

УДК 615.015.6:576.852.211:616.155.32

## МЕХАНИЗМЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОПОСРЕДОВАННОЙ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ В Т-ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКИХ

Кошкина А.А.

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,  
Томск, e-mail:koshkina1986@yandex.ru*

Проанализированы механизмы нарушения рецепторопосредованной передачи сигналов в лимфоцитах при различных клинко-патогенетических вариантах туберкулеза легких (ТЛ). Выявлено, что при ТЛ нарушение взаимодействия антигенпрезентирующих клеток (АПК) и Т-лимфоцитов, приводящее к гипопродукции Т-клеток, обусловливается не только влиянием супрессорных Т-регуляторных клеток (в том числе посредством CTLA-4), дефицитом молекул костимуляции CD80/CD86 на АПК и гипоэкспрессией на Т-клетках CD28, а также нарушением процессов сигнальной трансдукции в лимфоцитах крови, в основе которых лежит снижение числа клеток, содержащих активные формы транскрипционных факторов (ТФ) NF- $\kappa$ B, NFATc1, AP-1, при специфической индукции (CD3/CD28) лимфоцитов *in vitro*. При этом выраженность указанных изменений зависела от клинической формы и варианта (лекарственно-чувствительный, лекарственно-устойчивый) туберкулезной инфекции. По данным непараметрического корреляционного анализа выявленные Т-лимфоцитопения и гипопродукция IL-2 при ТЛ ассоциированы с изменениями субпопуляционного состава Т-клеток, которые проявляются уменьшением количества CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL2<sup>-</sup> и CD3<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>IL2<sup>+</sup> лимфоцитов на фоне увеличения численности клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>IL2<sup>+</sup>. По результатам исследования оценена роль этиопатогенетических факторов в формировании вторичной иммунологической недостаточности при ТЛ.

**Ключевые слова:** туберкулез легких (ТЛ), сигнальная трансдукция, Т-лимфоциты, вторичная иммунологическая недостаточность (ВИН), транскрипционные факторы (ТФ), межклеточная кооперация

## DYSREGULATION MECHANISMS OF THE RECEPTOR MEDIATED TRANSMISSION OF SIGNALS IN THE T-LYMPHOCYTES OF BLOOD IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Koshkina A.A.

*Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail:koshkina1986@yandex.ru*

The disorders of the receptor mediated transmission of signals in the lymphocytes of the various clinicopathogenetic variants of the pulmonary tuberculosis (PT) have been examined. It was revealed that in case of PT the disorder of interaction between antigen presenting cells (APC) and T-lymphocytes, which leads to a hypoproduction of T-cells, is caused not only by the influence of suppressor T-regulatory cells (including by means of CTLA-4), deficiency of the molecules of costimulation CD80/CD86 on APC and the hypoeexpression on the T-cells of CD28, as well as a disorder of the processes of signal transduction in blood lymphocytes, which are based on a reduction in the number of cells containing active forms of transcription factors (TF) of NF- $\kappa$ B, NFATc1, AP-1, at the specific induction (CD3/CD28) of lymphocytes *in vitro*. The severity of these changes depended on a clinical form and a variant of (drug-sensitive and drug-resistant) TB infection. According to the nonparametric correlation analysis, the revealed T-lymphocytopenia and hypoproduction of IL-2 in case of PT are associated with changes of subpopulation composition of T-cells, which show a decrease in the number of CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL2<sup>-</sup> and CD3<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>IL2<sup>+</sup> of lymphocytes, while the number of cells with the phenotype of CD3<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>IL2<sup>+</sup> increases. According to the results of the study evaluates the role of etiopathogenesis factors in formation of the secondary immune insufficiency in case of PT.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis (PT), signal transduction, T cells, secondary immune deficiency (SID), transcription factors (TF), intercellular cooperation

Приоритетными на сегодняшний день являются исследования, базирующиеся на положении о том, что в основе туберкулезного процесса лежит дизрегуляция иммунной системы [5]. При этом важную роль отводят межклеточной кооперации, ключевым моментом которой является активация наивных Т-клеток (Th0) в направлении Т-хелперов 1 типа (Th1), необходимых для формирования эффективной противотуберкулезной защиты.

