изучен [26-28].

В экспериментальных работах у морских свинок, зараженных МБТ, показано, что при использовании серосодержащих аминокислот одновременно с увеличением показателей НСТ-теста наблюдалось преобладание пролиферативных тканевых реакций [44].

Еще в 1940 году была показана разница в ответе клеточных элементов органов крысы и морских свинок на присутствие в культурах микобактерий туберкулеза. В культурах органов крыс отмечалось увеличение количества макрофагов и их фагоцитарной активности. В то же время Пушкарь Н.В. в 1972 г. отмечала, что перитонеальные макрофаги крыс отличались от аналогичных клеток морских свинок существенно более низкой активностью [22,42].

Известно, что крысы обладают естественной резистентностью к туберкулезу. Еще Р.Кох в 1884 году впервые отметил особенности течения туберкулезной инфекции у крыс, проявляющиеся в высокой устойчивости на введение больших доз микобактерий. В литературе существуют различные точки зрения о степени этой устойчивости. Есть мнение о том, что иммунитет у этих животных носит относительный характер и зависит от типа возбудителя туберкулеза, дозы и вирулентности вводимой культуры, метода заражения и степени сопротивляемости (Gray, 1961). Р.Кох отмечал, что только внутривенное введение крысам больших доз микобактерий может вызвать заболевание, приводящее животное к смерти. При введении же небольших доз вирулентных микобактерий у крыс клинически не определяются признаки заболевания; тем не менее, установлено, что во всех органах крысы после заражения происходит размножение микобактерий с последующим частичным их разрушением. Однако через 3-4 месяца после заражения в органах животных, особенно в легких, обнаруживается большое количество неповрежденных микобактерий, находящихся внутри мононуклеаров. В легких крыс не наблюдается образования типичных бугорков (Wessels, 1941 год), отсутствуют так же некроз клеток и казеификация.

И.Г.Гольденберг (1939), изучая естественную резистентность к туберкулезу крыс, показал, что микобактерии туберкулеза длительное время циркулируют и размножаются в организме крыс, инфицированных туберкулезом, не вызывая специфических повреждений тканей.

Р.О.Драбкина (1940) отметила, что в основе резистентности к туберкулезу у крыс лежит своеобразный симбиоз тканей с микобактериями без явлений казеификации, некроза и тканевых нарушений.

В.И.Пузик (1966, 1968), В.П.Новоселов (1968) при заражении крыс массивными дозами вирулентных микобактерий установили, что у них не развивается выраженное заболевание, а наблюдаются изменения, напоминающие по своему характеру вакцинный процесс у чувствительных к туберкулезу животных [42].

М.И.Китаев (1962, 1968) получил экспериментальную модель туберкулеза у крыс в результате интратрахеального введения животным микобактерий туберкулеза. Только при таком пути заражения у этих животных развивалась специфическая казеозная пневмония и характерный туберкулезный процесс в легких, который имел тенденцию к гематогенной генерализации. По мнению М.И.Китаева, высокая устойчивость крыс к туберкулезу носит относительный характер и зависит не только от типа, дозы и вирулентности возбудителя, но еще и от способа заражения животных.

Ряд авторов считает, что крысы, отличаясь высокой естественной резистентностью к туберкулезной инфекции, все же не обладают абсолютным иммунитетом. В определенных условиях при воздействии на организм некоторых дополнительных факторов устойчивость животных к туберкулезу может снижаться [22].

Так, например, резистентность крыс снижается при введении им глицерина, облучении рентгеновскими лучами, парентеральных инъекциях гетерогенного белка, кортизона, при воздействии на железы внутренней секреции путем повреждения базальных мембран капилляров антисывороткой [15].

Таким образом, несмотря на установленный факт повышенной устойчивости к туберкулезу у ряда видов животных, нельзя еще определенно сказать, связано ли это исключительно с генетически обусловленной невосприимчивостью. Ответ на данный вопрос можно было получить, определив, развивается ли у резистентных животных синтез специфических антител или повышенная чувствительность замедленного типа, которые могут способствовать усилению эффективности фагоцитоза и быстрой элиминации микобактерий из организма.

Н.С. Колодяжная установила, что при заражении крыс линии WAG массивной дозой вирулентной культуры микобактерий бычьего типа, несмотря на отсутствие клинических и морфологических проявлений заболевания, уже в ранние сроки после заражения во всех органах обнаруживались специфические антигены микобактерий. Это определенно говорит о том, что в организме животных произошла диссеминация возбудителя. При изучении морфологических реакций приобретенного иммунитета *in vivo* и *in vitro* было установлено, что у крыс как реакции повышенной чувствительности замедленного типа, такие как туберкулиновые пробы, бласт-трансформация лимфоцитов, торможение миграции макрофагов, так и синтез циркулирующих антител, например, гемагглютининов во все сроки исследования, после заражения животных были слабо выражены или отсутствовали. Было установлено, что у крыс:

- 1) микобактерии персистируют в организме в течение длительного времени;
- 2) наблюдается (в течение определенного срока) симбиоз макрофагов и микобактерий;
- 3) реакции приобретенного противотуберкулезного иммунитета выражены слабо;
- 4) туберкулезный процесс протекает благоприятно, и только дополнительные воздействия могут привести к развитию прогрессирующего процесса, иногда оканчивающегося гибелью животного.

Таким образом, не реакции приобретенного иммунитета, а скорее естественная резистентность обуславливают устойчивость крыс к туберкулезу [15].

