

Иммунологические аспекты патогенеза туберкулеза

В.Я. Гергерт, М.М. Авербах, А.Э. Эргешов

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ»), отдел иммунологии, Москва, Россия

Аннотация

В литературе достаточно подробно описаны морфологические аспекты патогенеза туберкулеза (ТБ). В то же время многое известно об основных этапах развития и формирования специфического адаптивного иммунитета. Однако, с нашей точки зрения, недостаточно уделено внимания участию системы иммунитета в патогенезе возникновения клинически значимых туберкулезных поражений, а также различных форм заболевания. Тем не менее, не подвергается сомнению, что разнообразие клинических проявлений любого заболевания, связанного с проникновением в организм чужеродного агента, в частности, микобактерий туберкулеза (МБТ), обеспечивается совокупностью взаимодействия инфекционного агента и индивидуальной ответной реакции макроорганизма на его внедрение. Мозаика такого взаимодействия обычно накладывает свои коррективы на развитие разных форм процесса, скорость и направленность течения, а также исходы. Безусловно, что ответная реакция макроорганизма на внедрение МБТ является составной частью патогенеза и складывается из многих общего плана компонентов, одними из которых являются реакции, связанные с механизмами естественного и приобретенного иммунитета. Выраженность этих реакций зависит как от особенностей раздражителя (т.е. МБТ), так и макроорганизма. Для развития заболевания ТБ основное значение имеют, во-первых, массивность инфекции, доза и длительность поступления МБТ в организм человека, а также их вирулентность, и, во-вторых, состояние протекции организма в период воздействия инфекционного агента. Патогенез ТБ несколько различается при первичном и повторном заражении МБТ. При первичном инфицировании у 88–90% лиц клинические проявления не развиваются, и о наступившем заражении свидетельствует только переход отрицательной туберкулиновой реакции в положительную (выраж туберкулиновых проб). В ряде случаев ограниченные поражения могут завершиться спонтанным излечением без применения противотуберкулезных препаратов с минимальными остаточными изменениями в легких, внутригрудных лимфатических узлах и тканях других органов нередко в виде кальцинатов и ограниченных участков фиброза в более поздних случаях. Только у 10–12% впервые инфицированных лиц развивается ТБ с выраженными клиническими проявлениями, требующий проведения противотуберкулезной терапии. Отсутствие клинических проявлений первичной туберкулезной инфекции может быть объяснено высоким уровнем естественной резистентности организма человека к ТБ, а иногда может быть следствием приобретенной протекции в результате вакцинации БЦЖ. В настоящем обзоре предпринята попытка обсудить участие механизмов иммунитета в патогенезе как при начале развития самого заболевания, так и в процессе его различных проявлений. В рамках данного обзора широко не обсуждаются проблемы генетически обусловленной резистентности или чувствительности к ТБ.

Ключевые слова: иммунитет, туберкулез, патогенез.

Для цитирования: Гергерт В.Я., Авербах М.М., Эргешов А.Э. Иммунологические аспекты патогенеза туберкулеза. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (11): 90–97. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000262