Причины снижения Th1-активности при ТЛ могут лежать в нарушении взаимодей-

ствия между Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками (АПК). Вместе с тем сведения, касающиеся механизмов нарушений TCR-CD28-опосредованной передачи сигнала при туберкулезе, носят фрагментарный, несистематизированный характер и не позволяют однозначно оценить наличие и направленность патологических изменений, приводящих к снижению Th1-активности.

**Цель исследования.** Выявить особенности и вскрыть механизмы нарушения рецепторопосредованной передачи сигналов

в лимфоцитах при различных клинико-патогенетических вариантах туберкулеза легких.

### Материал и методы исследования

В программу исследования вошли 65 пациентов (51 мужчина и 14 женщин) с впервые выявленными распространенными формами туберкулеза легких (ТЛ) в возрасте 20–55 лет. Все пациенты в зависимости от устойчивости *M. tuberculosis* к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) были разделены на две группы – больные с лекарственно-чувствительным (ЛЧТЛ) и лекарственно-устойчивым ТЛ (ЛУТЛ), каждая группа в свою очередь была разбита на подгруппы в зависимости от формы заболевания (инfiltrативный, диссеминированный ТЛ).

Контрольную группу составили 21 практически здоровый донор с сопоставимыми характеристиками по возрасту и полу.

Материалом для исследования служила гепаринизированная (25 ед./мл) кровь больных ТЛ и здоровых добровольцев, взятая утром натощак из локтевой вены. Исследование проводили однократно, до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Выделение мононуклеарных клеток проводили методом центрифугирования на градиенте плотности фиколл-урографина ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ). Выделение лимфоцитов из смешанной культуры мононуклеаров осуществляли методом адгезии к пластику. Идентификацию клеток осуществляли путем витальной окраски азур II-эозином. Жизнеспособность выделенных лимфоцитов (по данным трипанового теста) составляла 97%. Культивирование полученных клеточных суспензий осуществляли в полной питательной среде по методу Е.Д. Гольдберга и соавт. (1992) с поэтапным добавлением в культуру клеток моноклональных антител к CD3-, CD28-молекулам («R&D Systems», США) и блокатора внутриклеточного транспорта мөннзин («Sigma», США). Образцы инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37°C. Для изучения CD3/CD28-индуцированной секреции IL-2 образцы инкубировали в присутствии моноклональных антител к CD3-, CD28-молекулам в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37°C в течение 48 ч.

Прошедшие стимуляцию лимфоциты дважды отмывали фосфатно-солевым буфером (pH = 7,4) и стандартизировали количество клеток в суспензии до  $2 \cdot 10^5$  клеток/мл. Непосредственно перед окраской проводили Fc-блокировку клеток. Процедуру окрашивания поверхностных молекул (CD3, CD28, CTLA4), внутриклеточных IL-2 и активированных форм транскрипционных факторов (ТФ) NFAT, NFκB, AP-1 осуществляли согласно протоколам фирм производителя («R&D Systems», США; «Santa Cruz Biotechnology», США), которая включала в себя фиксацию, пермеабиллизацию и окрашивание клеток специфическими моноклональными антителами, меченных флуоресцентными метками. Определение уровня экспрессии рецепторных молекул и внутриклеточных аналитов в лимфоцитах крови проводили методом двух- и трехцветной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием изотипических контролей («R&D Systems», США).

Уровень базальной и CD3/CD28-индуцированной секреции интерлейкина IL-2 в супернатантах культуральных суспензий мононуклеарных лейкоцитов

осуществляли методом твердофазного иммуоферментного анализа в соответствии с методическими рекомендациями фирмы-производителя («eBioscience Company», США).

Обработку полученных результатов проводили на основе общепринятых статистических методов с помощью пакета программ Statistica for Windows (2000, версия 6.0).