Механизмы такой устойчивости в настоящее время требуют изучения, но в ряде экспериментальных работ показано, что высокая устойчивость крыс к МБТ связана с большой концентрацией в их тканях таких аминокислот и их производных как таурин, аргинин, глутатион, полиамины [6, 12, 24, 33, 35-37]. Морские свинки имеют гораздо меньшее количество этих аминокислот в тканях и высокую чувствительность к заражению МБТ с быстрой генерализацией туберкулезного процесса. В тоже время, морские свинки имеют большее содержание аминокислот – предшественников глутатиона, особенно в печени, что позволяет им обеспечивать высокую степень защиты от мутагенных и канцерогенных факторов. Эти сдвиги имеют очевидный компенсаторный характер, т.е. таким путем организм мобилизует серосодержащие метаболиты, превращает их в таурин, ответственный за стимуляцию лейкоцитарного роста кроветворения [44], клеточного звена иммунитета, антиоксидантной и детоксикационной систем. Повышение концентрации аргинина может быть связано с его интенсивным использованием в генерации оксида азота в фагоцитирующих клетках при активных формах туберкулеза как важнейшего защитного механизма по отношению к МБТ [19,39,40,46-48]. Однако все эти механизмы компенсации оказываются недостаточными и, судя по имеющимся неспецифическим механизмам повреждения, стабилизировать ситуацию организму не удастся. В крови примерно в 3 раза снижено содержание глутатиона восстановленного, а окисленного - во столько же раз увеличено ($p < 0,01$).

2. КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Ведущая роль в механизмах иммунной защиты принадлежит клеточным реакциям, опосредуемых макрофагами и Т-лимфоцитами. Первичное инфицирование приводит к стимуляции микробоцидной активности макрофагов, направленной на непосредственное уничтожение микроорганизма [13].

2.1 ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Поглотившая микроб клетка реализует свой бактерицидный потенциал, в первую очередь, посредством кислородного взрыва, в результате которого появляются активированные формы кислорода (АФК), иницирующие в мембранных структурах возбудителя процесс перекисидации липидов (ПОЛ) с последующим разрушением мембран [26,27,55].

Избыток АФК способен обусловить повреждение не только микроорганизма, но и самого фагоцита, поэтому фагоцитирующие клетки обладают собственной ферментной системой антиоксидантной защиты (АОЗ) [1,2,19].

Первым продуктом кислородного взрыва является высокотоксичный супероксид-анион, который под влиянием супероксиддисмутазы (СОД) трансформируется в менее агрессивную перекись водорода. В присутствии ионов железа и хлора, под действием пероксидаз из перекиси генерируются наиболее токсичные АФК – гидроксирадикал и гипохлорный анион. Поэтому активность каталазы, разлагающей перекись на воду и молекулярный кислород, представляется ключевым фактором в системе внутриклеточной АОЗ. Соотношение между способностью клетки развивать кислородный взрыв при встрече с инфекционным возбудителем и характером ответа со стороны АОЗ на гиперпродукцию АФК определяет как бактерицидный эффект, так и степень повреждения самого фагоцита в ходе конфликта [19,26,27,46-48].

В работах Каминской Г.О. и соавт. показано, что у животных с разной видовой резистентностью к МБТ в течение 1,5 месяцев после аналогичного заражения, наряду с принципиально разным течением тканевых реакций, выявлялись отчетливые различия и в метаболических реакциях фагоцитирующих клеток. У морских свинок на ранних этапах инфекции в легочных фагоцитах возникал окислительный стресс с быстрой декомпенсацией клеток, приводившей к их полной ареактивности, а в циркулирующих лейкоцитах значительно снижались их функциональные

резервы. При этом во всех клетках интенсифицировались процессы ПОЛ с вторичным значительным нарастанием активности СОД и каталазы, способных выступить биологическими синергистами МБТ [26,27,29,30,31]. На фоне функциональной декомпенсации легочных и циркулирующих фагоцитов синтез ФАТ в них был стабильно повышен. Быстрой функциональной декомпенсации способствует и инертный уровень фактора активации тромбоцитов (ФАТ) [19].

Моноциты наращивают свой бактерицидный потенциал за счет возрастающей мощности кислородного взрыва при встрече клеток с МБТ. Нейтрофилы находятся в состоянии перманентного перераздражения, что приводит к частичному истощению их бактерицидного потенциала.

Изменения в системе ПОЛ-АОЗ и концентрации ФАТ в разных типах клеток носят универсальный характер. Компенсаторной реакцией при нарастании свободно радикальных процессов, сопутствующих как перманентному базальному перераздражению, так и эпизодически возникающим кислородным взрывам, становится рост активности ферментов АОЗ, который, однако, отстает от степени образования АФК, в результате чего происходит интенсификация ПОЛ. Всему этому комплексу явлений сопутствует повышение внутриклеточной концентрации ФАТ.

При остро прогрессирующем течении туберкулеза легких в обоих типах клеток резко декомпенсируется система АОЗ, а в мононуклеарах при этом подавляется и синтез ФАТ. Исходные изменения метаболизма мононуклеаров взаимосвязаны с последующей динамикой процесса и могут быть использованы при прогнозировании эффективности ХТ.