Immunological aspects of tuberculosis pathogenesis

V.Ja. Gergert, M.M. Averbakh, A.E. Ergeshov

Central TB Research Institute, Department of Immunology, Moscow, Russia

The morphological aspects of TB pathogenesis are well described in the publications. Much is also known about the main stages of development and formation of specific adaptive immunity. However, from our point of view, not enough attention is being paid to the involvement of the immune system in the pathogenesis of clinically relevant TB abnormalities, as well as various forms of the disease. Nevertheless, there is no doubt that the variety of clinical manifestations of any disease associated with the penetration of a foreign agent into the body, and *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in particular, is due to the collective interaction of the infectious agent and the individual response of the macroorganism to this infectious agent. The mosaic of such interactions usually imposes its own adjustments on the development of different forms of the process, its speed and direction, as well as the outcomes. Certainly, the response of a macroorganism to MTB is an integral part of pathogenesis and consists of many general components including the responses associated with the mechanisms of natural and acquired immunity. Intensity of these reactions depends on the characteristics of an agent (MTB) and a macroorganism. For the development of TB disease, massiveness of TB infection, dose and duration of MTB exposure to the human body, as well as virulence of MTB and the level of body's protection during the exposure play a very important role. TB pathogenesis is somewhat different in primary MTB infection and re-infection. With primary infection, 88–90% of individuals do not have clinical manifestations, and only the tuberculin skin test conversion signals the onset of infection. In some cases, without any use of anti-TB drugs limited abnormalities may result in spontaneous cure with the minimal residual changes in the lungs, intrathoracic lymph nodes and tissues of other organs, often in the form of calcifications and limited areas of fibrosis in more advanced cases. Only 10–12% of newly infected individuals develop TB with severe clinical manifestations requiring TB therapy. The absence of clinical manifestations of primary TB infection can be explained by a high level of natural resistance of the human body to tuberculosis, and sometimes can be an effect of acquired protection due to BCG vaccination. This review attempts to discuss the role of immune mechanisms in the pathogenesis both at the beginning of disease development, and in the process of its various manifestations. Issues of genetically determined resistance or susceptibility to TB are not being covered in detail in this manuscript.

Key words: immunity, tuberculosis, pathogenesis.

For citation: Gergert V.Ja., Averbakh M.M., Ergeshov A.E. Immunological aspects of tuberculosis pathogenesis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (11): 90–97. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000262

ИФН- γ – интерферон- γ
 КАП – катионные антимикробные пептиды
 МБТ – микобактерии туберкулеза
 МГК – многоядерные гигантские клетки Пирогова–Лангханса
 ММР – металлопротеиназа
 НК-клетки – натуральные киллеры
 ПМ – пенистые макрофаги
 РЕИ – регуляторы естественного иммунитета
 ТБ – туберкулез
 ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ЭК – эпителиоидные клетки
 Ig – иммуноглобулин
 МНС – главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex)
 NEC – некроз-ассоциированные внеклеточные кластеры
 рO₂ – парциальное давление кислорода
 TGF- β – трансформирующий фактор роста- β
 Th – Т-хелперы
 Treg – регуляторные Т-клетки

Участие механизмов естественного иммунитета в патогенезе туберкулеза при первичном заражении

Поверхность дыхательного тракта практически непосредственно контактирует с внешней средой, осуществляя газообмен и подвергаясь постоянному воздействию широкого спектра различных антигенов растительного и животного происхождения. При этом основная функция местной защитной и иммунной системы легких на этом этапе состоит в дискриминации антигенных стимулов на многочисленных «безвредных» и редкие патоген-ассоциированные микроорганизмы и частичного блокирования представления их циркулирующим в сосудистом русле Т-клеткам памяти с последующим развитием иммунного ответа. По-видимому, этот механизм обеспечивает «сохранность» эпителиальной выстилки альвеол от «бесконтрольного» повреждения ее развивающимися воспалительными реакциями в ответ на многочисленные стимулы, создавая толерантность к ним.

Безусловно, процессы защиты, происходящие на уровне естественного и адаптивного иммунитета, разграничить сложно, и последние при первичном инфицировании начинают развиваться параллельно с образованием клеток памяти, однако весьма вероятно, что в случае «самоизлечения» туберкулеза (ТБ) существуют сдерживающие механизмы, контролирующие развитие выраженного иммунного и воспалительного ответа.