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у больных ЛЧТЛ и ЛУТЛ отмечались однонаправленные изменения цитокин-продуцирующей активности лимфоцитов, выражающиеся в снижении базальной секреции IL-2 по сравнению с соответствующими параметрами у здоровых доноров ( $12,9 \pm 3,76 \text{ пг/мл}$ ), наиболее выраженном при диссеминированной форме ТЛ ( $3,76 \pm 1,04 \text{ пг/мл}$ ,  $p < 0,001$ ). CD3/CD28-индукция клеток вызывала увеличение (по сравнению с базальным уровнем) продукции исследуемого цитокина во всех группах обследуемых лиц, которая, однако, была существенно ниже данного показателя в группе контроля. При этом наиболее выраженное угнетение стимулированной IL-2-секреции (относительно контрольных значений) было зафиксировано в группе больных инfiltrативным ЛУТЛ.

На фоне выраженной гипосекреции IL-2 у больных ТЛ регистрировалось снижение количества лимфоцитов, несущих поверхностный маркер CD3, относительно показателей у здоровых доноров, наиболее выраженное при диссеминированной форме ЛУТЛ, где данный показатель снижался в 1,9 раз ( $p < 0,001$ ). Наряду с этим во всех группах обследованных лиц с туберкулезной инфекцией устанавливалось резкое снижение процентного числа CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> клеток, содержащих внутриклеточный IL-2, по сравнению с таковым в контрольной группе. При этом степень выраженности данных нарушений была существенно выше при лекарственно-устойчивом ТЛ, чем при его лекарственно-чувствительном варианте, и не зависела от клинической формы заболевания. Такая же картина отмечалась относительно числа CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL-2<sup>-</sup> клеток.

Процент CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL-2<sup>-</sup> лимфоцитов у больных ТЛ оказался выше такового в группе контроля, где данный показатель составил  $49,08 \pm 10,9\%$ . При этом лекарственно-устойчивый вариант ТЛ независимо от клинической формы заболевания характеризовался более высоким процентным содержанием CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL-2<sup>-</sup> клеток относительно такового при ЛЧТЛ. Корреляционный анализ позволил установить прямую зависимость между общим содер-

жанием CD3-позитивных клеток и числом CD3<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>IL-2<sup>-</sup> лимфоцитов при инфильтративном ( $R = 0,56, p = 0,0156$ ) и диссеминированном ( $R = 0,57, p = 0,019$ ) ЛУТЛ.

У всех больных в острый период заболевания выявлялось увеличение содержания CTLA-4-позитивных Т-лимфоцитов в сравнении с группой здоровых доноров. При этом наиболее выраженное увеличение относительного числа данной субпопуляции клеток регистрировалось при ЛУТЛ, не зависело от клинической формы заболевания и превышало значения как в группе контроля, так и у пациентов с ЛЧТЛ. При оценке количества Т-лимфоцитов, негативных по CTLA-4, было отмечено снижение их численности во всех обследованных группах относительно контрольных значений. При этом наиболее выраженное снижение процентного числа CTLA-4-негативных Т-лимфоцитов наблюдалось у пациентов с диссеминированным ЛУТЛ как относительно нормы (в среднем в 2,4 раза), так и по сравнению с показателями при его лекарственно-чувствительном варианте.

При оценке числа Т-лимфоцитов, содержащих активные формы ТФ после индукции клеток антителами к CD3- и CD28-молекулам, было установлено снижение относительного и абсолютного числа CD3-позитивных клеток, содержащих активную форму NF-κB у больных ТЛ по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых доноров. При этом диссеминированный ТЛ характеризовался более выраженным снижением числа CD3<sup>+</sup>NF-κB<sup>+</sup> клеток.

Что касается AP-1-позитивных Т-лимфоцитов, то у больных ЛЧТЛ, несмотря на тенденцию к снижению, численность CD3<sup>+</sup>AP-1<sup>+</sup> клеток оставалась в пределах контрольных значений. ЛУТЛ характеризовался разнонаправленными изменениями относительного и абсолютного количества CD3<sup>+</sup>AP-1<sup>+</sup> лимфоцитов: увеличением при инфильтративной и снижением при диссеминированной форме ЛУТЛ по сравнению с показателями у здоровых доноров и у больных с аналогичными формами ЛЧТЛ.