На фоне эффективного лечения бактерицидный потенциал моноцитов еще более нарастает, функциональные резервы ПЯН восстанавливаются. Баланс ПОЛ-АОЗ в обоих типах клеток нормализуется и обеспечивается изолированным повышением активности каталазы. Уровень ФАТ в обоих типах клеток нормализуется, сохраняется в мононуклеарах тенденция к его увеличению. При прогрессировании процесса на фоне лечения в обоих типах клеток нарастает дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ с дальнейшим накоплением МДА и резким угнетением ФАТ.

У резистентных к туберкулезу животных ни в одном из видов фагоцитов не возникало повышения базального окислительного метаболизма и не развивалась их метаболическая декомпенсация. После заражения – через 1,5 месяца во всех видах фагоцитов формировалось состояние повышенной резистентности по отношению к МБТ, характеризующиеся резким увеличением кислородного взрыва при неспецифической стимуляции. На всех этапах инфекционного процесса в фагоцитах резистентных животных уровень ПОЛ не превышал контрольных значений. Система АОЗ реализует свои эффекты через последовательную стимуляцию синтеза ключевых ферментов, никогда не повышая их одновременно.

В период формирования резистентности адекватность функционирования АОЗ осуществляется за счет многократного нарастания активности каталазы при нормальных или сниженных значениях СОД. Этапу инвазии возбудителя в резистентный организм в фагоцитах сопутствует всплеск интенсивности внутриклеточного синтеза ФАТ, сменяющегося ко времени формирования резистентности падением его внутриклеточного уровня ниже контрольных значений [17-19].

Известно, что противотуберкулезный иммунитет в значительной степени зависит от фиксации и разрушения микобактерий в макрофаге [15,26,27,30,43,45], а их регуляторное действие определяется секрецией медиаторных субстанций, важное место среди которых занимают простагландины E₂, F_{2α}, интерлейкин -1, и др. При этом, в частности, у больных инфильтративным туберкулезом легких уровень продукции монокинов зависит от активности ферментов, структурно связанных с митохондриями, лизосомами и цитозолем клеток МФС.

2.2 СОЕДИНЕНИЯ АЗОТА

Активные формы азота более эффективно угнетают жизнеспособность микобактерий, чем активные формы кислорода. Оксид азота – восстановленная форма монооксида азота – является свободным радикалом, имеющим неспаренный электрон на внешней орбитали. Синтезируется из L аргинина с образованием двух новых соединений – NO и цитрулина. Как правило, оксид азота нестабилен в физиологических средах, однако он может взаимодействовать с глутатионом с образованием нитрозоглутатиона, который значительно более устойчив, может транспортироваться из клетки в клетку и выступать в качестве донора радикалов оксида азота.

Основные реакции оксида азота – это реакции с кислородом, кислородными радикалами (супероксиданионом) и соединениями металлов с переменной валентностью. Конечными

стабильными продуктами реакции оксида азота с кислородом являются нитриты и нитраты. Реакция оксида азота с супероксиданионом приводит к образованию нового чрезвычайно активного радикала - пероксинитрита.

Работ, посвященных исследованию роли оксида азота при туберкулезной инфекции немного. Уровень его метаболитов в крови больных туберкулезом снижается параллельно тяжести процесса. При инфильтративных процессах концентрация метаболитов оксида азота в нейтрофилах повышена по сравнению с очаговыми. При фиброзно-кавернозном туберкулезе наблюдается угнетение генерации оксида азота в нейтрофилах. При остро прогрессирующем течении туберкулеза легких базальный уровень оксида азота в мононуклеарах резко повышается, при этом происходит частичное истощение функциональных резервов клеток. Ответ их на раздражение адекватно не возрастал и коэффициент стимуляции снижался. Комплексная оценка роли оксида азота при туберкулезе показана в работах Л.В. Сахно. Повреждающее действие связывают с воздействием на ДНК микобактерий. Допускается участие оксида азота в формировании антигенспецифического иммунного ответа организма. Устойчивость животных к МБТ зависит от уровня экспрессии I NOS в макрофагах. Стимуляция лимфоидных клеток бактериальным агентом приводит к усилению продукции в них оксида азота, что сопровождается усилением апоптоза и развитием функциональной анергии лимфоцитов.

Внутриклеточный рост микобактерий в культурах альвеолярных макрофагов с низкой продукцией оксида азота достоверно выше по сравнению с клетками, продуцирующими средние и высокие концентрации нитрита [4,16,23,41,58,61].

К важным аспектам противотуберкулезной защиты организма, по всей вероятности связанным с продукцией реактогенных соединений азота, следует отнести белок, получивший название Nrap (natural resistance associated macrophage protein-ассоциированный с естественной резистентностью белок макрофагов). Этот белок участвует в процессах активации макрофагов, является ключевым звеном в механизме транспорта нитритов из внутриклеточных компартментов, например, цитозоля в более кислую среду фаголизосомы, где он способен вступать в химическую реакцию с образованием метаболитов оксида азота. Следовательно, дефекты продукции или функции Nrap могут приводить к нарушению образования оксида азота и повышению чувствительности к внутриклеточным патогенам, таким как микобактерии. Экспериментальные данные, полученные на моделях мышей, зараженных внутриклеточными патогенами, подтверждают данную гипотезу. Показана исключительная чувствительность к ряду микроорганизмов линии мышей с дефектом локализованного на 1-й хромосоме гена Nrap. Однако влияние Nrap на течение туберкулезной инфекции не очевидно. E. Medina и R. North показали, что в то время как Nrap действительно контролирует резистентность мышей к заражению *M.bovis*, резистентность к заражению *M.tuberculosis*, вероятно, не связана с мутациями данного локуса. Мыши с мутантным (чувствительным к заражению *M.bovis*) фенотипом не отличались по чувствительности к заражению *M.tuberculosis* от мышей с резистентным (дикого типа) фенотипом. Показано также отсутствие мутации соответствующего гена в макрофагах больных туберкулезом и здоровых доноров.