Эпителиальная выстилка проводящих дыхательных путей имеет клетки реснитчатого эпителия и бокаловидные клетки, секретирующие иммуноглобулин (Ig) А, который связывает попадающий с воздухом антигенный материал. В этом же слое располагаются интрадермальные дендритные клетки (ИДК), псевдоподии которых имеют связь с просветом бронхов. ИДК состоят из миелоидной и плазматоидной субпопуляций, причем первый тип дендритных клеток (ДК) является преобладающим, однако он не имеет выраженной антиген-презентирующей способности, но может контактировать с антигенами просвета бронхов за счет плазматических отростков, проникающих между клетками эпителиальной выстилки [1]. Тем не менее, ДК этой локализации после контакта с антигеном усиливают экспрессию хемокинового рецептора CCR7 и могут мигрировать через афферентные лимфатические пути в регионарные лимфоузлы, где приобретают способность примировать «наивные» Т-клетки и инициировать иммунный ответ. Образующиеся при этом Т-клетки памяти обладают свойством переселяться назад на место контакта с антигеном (так называемый тканеспецифический хоуминг),

чему способствует активизация на их поверхности молекул адгезии и хемокиновых рецепторов [2]. После этого в стенке бронхов интраэпителиально и в собственной пластинке слизистой оболочки содержится достаточно большое количество Т-лимфоцитов, имеющих фенотип CD4⁺, CD8⁺, CD45RO, что позволяет отнести их как к клеткам-эффекторам, так и клеткам памяти. Здесь же располагаются тучные клетки, плазматические клетки, секретирующие полимерный IgA, и незначительное количество В-лимфоцитов [3]. В отдельных участках в стенках бронхов Т- и В- лимфоциты образуют агрегатные скопления, известные как перибронхиальная или бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань, особенно выраженная у детей. Предполагается, что в этом возрасте она необходима для локального иммунологического гомеостаза респираторного тракта, пока иные лимфоидные структуры еще не достигли определенной функциональной зрелости [4].

В настоящее время накоплены некоторые данные, позволяющие понять физиологическую роль популяций клеток легочной паренхимы. Клетки альвеолярного эпителия выполняют ключевую роль в регуляции легочного гомеостаза и служат необходимым барьером на пути поступающего антигенного материала. Важной составляющей этой области являются альвеолоциты двух типов. Через альвеолоциты I типа осуществляется оксигенация крови [5]. Альвеолоциты II типа принимают активное участие в иммунном гомеостазе легких. Они секретируют широкий набор эффекторных молекул, составляющих первую линию защиты воздухоносных путей. Это – муцин и сурфактант С, связывающие инфекционные агенты; сурфактанты А и Д (коллектины) являются опсонинами и активаторами различных иммунологических реакций, а также антимикробные пептиды (дефензин, кателецидин, лизоцим, лактоферрин и секреторный лейкопротеазный ингибитор, протеин, усиливающий проницаемость бактериальной стенки). Показана их способность регулировать функцию ДК, гладкомышечных клеток, Т-клеток памяти и В-клеток через выработку различных хемокинов и цитокинов (интерфероны различных типов, G-CSF, GM-CSF и ICAM1) [6–8].

В этот период важнейшим механизмом уничтожения микобактерий туберкулеза (МБТ) в организме человека является фагоцитоз, обеспечиваемый нейтрофилами и альвеолярными макрофагами.

Надо отметить, что роль нейтрофилов при туберкулезной инфекции не совсем однозначна. Так, выявлено, что накопление нейтрофилов в очаге туберкулезного воспаления приводит к развитию патологии, учитывая слабую способность нейтрофилов подавлять рост микобактерий. В связи с этим данные клетки, вероятно, играют

Сведения об авторах:

Авербах Михаил Михайлович – проф., г.н.с. отд. иммунологии ФГБНУ «ЦНИИТ»

Эргешов Атаджан Эргешович – проф., директор ФГБНУ «ЦНИИТ»

Контактная информация:

Гергерт Владислав Яковлевич – проф., зав. отд. иммунологии ФГБНУ «ЦНИИТ», тел.: 8(499)785-90-72, 8(926)355-76-31; e-mail: hergertv@mail.ru

в подобных условиях роль инкубаторов для микобактерий, способствуя их жизнедеятельности [9].