Исследование количества Т-лимфоцитов, содержащих активную форму NFATc1, позволило установить снижение процентного и абсолютного числа CD3<sup>+</sup>NFATc1<sup>+</sup> клеток у больных ТЛ относительно показателя в группе здоровых доноров. Исключение составили больные инфильтративным ЛУТЛ, у которых численность данной субпопуляции Т-лимфоцитов не отличалась от нормальных величин и была значимо выше аналогичных показателей в других обследуемых группах пациентов с ТЛ. Количественный анализ Т-клеток, содержащих

активную форму NFATc2, у больных ИТЛ позволил зарегистрировать существенное увеличение относительного и абсолютного числа CD3<sup>+</sup>NFATc2<sup>+</sup> лимфоцитов при лекарственно-устойчивом варианте ТЛ в сравнении с показателем у здоровых доноров и больных инфильтративным ЛЧТЛ, где данный параметр не превышал контрольных значений. ДТЛ, напротив, характеризовался низкими показателями численности CD3<sup>+</sup>NFATc2<sup>+</sup> клеток при ЛЧТЛ и сохраняющимся в пределах нормы количеством NFATc2-позитивных Т-лимфоцитов при его лекарственно-резистентном варианте.

В качестве одной из причин, обуславливающих снижение секреции IL-2, отмечают дефицит и функциональную несостоятельность Т-лимфоцитов, необходимых для эффективного антимикробактериального иммунного ответа [2]. Угнетение IL-2-секреторной активности Т-лимфоцитов, установленное в настоящем исследовании, во многом определяется снижением количества данной субпопуляции клеток. Уменьшение общего числа CD3-позитивных лимфоцитов может быть связано как с непосредственной гибелью клеток в очаге воспаления в легких, что приводит к ускоренной миграции Т-клеток из периферической крови [3], так и с запуском программы апоптоза [5]. Кроме того, на фоне выраженной Т-лимфоцитопении нами выявлено изменение субпопуляционного состава Т-клеток периферической крови при специфической индукции CD3/CD28-антителами, проявляющееся снижением числа активных Th1-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL2<sup>+</sup>).

Причины снижения активности Th1 могут лежать в нарушении взаимодействия между Т-лимфоцитами и АПК, которое, как известно, осуществляется путем непосредственного контактного взаимодействия клеток с участием их поверхностных молекул и опосредовано через регуляцию цитокинами [2]. Нами была предпринята попытка выявить возможные нарушения взаимодействия между АПК и Т-лимфоцитами в процессе межклеточной кооперации на уровне CD3-TCR, молекул костимуляции и ТФ, приводящие к гипопродукции IL-2 при ТЛ.

Известно, что передача импульсов, опосредованная CD3-TCR/CD28, в отсутствие костимуляторного приводит к запуску программы апоптоза Т-клеток [5, 6]. Механизм реализации апоптоза в данном случае зависит от NF-ATc2-индуцированной экспрессии апоптотического фактора FasL в ответ на «неправильный» антигенный стимул, определяющей дальнейшую судьбу наивного Т-лимфоцита – гибель. Установленное в нашем исследовании снижение количе-

ства Т-лимфоцитов, презентующих на своей поверхности CD28 (CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL2<sup>-</sup>), а также уменьшение общего числа CD3-позитивных клеток, сочетающееся с увеличением численности CD3<sup>+</sup>NFATc2<sup>+</sup> лимфоцитов у больных ЛУТЛ, не исключают данный механизм нарушения активации Th1, приводящий к снижению секреции IL-2.

С другой стороны, гипопродукция IL-2, а также снижение числа CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL-2<sup>+</sup> лимфоцитов у больных ТЛ могут быть обусловлены, на наш взгляд, анергией Т-клеток. Выявленное нами увеличение процентного содержания CD3<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>IL-2<sup>-</sup> лимфоцитов на фоне выраженной Т-лимфоцитопении и гипосекреции IL-2, связано, по всей видимости, с увеличением числа регуляторных клеток (Treg) и усилением их функциональной активности, что может стать причиной супрессии лимфопротлиферации и анергии Т-клеток [4]. При этом большое значение придается присутствию на поверхности Treg-лимфоцитов ингибитора костимуляции – молекулы CTLA-4, поскольку именно с этой молекулой связывают реализацию их супрессорной функции [4].