Потенциально на счет осуществляемой Nrap регуляции можно, по крайней мере частично, отнести повышенную чувствительность к туберкулезной инфекции некоторых человеческих популяций, таких как эскимосы или афроамериканцы [11,59,60].

Человеческий гомолог мышинного гена Nrap клонирован, и показано, что он экспрессируется в макрофагах, что служит дополнительным свидетельством в пользу значимости данного гена для защиты от туберкулезной инфекции [66,67]. Более того, вполне вероятно, что играющие важную роль в процессе активации макрофагов регуляторные элементы, такие как, например, IFN- γ , осуществляют свое влияние через Nrap, поскольку известно, что ген Nrap содержит элементы интерферонового каскада, а именно, стимулируемые IFN- γ элементы, а также IFN- γ активирующие последовательности. Однако прямых данных об участии Nrap в защите человека от туберкулезной инфекции в настоящее время в доступной нам литературе мы не встретили.

Newport и соавт. изучали группу детей с повышенной чувствительностью к туберкулезу и не обнаружили ассоциации мутаций гомологов Nrap 1 и чувствительности. Несмотря на некоторую неопределенность роли белков, подобных Nrap, в защите человека от патогенных микобактерий, вполне вероятно, что дальнейшие исследования позволят обнаружить другие факторы,

участвующие в процессах естественной устойчивости к инфекции. И.Крамник и соавт. [64] на расстоянии 10-19 сантиморганид от Nramp 1 локализовали новый локус, получивший название sst1 (от англ. Susceptibility to tuberculosis – чувствительность к туберкулезу), аллели которого определяют чувствительность мышей к заражению вирулентными *M.tuberculosis*, штамм Erdman. Особенность данного локуса заключается в том, что его аллели регулируют преимущественное размножение микобактерий в легких, а не в других органах инфицированных мышей. Для гранулем sst1 – чувствительных мышей типичен массивный некроз и неконтролируемое внеклеточное размножение вирулентных микобактерий, а у sst1- резистентных – наблюдаются интерстициальные гранулемы и умеренная репликация бактерий.

Несмотря на значительную роль резистентного аллеля sst1 в контроле инфекции, одного его недостаточно для полной защиты от вирулентной *M.tuberculosis*, что позволяет предположить наличие других генов, вне локуса sst1, осуществляющих контроль за туберкулезной инфекцией, так удалось обнаружить тесно сцепленный с восприимчивостью к туберкулезу локус в хромосоме 9 [67]. Наряду с данными о гене Nramp, это наблюдение позволяет предположить, что контролируемые основные аспекты чувствительности и резистентности к внутриклеточным паразитам макрофагов локусы расположены в гомологичных участках генома мыши и, тем самым, с учетом межвидовой хромосомной гомологии, повышаются шансы на обнаружение локусов, контролируемых восприимчивость к туберкулезу человека.

2.3 ФЕРМЕНТЫ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО КАСКАДА

Нарушение естественной резистентности организма, в том числе при остро прогрессирующих туберкулезных процессах, характеризуется выраженной депрессией активности ферментов энергетического обмена, агрегации и лабильности мембран лизосом с выходом их содержимого в цитозоль, повреждением внутриклеточных структур и падением их жизнеспособности и функциональной активности. В порядке приоритетности признаки патологии макрофагов выстраиваются следующим образом: депрессия энергетических ферментов, дестабилизация клеточных мембран, в том числе мембран лизосом, признаки дистрофии, липоидная инфильтрация.

В моноцитах происходит выраженная депрессия активности энергетических ферментов, структурных центров, связанных с митохондриями, таких как СДГ, НАДН₂, и α – ГФДГ и цитозолем – Г-6 ФДГ.

Обращает внимание очень низкая активность НАДН и НАДН₂ моноцитов, поскольку именно высокий уровень активности данных ферментов обуславливает образование активных форм кислорода, являющегося одним из основных факторов для завершения фагоцитоза. Нарушение обменных процессов моноцитов сочетается с резким увеличением уровня содержания простагландинов, особенно E₂. Появление большого числа ПГЕ₂ и ПГ F_{2α} в супернатантах культур моноцитов может свидетельствовать о нарушении целостности мембранам их клеток, т.к. в них содержится много арахидоновой кислоты. Одновременно происходит активация синтеза про воспалительных цитокинов, рекрутирование дополнительного количества лейкоцитов. Подавление роста и элиминация МБТ определяется эффективностью межклеточного взаимодействия макрофагов и Т-лимфоцитов, что приводит к активации как цитотоксической функции макрофагов, так и самих лимфоцитов.

Одним из ключевых факторов, стимулирующих цитотоксическую активность макрофагов, является ИНФ γ, продуцируемый Т лимфоцитами 1-го типа, активация этой субпопуляции лимфоцитов рассматривается в качестве необходимой составляющей эффективного контроля за туберкулезной инфекцией.

МБТ стимулирует продукцию мононуклеарами ИЛ 1β, фактора некроза опухоли (ФНО α) [20, 21, 32, 52, 63]. Данные цитокины могут участвовать в образовании гранул, казеозного некроза, индукции воспаления.