В то же время обнаружено, что заражение нейтрофилов человека МБТ H37Rv и H37Ra может вызывать быструю гибель клеток через апоптоз, индуцируемый взаимодействием *M. tuberculosis* с рецептором TLR2 [10]. В свою очередь фагоцитоз макрофагами нейтрофилов, вошедших в апоптоз, повышает продукцию провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), играющего значительную роль в защите от ТБ. Таким образом, апоптоз зараженных нейтрофилов может в определенных условиях представлять собой важный защитный механизм, приводящий к избирательному удалению зараженных клеток из очага воспаления и усиливающий функциональную активность тканевых макрофагов.

Кроме того, клинические наблюдения R. Martineau и соавт. позволили прийти к заключению, что существенная роль нейтрофилов во врожденной резистентности к туберкулезной инфекции связана также с их способностью продуцировать катионные антимикробные пептиды (КАП) [11]. Пептидные фрагменты КАП с преобладающей иммуномодулирующей активностью получили обозначение IDR (сокращение от innate defense regulator, в русской транскрипции – РЕИ – регуляторы естественного иммунитета) [12]. РЕИ характеризует отсутствие прямого противомикробного действия, однако они способны модулировать цитостатический эффект макрофагов и нейтрофилов в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Одним из первых, разрешенных к клиническому применению в России препаратов, отнесенных в группу IDR – РЕИ, является глутоксим (синтетический аналог). Было показано, что эффект глутоксима связан с положительным влиянием на выживание зараженных макрофагов в культуре *in vitro* и более выраженную гибель микобактерий в них [13]. Подобным образом оказывает влияние и добавление к макрофагам (*ex vivo*), содержащим микобактерии, полиморфно-ядерных нейтрофилов, продуцирующих КАП.

На ранних этапах инфицирования при аэрогенном или интраназальном заражении наряду с макрофагами первыми в ткань легких мигрируют Т-лимфоциты, имеющие $\gamma\delta$ -рецепторы. Эти клетки активируются ранними низкомолекулярными белками вирулентных МБТ, такими как ESAT6 и CPF10 или небелковыми антигенами, объединенными под общим названием «фосфоантигены», имеющими химическую структуру, подобную синтетическому моноэтилфосфату [14, 15]. Функциональное значение этой субпопуляции Т-клеток до конца не выяснено, поскольку их количество нарастает лишь в ранние периоды ТБ и не коррелирует с прогрессированием туберкулезного процесса. В большей части этих клеток обнаружен гранзим В и поэтому предполагается, что данные клеточные элементы, распознающие широкий спектр фосфоантигенов, могут быть частью системы врожденного иммунитета, другими словами, являются лимфоцитами, оказывающими цитотоксическое действие на клетки-мишени. Впоследствии они могут продолжать обнаруживаться среди клеток гранулемы, располагаются диффузно, их количество не нарастает, но большая часть из них имеет гранулы гранзима. Функционально этот тип клеток способен также продуцировать интерлейкин (ИЛ) 2.

МБТ, попадая в макрофаги, не всегда разрушаются и могут сохраняться в фагосомах и даже продолжать размножение в тех случаях, когда не происходит слияния фагосомы с лизосомой, и в этом случае фагоцитоз носит незавершенный характер. В случаях, когда процесс переваривания МБТ блокируется, происходит разрушение

макрофагов и выход МБТ из поглотивших их клеток, впоследствии они вновь фагоцитируются другими макрофагами. Можно добавить, что множество генов микобактерий, контролирующих, в частности, факторы вирулентности, биосинтез клеточной стенки и липидный метаболизм, также способны обеспечивать их выживание в макрофагах хозяина [16]. С другой стороны, генетический контроль чувствительности и резистентности к микобактериальным инфекциям у человека и животных также носит полигенный характер и затрагивает различные механизмы естественной резистентности, а также адаптивного иммунного ответа [17, 18]. В этой связи, анализируя связь между генетическими различиями по восприимчивости к инфекции с различиями по эффективности антимикобактериальной защиты на клеточном и субклеточном уровнях, необходимо очень четко определять условия, в которых можно зарегистрировать физиологическую значимость того или иного механизма протекции.