Экспрессия CTLA4 на поверхности Т-лимфоцитов не является постоянной и усиливается при индукции клеток через TCR. Установленное в настоящем исследовании увеличение числа CD3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup> лимфоцитов при CD3/CD28-индукции свидетельствует об усилении супрессорной активности Treg. Известно, что CTLA4, в силу своей высокой авидности к молекулам CD80/CD86 на АПК, являющимися его лигандами, способен предотвращать их костимулирующее действие, формирование синапса с CD28-молекулой на Т-лимфоцитах и, таким образом, подавлять активацию Th1-клеток [3, 4]. Механизм супрессии Th1 посредством CTLA4 определенно вносит свой вклад в развитие Т-клеточной анергии при ЛУТЛ, при котором отмечается более выраженное увеличение числа CD3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup> лимфоцитов. В данном случае мы можем судить об анергии Т-клеток, индуцированной возбудителем с определенными биологическими свойствами [3]. Косвенным доказательством этому может служить выявленная отрицательная взаимосвязь между общим содержанием CD3<sup>+</sup> лимфоцитов и субпопуляцией Т-клеток, имеющих фенотип CD3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>IL-2<sup>-</sup> при лекарственно-устойчивом варианте ИТЛ ( $R = 0,68$ ;  $p = 0,0042$  и  $R = 0,56$ ,  $p = 0,0156$  соответственно) и ДТЛ ( $R = 0,81$ ;  $p = 0,011$  и  $R = 0,57$ ,  $p = 0,019$  соответственно).

Важным моментом в индукции Th1-лимфоцитов служит активация ТФ и их

интегрированное влияние на промотор гена IL2 и синтез одноименного цитокина. Так, передача импульсов, опосредованная Т-клеточным рецептором приводит к последовательной активации цепочки тирозинных киназ (Fyn, Lck, ZAP70), которые вызывают расщепление фосфатидилинозитолдифосфата с образованием диацилглицерола и инозитолтрифосфата, который высвобождает Ca<sup>2+</sup> из внутриклеточных депо. Ионы кальция необходимы для активации кальций-зависимых ферментов, таких как кальциневрин, который активирует ТФ NFAT, что вызывает его транслокацию в ядро. Диацилглицерол активирует протеинкиназу С, которая затем активирует фактор транскрипции NF-κB. Последний включает в ядре «ранние гены» клеточной пролиферации Fos и Jun и промотор AP-1, который (взаимодействуя с NFAT) активирует транскрипцию гена IL-2 и его рецептора (CD25) [1].

В ходе настоящего исследования у больных ТЛ установлено снижение числа CD3-позитивных клеток, содержащих активную форму NF-κB в лимфоцитах крови. При этом активность AP-1 у больных ЛЧТЛ оставалась в пределах нормы, повышалась у больных инфильтративным ЛУТЛ и снижалась при диссеминированной его форме. Активность ТФ NFATc1 у больных ТЛ в целом снижалась, а NFATc2 – увеличивалась при инфильтративном ЛУТЛ и снижалась при диссеминированном ЛЧТЛ. Полученные результаты позволяют предположить, что при ТЛ имеют место нарушения в активации NF-κB – запуск собственно NF-κB-пути, который приводит к экспрессии антиапоптотических/антинекротических генов, активации, пролиферации и, в конечном итоге, к выживанию клетки.

Установлено, что AP-1 взаимодействует с ядерным ТФ NFATc1, активирующим Т-лимфоциты и регулирующим транскрипцию цитокинов, в том числе и IL-2, Т-клетками [7]. В сочетании с низкой активностью NFATc1, являющегося наиболее эффективным активатором транскрипции гена IL2, и низкой активностью NF-κB выявленное нами снижение числа клеток, содержащих активную форму AP-1, у больных диссеминированным ЛУТЛ, вероятно, определяет снижение активности Th1-лимфоцитов при данной форме ТЛ, влияя на их IL-2-секретирующую способность, пролиферацию и дифференцировку в целом.