Продукция цитокинов у больных туберкулезом тесно связана и с формой заболевания и особенностями течения процесса. Обострение туберкулезного процесса сопровождается усилением индуцированной продукции ИЛ 1β и ФНО α, повышением спонтанной выработки сывороточного уровня ФНО α и одновременным снижением индуцированного синтеза ИЛ -2. Благоприятное течение туберкулезного процесса и эффективная терапия характеризуются снижением уровня ИЛ 1β и ФНО α и нарастанием количества ИЛ -2 [21].

2.4 АПОПТОЗ

Открытие апоптоза позволило начать изучение новых аспектов взаимодействия паразит-хозяин. Сразу после открытия феномена его удалось зарегистрировать в клетках при лепре, саркоидозе и туберкулезе. МБТ вызывает гибель некоторых популяций Т-клеток и предотвращает гибель макрофагов с нарушенными бактерицидными и антипрезентирующими функциями, вероятно, служащих местом для длительного персистирования микобактерий.

Ответом макрофагов на микобактерии туберкулеза является запуск механизмов апоптоза, важнейшего компонента эффективной антимикобактериальной защиты. Вирулентные микобактерии уходят от этой защиты, индуцируя некроз, приводящий к их неконтролируемому размножению в некротизированной ткани. У зараженных макрофагов целостность митохондриальной мембраны, низкая активность каспаз и пониженный выброс митохондриального цитохрома С сопряжены с апоптозом и эффективной антибактериальной защитой. Напротив, повреждение митохондриальной мембраны и активация каспаз происходят при некрозе и способствуют размножению микобактерий.

Отмечают разное значение апоптотической гибели двух важнейших при туберкулезной инфекции популяций Т-клеток лимфоцитов и макрофагов.

Так, апоптоз зараженных нейтрофилов может представлять собой важный защитный механизм, приводящий к избирательному удалению зараженных клеток из очага воспаления и усиливающий функциональную активность тканевых макрофагов.

Парадоксимально ответом на микобактерии туберкулеза заключается в одновременной активации и анергии иммунокомпетентных клеток. Изучение апоптоза как одного из механизмов супрессии Т-клеточного ответа при туберкулезе наглядно показывает в какой мере гибель разных популяций клеток служит защитным или патологическим механизмом в организме хозяина.

Апоптоз макрофагов является важнейшим защитным механизмом при микобактериальной инфекции, уменьшая жизнеспособность бактерий, изолируя их и предотвращая их распространение. В свою очередь, вирулентные микобактерии обладают способностью подавлять апоптоз макрофагов. Апоптоз Т- лимфоцитов, вызванный постоянной стимуляцией микобактериальными антигенами, является неблагоприятным фактором при туберкулезной инфекции. Потеря равновесия между пролиферацией Т-клеток и индуцированной активацией клеточной гибели приводит к элиминации потенциально защищающих клонов, завершающейся персистированием инфекции и развитием вторичных иммунодефицитных состояний [62].

Развитие апоптоза при остром воспалении сопровождается ростом содержания в клетках проапоптотического протеина Вах и отсутствием экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2. Реализация летальной программы нейтрофилов при остром воспалении в пробирке в большей мере связана с выходом в цитозоль ионов Са и ростом уровня цАМФ чем в случае нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза этих клеток при остром воспалении когда более существенным становится вклад NO/цГМФ – опосредованных механизмов. Следовательно, для эффективного функционирования и оптимизации срока жизни в условиях острого воспаления, нейтрофилы нуждаются в поддержании редокс- статуса, зависящего от соотношения и выраженности продукции активных форм кислорода и азота, индуцирующих разнонаправленные каскады регуляторных сигналов в отношении клеточных мишеней , опосредующих развитие или блокирование апоптоза. Дезрегуляция апоптоза нейтрофилов, вовлеченных в процесс острого воспаления в различных тканях, может приводить к пролонгации и хронизации воспалительного процесса [5, 23,41,49].

3. ПЛАЗМЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Развитие туберкулеза, особенности его течения и исходов в условиях современного лечения тесно связаны с неспецифической резистентностью организма, т.е. с его реакцией на воздействие агрессивных факторов. Эта реакция – многокомпонентная, функционирующая в режиме обратной связи, включающая комплекс гуморальных и клеточных систем.

Пока процессы саморегуляции функционируют, комплексная реакция организма в принципе сохраняет защитный характер. Однако, при значительной силе или большой продолжительности воздействия вслед за перевозбуждением отдельных систем наступает истощение контролирующих их механизмов и возникает метаболический дисбаланс, приобретающий собственное

патогенетическое значение в прогрессировании воспаления и развитии его осложнений.

При инфекционной патологии первостепенный интерес представляют плазменные реактанты острой фазы - растворимые белки крови, выполняющие индивидуальные защитные функции в условиях инфекционного воспаления. Спектр этих белков достаточно широк, но по информативности наиболее часто исследуется следующий комплекс: С-реактивный белок, гаптоглобин, α_1 - антитрипсин, фибриноген и фибронектин. Все эти плазменные белки синтезируются преимущественно в печени. Индукторами СРБ служат продуцируемые макрофагами интерлейкины 1,6 и ФНО. Обнаружение в циркуляции СРБ - раннее свидетельство вовлечения иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток в патологический процесс и количественная его характеристика. Гаптоглобин является полифункциональным белком, тропен к ионам железа и помимо основной функции - связывания железа гемоглобина, попадающего в плазму при спонтанном гемолизе, обладает свойствами естественного бактерицидного фактора, естественного антиоксиданта и эндогенного ингибитора простагландинсинтетазы. Столь же однозначны при туберкулезе изменения α_1 - антитрипсина, который является основным сывороточным ингибитором сериновых протеиназ (прежде всего нейтрофильной эластазы). Ускоренный его синтезируется активацией локальных протеолитических процессов, а степень повышения отражает характер течения заболевания. В целом, нарастание в крови концентрации СРБ, гаптоглобина и антитрипсина относятся к защитным реакциям организма и одновременно маркирует тяжесть и характер процесса [26,55] .