Суммируя представленные выше сведения, можно констатировать, что при первичном инфицировании в макроорганизме присутствует достаточно широкий спектр механизмов, обеспечивающих защиту от развития клинических форм ТБ. Можно добавить к этому наличие в дыхательных путях широко специфичных IgA, препятствующих образованию колоний микобактерий и способствующих их клиренсу. К популяциям клеток, ограничивающих развитие инфекции и присутствующих в легких, можно также отнести мастоциты и естественные киллеры (НК-клетки). Мастоциты хорошо выявляются в подслизистом слое верхних дыхательных путей и единичные клетки можно наблюдать в межальвеолярных перегородках. Точная роль мастоцитов в гомеостазе ткани легких в норме не ясна, но предполагается, что они посредством выброса широкого набора биологически активных веществ (ФНО- α , кателицидины, гистамин, простагландины, хемокины, свободные радикалы и факторы роста) могут повреждать клеточную стенку микроорганизмов, а также регулировать в последующем развитие адаптивного иммунитета, функцию ДК, регуляторных Т-клеток (Treg), приток нейтрофилов и В-клеток [19]. НК-клетки в легких представлены субпопуляцией инвариантных НК-клеток, отличающихся от более распространенной субпопуляции НК характером α -цепи Т-клеточного рецептора. Мыши, нокауты по данной цепи, сильно подвержены различным бактериальным и вирусным инфекциям и плохо отвечают на аллергены, т.е., вероятно, инвариантные НК-клетки регулируют ответ в ткани легких на определенные антигенные структуры, распознающиеся через CD1d-рецепторы, а также способны продуцировать интерферон (ИФН)- γ , который на этом этапе способен инициировать последующее развитие иммунного ответа по типу Т-хелперов (Th) 1 и усиливать цитотоксические механизмы в отношении микобактерий [20, 21].

Несмотря на то, что уже достаточно много известно о составе и функции клеток ткани легких в норме, к настоящему моменту нет представления о том, как преодолевается толерантность к антигенным воздействиям, на уровне каких клеток (альвеолярных макрофагов, ДК или регуляторных Т-клеток) происходит основной сбой и возникает интенсивное воспаление у тех 5–10% инфицированных людей, склонных к развитию клинических форм ТБ. Не исключено, что у этих лиц имеет место генетически обусловленная более высокая восприимчивость к данному заболеванию, реализуемая полиморфизмом генов, контролирующих протективные иммунологические функции, что в итоге приводит к дисбалансу формирования защиты от ТБ на уровне естественного иммунитета. В остальных случаях наличие опи-

саных выше протективных механизмов оказывается достаточно для подавления МБТ, создания иммунологической памяти. Нередко в результате взаимодействия МБТ и механизмов сопротивляемости макроорганизма возникают минимальные остаточные изменения в виде ограниченного фиброза либо кальцинатов, в которых микобактерии могут длительно находиться в dormantном состоянии.

Формирование воспалительных и протективных эффектов в местах локализации МБТ

Развитие ответной воспалительной реакции и интенсивное включение механизмов адаптивного иммунитета, очевидно, происходит при несостоятельности защитного эффекта на уровне естественных механизмов защиты от первичного инфицирования. МБТ после попадания в альвеолы с потоком вдыхаемого воздуха начинают проникать в интерстиций и легочную паренхиму, используя ESAT/ESX экскреторные молекулы, где вокруг них формируется очаг воспаления. Там они захватываются макрофагами и ДК, которые в основном транспортируют их антигены в дренирующие лимфоузлы, где происходит инициализация антиген-специфического Т-клеточного иммунного ответа [22]. В зоне воспаления быстро аккумулируются макрофаги интерстициального слоя легких, в эту зону дополнительно мигрируют моноциты, нейтрофилы и $\gamma\delta$ -Т-клетки из кровяного русла, а также вырабатывается целый ряд гуморальных факторов из различных типов клеток (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-17, хемокины CXCL-10, ИЛ-8).