Известно, что NFATc2-белок участвует в негативном контроле пролиферации Т-лимфоцитов за счет инициации экспрессии FasL [7]. Увеличение содержания актив-

ной формы NFATc2 в Т-лимфоцитах крови больных инфильтративным ЛУТЛ в сочетании с низкой активностью NFATc1 при данной форме ТЛ, возможно, объясняется негативным влиянием NFATc2 на активацию Th1 и снижение их IL-2-секретирующей функции.

Кроме того, показана способность NFATc1 и NFATc2 (в комплексе друг с другом) существенно усиливать транскрипцию гена IL-4 на начальных этапах активации (NFATc2), взаимодействуя с пурином-богатыми последовательностями промотора (Pо-P5), с дальнейшим ингибированием (NFATc1) поздней фазы транскрипции гена IL4 [4]. Снижение количества CD3<sup>+</sup>NFATc1<sup>+</sup> лимфоцитов у больных ТЛ при нормальном или увеличенном содержании CD3<sup>+</sup>NFATc2<sup>+</sup> клеток позволяет предположить дезинтеграцию в работе изучаемых ТФ, приводящую, по всей видимости, к нарушению ингибирования поздней фазы транскрипции гена IL4, увеличению IL-4 продуцирующей способности Т-клеток и переключению их активации с Th1 на Th2 иммунный ответ.

### Заключение

Таким образом, при ТЛ нарушение взаимодействия АПК и Т-лимфоцитов, приводящее к гипо- и анергии Т-клеток, является комплексным, многоуровневым и обуславливается не только влиянием супрессорных Т-регуляторных клеток (в том числе посредством CTLA4), но также и гипоекспрессией молекул коstimуляции (CD28) на Т-клетках в сочетании с нарушением процессов сигнальной трансдукции в лимфоцитах крови вследствие низкой активности внутриклеточных ТФ (NF-κB, NFATc1, AP-1).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (ГК №16.512.11.2046 от 14.02.2011 г.) и РФФИ (Проект №11-04-98057-р).

### Список литературы

1. Зенин В.В., Аксенов Н.Д., Шатрова Л.Н., Марахова И.И. Цитология. – 2009. – Т.51, №6. – С. 506–510.
2. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // РЖГГК. – 2008. – №4. – С. 4–13.
3. Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К., Воронкова О.В., Филинок О.В., Шилько Т.А. // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, №2. – С. 70–74.
4. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганова Е.В., Черных Е.Р., Шевела Е.Р., Останин А.А., Никонов С.Д., Жданов О.А., Мостовая Г.В. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №5. – С. 23–28.
5. Уразова О.И. Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – №5. – С.5-13.
6. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И. Факторы иммуносупрессии при различных патологиях // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – №4. – С. 103-111.
7. Ярилин А.А., Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов // Иммунология. – 2010. – №3. – С. 153–168.

### References

1. Zenin V.V., Aksemov N.D., Shatrova L.N., Marachova I.I. Tsytologiya, 2009, vol. 51, no. 6, pp. 506-510.
2. Ivashkin V.T. RZHGGK, 2008, no. 4, pp. 4–13.
3. Novitskiy V.V., Urazova O.I., Strelis A.K., Voronkova O.V., Filinyu O.V., Shilko T.A. Byulleten sibirskoy meditsyny, 2006, vol. 5, no. 2, pp. 70–74.
4. Sakhno L.V., Tichonova M.A., Kurganova E.V., Chernykh E.R., Shevela E.R., Ostanin A.A., Nikonov S.D., Zhdanov O.A., Mostovaya G.V. Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh, 2004, no. 5, pp. 23–28.
5. Urazova O.I. Byulleten sibirskoy meditsyny, 2010, no. 5, pp. 5–13.
6. Churina E.G., Novitskiy V.V., Urazova O.I. Byulleten sibirskoy meditsyny, 2011, no. 4, pp. 103–111.
7. Yarilin A.A. Immunologiya, 2010, no. 3, pp. 153–168.

### Рецензенты:

Воронкова О.В., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск;

Потапов А.В., д.м.н., профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 20.07.2012.