Изменения плазменной концентрации фибриногена подвержены иным закономерностям. При наличии очага локального воспаления фибриноген переходит из крови в ткани и служит там материалом для построения отграничительного вала вокруг очага. При инволютивном течении туберкулеза потребление фибриногена опережает его гиперпродукцию, поскольку он расходуется еще в процессах латентно протекающего внутрисосудистого свертывания крови.

При прогрессировании процесса происходит интенсивная стимуляция его синтеза, уровень его в крови растет и выходит за пределы верхнего диапазона, учитывая тромбогенные факторы, создаются дополнительные предпосылки для развития внутрисосудистого свертывания крови.

Очень важные функции в системе плазменных белков выполняет фибронектин. Его большая молекула несет на своей поверхности множество локусов для связывания разнообразных лигандов, которые принципиально являются объектами фагоцитоза. Процесс опсонизации с фибронектином является необходимым предварительным этапом в процессе фагоцитоза.

Высвобождение ФН в кровь увеличивается уже на ранних этапах спокойного течения туберкулеза. Одновременно с этим нарастает и интенсивность его инактивации. При ОТТЛ резко нарастает количество лигандов являющихся объектом фагоцитоза. Образующиеся при этом комплексы активно элиминируются из кровотока. Одновременно происходит связывание циркулирующего ФН поврежденными тканями. В результате такого интенсивного потребления общий пул циркулирующего ФН уменьшается, тогда как интенсивность его комплексообразования абсолютно и относительно нарастает и соответственно уровень ФН существенно снижается. Последствием этой цепи становится ухудшение условий для реализации процессов фагоцитоза.

Так, содержание и свойства плазменных белков при разных вариантах течения туберкулеза легких претерпевают изменения. При инволютивном течении заболевания все изменения носят защитный характер, увеличивая бактерицидный, антипротеолитический, противовоспалительный потенциал организма и препятствуя интенсификации ВСК. При ОТТЛ некоторые белковые системы (СРБ, Нр, α_1 АТ) и значительная степень их роста сама служит маркером остро прогрессирующего течения процесса. Гиперпродукция других белков, изначально защитная, становится патогенетическим фактором, интенсифицируя ВСК, осложняящее течение заболевания. Далее в системе ФН при ОТТЛ происходит декомпенсация, имеющая своим следствием недостаточность фагоцитоза [18].

4. СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ - ВАРИАНТ ЗАЩИТНО- АДАПТИВНОГО МЕХАНИЗМА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ ПРОЦЕССЕ

Многочисленные исследования, посвященные изучению реакции макроорганизма при туберкулезной инфекции, демонстрируют интерес к данной проблеме. Эффективность лечения больного туберкулеза в условиях современной эпидемической ситуации напрямую зависит от понимания этих реакций у конкретного больного и при различных клинических формах. На основе этих знаний адекватная

терапия сопровождения возможна только при условии системного подхода, который можно осуществить с позиции системного воспаления.

Воспаление относится к филогенетически старейшим типам реакции на различные повреждения. При развитии воспалительной реакции происходит взаимодействие различных систем, обуславливающих адекватную защитную реакцию, соответствующую степени по Проблема системной воспалительной реакции (СВР) представляет интерес для специалистов различных областей медицины, поскольку оценка критериев этой реакции позволяет усовершенствовать определение тяжести состояния больных, повысить эффективность существующих, внедрить новые патогенетически обоснованные методы лечения.

В исследованиях последних лет подробно изучены стадии и ключевые этапы СВР, последовательность и выраженность синтеза различных медиаторов [10,25,56,57,58]

В норме в организме поддерживается баланс про и противовоспалительных медиаторов.

В первой стадии СВР происходит локальная активация провоспалительных агентов, запускающих целый спектр реакций.

Во второй стадии, характеризующейся выбросом медиаторов и реакцией сосудистого русла, начинается повреждение эндотелия, активация лейкоцитов, внешнего и внутреннего путей коагуляции, нарушение фибринолиза, гиперагрегация тромбоцитов, воздействие на систему комплемента, обмен катехоламинов и глюкокортикоидов, нарушение адекватного иммунного ответа [56]. Так же установлена зависимость между уровнем цитокинов и ряда аминокислот таких как аргинин, орнитин, глутамин, фенилаланин, пролин, аланин [25,51].

В третьей стадии воспалительная реакция приобретает генерализованный характер. Для предотвращения избыточных проявлений ССВО в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов.

Это явление определено как компенсаторный системный противовоспалительный ответ –CARS и характеризует четвертую стадию СВР [57]. При сбалансированном течении он подавляет системную воспалительную реакцию, однако при чрезмерной выраженности индуцирует развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процессов репарации, углублением эндотоксикоза, формирование полиорганной недостаточности. Таким образом, для СВР характерна двухфазность.