При встрече с МБТ формируются CD4-отрицательные и CD8-положительные Т-клетки, распознающие микобактериальные антигены в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса и МНС I класса. Попавшие в макрофаги МБТ локализуются преимущественно в фагосомах, что соответствует программе процессирования микобактериальных антигенов по пути МНС II. В то же время имеются свидетельства выхода МБТ в цитозоль и, соответственно, презентации ее антигенов на молекулах МНС I [23]. По-видимому, имеются и другие механизмы эффективной стимуляции обеих популяций (CD4 и CD8) Т-клеток, например, кросс-презентация и ксенофагия [24–26].

Центральная роль в защите от ТБ среди Т-клеток принадлежит Th первого типа (Th-1) – продуцентам таких цитокинов, как интерферон-гамма (ИФН- γ), ФНО и ИЛ-2. ИФН- γ считается основным индуктором туберкулостатической активности макрофагов. Наряду с Th-1 на ранней воспалительной стадии ТБ происходит генерация клеток Th-17, играющих транзиторную роль в формировании протективного иммунитета. Th-17 синтезируют ИЛ-17, стимулирующий приток нейтрофилов и продуцирующих ИФН- γ CD4⁺ Т-клеток, мобилизуя ответ по типу Th-1 в борьбе против МБТ [27].

В противоположность Th-1 и Th-17, ответ по типу Th-2 играет, судя по всему, негативную роль при ТБ. Активация CD4⁺ Th-2-клеток ведет к усилению секреции ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 и, соответственно, подавлению ответа по типу Th-1 [28]. Аналогичным образом регуляторные Т-клетки (Treg) продуцируют ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), подавляющие формирование и функцию Th-1 и Th-17 [28]. Treg (регуляторные Т-клетки) часто накапливаются в очагах воспаления больших активными формами ТБ, где оказывают неблагоприятное влияние на течение заболевания [29]. В целом благоприятная реакция CD4⁺ Т-клеток на МБТ базируется, по-видимому, на точно

настраиваемом балансе преобладания Th-1 и Th-17 при минимальном участии Th-2 и Treg. CD8 Т-клетки также продуцируют цитокины I типа, а в дополнение к этому способны убивать инфицированные МБТ макрофаги, выступая в этом случае в роли цитолитических Т-клеток [30]. Кроме того, они (CD8 Т-клетки) способны секретировать перфорин и гранулизин, которые могут убивать МБТ непосредственно [31].

На этом этапе мобилизованные механизмы адаптивного иммунитета способны уничтожить МБТ или значительно ограничить их жизнедеятельность при хорошо сбалансированном ответе. Подобные процессы в сочетании с адекватной химиотерапией могут привести к заживлению туберкулезных поражений, конечно, с более заметными остаточными изменениями или к продуктивному течению заболевания. Однако не всегда это происходит, и в результате активации CD4⁺ Th-2-клеток, а также Treg наступает подавление цитолитических процессов в отношении МБТ. При этом увеличивается синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 4, 5, 6, 10), приводящий к распространению зоны воспаления. Безусловно, на фоне адекватно подобранного химиотерапевтического лечения, ограничивающего и подавляющего рост МБТ, наступает следующий защитный этап – этап отграничения микобактерий от окружающей ткани за счет гранулемообразования, что может обеспечить в последующем также продуктивный характер течения ТБ.

Туберкулезная гранулема

У человека гранулема имеет некротический центр, окруженный клеточным ограничительным валом из макрофагов, эпителиоидных клеток (ЭК), многоядерных гигантских клеток Пирогова–Лангханса (МГК) и лимфоцитов [32]. Макрофаги, находящиеся в гранулеме, дифференцируются в ЭК, МГК и пенстые макрофаги (ПМ) [33]. МГК располагаются в туберкулезных гранулемах, как правило, близко к центру, а по периферии формируются ЭК. Центр гранулемы представлен казеозным некрозом ткани, который окружен макрофагами, ЭК и лимфоцитами (CD4⁺, CD8⁺), а по периферии гранулемы располагаются в виде отдельных скоплений В-лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты. В некротическом центре далеко не во всех гранулемах определяются микобактерии, чаще всего они обнаруживаются в клеточном вале. Сам по себе некроз создает неблагоприятные условия для роста МБТ в виду снижения парциального давления кислорода (pO₂). На характер и скорость гранулемообразования влияет вирулентность микроба, а также степень выраженности специфического иммунитета [33].

МБТ часто выявляются в ПМ, которые располагаются на границе между некротическим центром гранулемы и окружающим его клеточным валом. При моделировании гранулемы *in vitro* показано, что ПМ образуются только при наличии в культуре вирулентных микобактерий (*M. tuberculosis*, *M. avium*) и крайне редко при наличии невирулентных штаммов (*M. smegmatis*) [34]. Формирование ПМ индуцируют миколовые кислоты *M. tuberculosis* и особенно оксигенированные кетомиколовые кислоты, образование которых зависит от работы гена «hma» *M. tuberculosis*. Выключение этого гена приводило к отсутствию формирования ПМ и, наоборот, перенос гена в *M. smegmatis* приводил к образованию ПМ. Образовавшиеся вследствие поглощения микобактерий ПМ теряют способность к их дальнейшему фагоцитозу и перераживанию, что показано отсутствием в ПМ респираторного взрыва. МБТ, содержащиеся в ПМ, находятся в малоактивном состоянии, подтвержденным экспрессией

соответствующего гена *dosR*, который был обнаружен методом RT-PCR [34]. С другой стороны, показано, что при определенных обстоятельствах ПМ могут являться источником распространения инфекции в зараженном макроорганизме, особенно при расплавлении гранулемы [35]. Авторы считают, что ПМ находятся в тесной связи с наличием некроза в гранулеме, поскольку было показано, что ПМ перманентно секретируют ФНО- α , являющийся также известным проинфламаторным фактором.

ЭК так же, как и МГК, являются производными макрофагов. Они, в отличие от макрофагов, обладают меньшей фагоцитарной активностью, не совсем ясен вопрос о степени антиген-презентирующей их способности. Т. Mustafa, Н.Г. Wiker и соавт. полагают, что ЭК, содержащие микобактериальные продукты, избегают апоптоза и могут сливаться в МГК [36]. Незначительное число ЭК экспрессируют TGF- β , обладающий супрессорной функцией, которая у этой субпопуляции макрофагов еще недостаточно выражена по отношению к Т-клеткам и выработке ФНО- α и ИФН- γ . В противоположность этому, у МГК потеряна способность к захвату микобактерий, но достаточно выражена активность к презентации антигена, поскольку по фенотипу они похожи на ДК.

Следовательно, формирование гранулемы направлено на отграничение МБТ от окружающей ткани, благодаря которому снижается активность микобактерий в результате создания неблагоприятных условий для их жизнедеятельности и переходу в dormantное состояние, особенно в отсутствие кислорода в пределах гранулемы. При этом в определенной степени, очевидно, развиваются процессы сдерживания активности иммунокомпетентных клеток, располагающихся периферически от скопления ЭК, и, соответственно, подавления интенсивности компонентов воспаления за счет повышения активности супрессорных механизмов. Эти процессы сопровождаются нарастанием активации фибробластов, фиброзообразования, что ведет к уплотнению гранулемы и сдавливанию кровеносных сосудов с дальнейшим нарушением газообмена [37]. Безусловно, что при завершении активности туберкулезного процесса, благодаря синергичному воздействию химиотерапии и механизмов иммунологической протекции, происходит эффективное отграничение МБТ от окружающей легочной ткани, однако и в этом случае с более выраженными остаточными изменениями.