При формировании полиорганного повреждения формируется финальная – пятая стадия СВР-синдром системного воспалительного ответа.

Следует подчеркнуть, что характер и последовательность этих реакций при различных видах повреждающих воздействий в целом, однотипный, что позволяет считать СВР универсальным патогенетическим механизмом реагирования макроорганизма.

В литературе, посвященной проблемам патогенеза туберкулезной инфекции мы не встретили попыток систематизировать факторы, определяющие степень воспалительной реакции.

Вместе с тем, оценка соотношения компонентов SIRS и CARS может быть основой модели оценки резистентности организма на этапах хронического воспалительного процесса при туберкулезной инфекции и явиться ключевым моментом при выборе тактики терапии сопровождения и повышении эффективности лечения туберкулеза в целом.

Литература

1. Александрова А.Е.// Антиоксиданты во фтизиатрии.- М.-1987.- С.11- 15.
2. Александрова А.Е., Виноградова Т.И. Иммунотропная активность противомикробных средств, используемых во фтизиатрии// Пробл. Туберкулеза.- 1996.- №2.-С.43-45.
3. Баевский Р.М.Прогнозирование состояния на грани нормы и патологии.- М.:Медицина, 1979.- 295с.
4. Белокрылов Г.А., Моланова М.В. // Иммунология. – 1988.- №3.- С.63 – 65.
5. Бубочкин Б.П., Ратников В.И., Потапов И.В.// Тез. докладов 4 съезда науч.-мед.ассоциации фтизиатров.- М.; Йошкар – Ола, 1999.- С.15 -19.
6. Волков М.С., Генкин А.М., Глотов Н.А. Глутаминовая кислота Биохимические механизмы практического использования. Свердловск,- 1975,- 225 с.
7. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.- Ростов н/Д: Из-во Ростовского университета, 1990.- 224с..
8. Голиков П.П Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта.- М.:Медицина, 1988.-288с.
9. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови .- М.: Медицина.- 1983.- 240с.
10. Гусев Е.Ю., В.А.Черешнев, Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса//Цитокины и воспаление.- 2007.Т.6,№4.С.9-21.
11. Еремеев В.В., Майоров К.Б. Взаимодействие макрофаг-микобактерии в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию// Пробл. Туберкулеза.- 2002, №3 С. 54-58.
12. Западнюк В.И., Купраш Л.И., Заика Л.У. Аминокислоты в медицине.: Киев: Здоровья.- 1982. С.58- 63.
13. Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты.-М., 2001г.
14. Игнатъева А.Г. // Патофизиол. и эксперим. терапия.- №2,- 2003.- С. 2- 7.
15. Иммунология и иммунопатология туберкулеза. Под ред. М.М. Авербаха. М.: Медицина. 1976, 312с.
16. Каминская Г.О. Оксид азота-его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания// Пробл. туберкулеза и болезней легких .- 2004,- №6.- С.3- 11.
17. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Гедымин Л.Е. Особенности окислительного метаболизма и уровень фактора активации тромбоцитов в легочных и циркулирующих фагоцитах резистентных к туберкулезу животных на этапах экспериментальной инфекции // Пробл. Туберкулеза.- 1998.- №3.-С. 71-75.
18. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Серебряная Б.А., Мартынова Е.В. Биохимические аспекты оценки реактивности организма у больных туберкулезом легких// Пробл. Туберкулеза.- 2001.- №7.- С.62-65.
19. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Некоторые метаболические характеристики циркулирующих фагоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких// Пробл. Туберкулеза.- 2002.- №7.-С.37-42.
20. Кнорринг Г.О., Симбирцев А.С., Сахарова И.Я. и др. Продукция цитокинов при различных формах туберкулеза легких // Пробл. Туберкулеза.- 1998.- №3.-С.67-71.
21. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии//Цитокины и воспаление.2005.Т.4,№ 4.С.45-49.
22. Колодяжная Н.С Реакция приобретенного иммунитета у естественно резистентных и восприимчивых к туберкулезу животных.- Автореф. канд. дисс... М.- 1974.- 27с.
23. Краснов В.А., Зенков Н.К., Колпаков А.Р.и др.Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе//Пробл. туберкулеза и болезней легких- 2005, №4 С. 5-8.
24. Кричевская А.А., Шугалей В.С., Цветненко Е.З. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины.- 1981.- Т 91.-№4.- С. 445 -447.
25. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы. // Вестник интенсивной терапии.- 1999.-№2,3.
26. Маянский А.Н. Хроническое воспаление. - М.: Медицина,- 1991,-272с.

27. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге 1983.- Новосибирск.: Наука 254с.
28. Маянский А.Н. // Иммунология. 2001.-№2.-С. 53- 63.
29. Мишин В.Ю., Павлюк А.С., Беда М.В., и др.//Пробл.туберкулеза.-1995 №4.С.45- 48.
30. Мишин В.Ю., Хоменко А.Г., Ковальчук Л.В. и др. Роль и значение структурно-метаболических и функциональных нарушений клеток мононуклеарной фагоцитарной системы в патогенезе казеозной пневмонии// Пробл. туберкулеза.- 1997 №6 С. 32-35.
31. Модель Л.М. Очерки клинической патофизиологии туберкулеза. –М.: Медгиз.-1962.- 323с.
32. Муравлева Л.Е., Козаченко Н.В., Понамарева О.А.// Сборник- резюме 11 го Национального конгресса по болезням органов дыхания.- М., 2001.- С.230.
33. Нефедов Л.И. Таурин (биохимия, фармакология и медицинское применение).- Гродно, 1999.- 140с.
34. Ничипоренко С.П., Ротенберг Ю.С. Метаболизм ароматических углеводов// М.- ВИНТИ.- 1981.- С. 117 – 156.
35. Павлов В.А. Влияние глутамата натрия на метаболизм аминокислот при массивной кровопотере .- Автореф. канд. дисс. на соискан. ученой степени канд. мед.наук.- Челябинск.- 1988.- 28с.
36. Павлов В.А. Механизмы повреждения и адаптации в организме при экспериментальном туберкулезе в условиях действия ароматических ксенобиотиков. Автореферат дис... на соискан. ученой степени докт.мед.наук. -Челябинск.- 2000.-44с.
37. Павлов В.А., Доронин А.И. На пути от естества природы к ноосфере. Механизмы адаптации живой материи и общества. Изд –во УРГУ,- Екатеринбург.- 2008. - 194с.
38. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. – Новосибирск: Наука 250с.
39. Покровский А.А., Тутелян В.А. Лизосомы- М.: Наука.- 1976,- 382с.
40. Потапов И.В. // Вестн. Службы крови России.- 2000.- №2.- С.53- 57.
41. Проскуряков С.Я., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.// Иммунология.- 2000. №1.- С. 61- 64.
42. Пузик В.И. Проблемы иммуноморфологии туберкулеза.- М Медицина 1966.- 180с.
43. Сабадаш Е.В. Экспериментальное обоснование применение таурина в терапии туберкулеза. – Автореферат. – дисс...канд.мед.наук. Екатеринбург. – 2006.- 26с.
44. Рязанцева Н.В., Жаворонок Т.В., Степовая Е.А. и др. Окислительный стресс в модуляции апоптоза нейтрофилов в патогенезе острых воспалительных заболеваний// Бюлл. СО РАМН.-2010.Т. 30, № 5. С. 58-63.
45. Сабадаш Е.В., Скорняков С.Н. и др. Заявка на изобретение №2009116655\14(022847) от 2009.
46. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций.-М., 1987.
47. Сахно Л.В., Леплина О.Ю., Норкин М.Н. и др. // Бюл.эксперим.биол.- 2000. Т.130, №10. С.402-406.
48. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Кожевников В.С. и др. Фенотипическая и функциональная характеристика моноцитов у больных туберкулезом легких // Мед.иммунол. 2005.7.(1). 49-56.
49. Сахно Л.В. Тихонова М.А., Никонов С.Д. и др. Дисфункции макрофагов , генерированных из моноцитов крови больных туберкулезом легких. // Бюлл. СО РАМН.-2010.Т. 30, № 2. С.101-108.
50. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Скворцова Л.А. и др. // Пробл. туберкулеза и болезни легких. 2003. №10. С50-52
51. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях.- М.: Медицина.- 1986.- 232с.
52. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. Нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. М.: Медицина.- 1986.- 240с.
53. Тюлькова Т.Е. Иммунологические особенности туберкулезной инфекции на разных этапах ее развития.- Тюмень.- « Ситти – пресс», 2008. 60с.
54. Шмальгаузен Г., Хэйл Г.Б. Биологические и физиологические биоритмы// Основы космической биологии и медицины.-М.:Наука,1975.-Т.2, кн.2. -С.139-152.
55. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция.-Л.:Наука.1990.- 238с.
56. Amano F., Noda T. // FEBS Lett. – 1995. – Vol. 368, N 3. – P. 425-428.

57. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). //Ann Intern Med.-1996.-Vol 125.-P.680-687.
58. Bone R.C. et al. Sepsis: A new hypothesis for Pathogenesis of Disease Process//Chest.-1997.-N 1.-P. 235-243
59. Bernareggi M., Mitchell J.A., Barnes P.J., Belvisi M.G. // Am. J. Respir. Crit. Care Med, – 1997. Vol. 155. – P. 669-874.
60. Blackwell J.M.,Barton C. H., et al.//Immunol. Lett.-1994.-Vol.43,N1-2.P.99-107.
61. Blackwell J.M.,Barton C. H., et al.//Mol.Med.-1995.-Vol.1.-P.194-205.
62. Bonecini-Almeida M.G., Chitale S., Boutslikakis J. et al. // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160. – P. 4490-4499.
39. Chtwal V. J. S., Ngoi S.S., Chan S.T.F. et al. // Carcinogenesis. – 1994. – Vol. 15, N 10. – P. 2081-2096.
63. Farnia P., Mohammadi F., Tabatabai D.J., Masjedi M.R. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. – Vol. 2, N 11. – Suppl. 2. – P. s396-s397
64. Fehrenbach A., Wittwer T., Fehrenbach Y. et al. // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 16. – Suppl. 31. – P. 354s.
65. Kramnik I., Dietrich W.F., et al.//Proc.Natl.Acad.Sci.USA.-2000.-Vol.97-P.8560-8565.
66. Laverbratt C.Apt A.S. Niconenko B.V. et al.//J.Infect.Dis.-1999.-Vol.180.-P.150-155.
67. Rock F.L.,Hardiman G., Timans J.C. et al.//Proc.Natl.Acad.Sci.USA.-1998.-Vol.95.-P.588-593.
68. Skamene E.//Immunobiology.-1994.-Vol.191,N4-5.-P.451-460.