Образование каверн

Стройных представлений о механизме распада легочной ткани при туберкулезной инфекции и участии в этом процессе различных иммунологических компонентов окончательно не сформировано. Предполагается, что дисбаланс составляющих локального воспаления приводит к обширному некрозу гранулем и попаданию их расплавленного содержимого в бронхи [38]. Появились также сведения о том, что основой образования каверны могут служить гипервоспалительные пневмонические фокусы, наблюдаемые, в частности, при казеозной пневмонии [39]. Эти предположения были косвенно подтверждены как в эксперименте, так и в клинике [40]. Выраженность воспалительного ответа, способствующая деструкции, коррелировала с сильной реакцией гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и с повышенным высвобождением количества липидов микобактерий, особенно корд-фактора [41, 42]. Эти данные свидетельствуют о том, что вирулентность микобактерий может влиять на развитие некротических процессов.

В развитии деструкции легочной ткани, богатой коллагеном, способны участвовать ферменты, вызывающие распад матрицы. По крайней мере, гидролитические ферменты были выявлены в очагах поражения в эксперименте у кроликов [43]. Повышенное содержание коллагеназы обнаружено в гранулемах при исследовании в нескольких экспериментальных моделях ТБ и у больных ТБ [44–47]. Целый ряд исследований, проведенных на различных экспериментальных моделях туберкулезной инфекции (кролики, морские свинки, мыши), подтвердил особую роль ферментов, разрушающих матрицу, в развитии некротических туберкулезных поражений, приводящих в итоге к полостным образованиям [48–50]. Р. Elkington и соавт. показали аналогичную иммунопатологическую роль металлопротеиназы (ММП)-1 при ТБ у человека и на экспериментальной модели у трансгенных мышей, а N.F. Walker и соавт. обнаружили, что лечение доксициклином и наличие HIV-инфекции (human immunodeficiency virus) подавляет матрикс-разрушающее действие ММП [45, 47]. Последний факт интересен тем, что для развития полостных образований, вероятно, необходима синхронизация действия протеиназ с наличием выраженного иммунологически зависимого воспаления, о чем указывалось выше и что отсутствует, по-видимому, у лиц, скомпрометированных HIV-инфекцией.

Целый ряд фактов указывает на то, что возможную негативную роль в распаде легочной ткани могут играть нейтрофилы. Так, показано, что у больных ТБ присутствует в легких значительное количество нейтрофилов, особенно в местах формирования каверн [51]. N.F. Walker и соавт. в секреторной жидкости больных ТБ обнаружили повышенное содержание ММП-8 [47]. По данным M. Nager, J.B. Cowland, N. Borggaard, эта коллагеназа в основном присутствует в нейтрофильных гранулах [52]. Иммуногистохимически подтверждена экспрессия ММП-8 в таких нейтрофилах, а уровень синтезированного ММП-8 коррелировал с частотой образования полостей распада [53]. По мнению этих авторов, доказательством вовлечения коллагеназы в туберкулезный процесс служит тот факт, что МБТ запускает продукцию ММП-1 для инициации ранней деструкции уплотненных очагов воспаления. Впоследствии нейтрофилы способствуют созреванию каверн с помощью заранее накопленной ММП-8.

На процессы деструкции могут оказывать влияние и МБТ. А. Kubler и соавт. указали на дисрегуляторную способность МБТ в отношении баланса протеаз/ингибиторов протеаз (ММП/ТИМР) [48]. Этот дисбаланс способен приводить к быстрому образованию полостей распада в легочной ткани при усиленной репликации микобактерий. I.M. Orme опубликовал новые данные, касающиеся патогенеза ТБ, указывая на роль некроз-ассоциированных внеклеточных кластеров (NEC) в качестве инициаторов образования каверн [54]. Их влияние происходило в условиях постоянного персистирования МБТ, при выраженной иммунологической реактивности (очевидно воспалительного характера) и инициированных различными факторами некротических реакций.

Роль Т-лимфоцитов в процессе формирования каверн менее ясна. Перикавитарные зоны характеризуются пониженным содержанием лимфоцитов, что, вероятно, объясняет массивную репликацию микобактерий у стенок каверн [55, 56]. Тем не менее, в этой области происходит накопление регуляторных Т-клеток [57]. Вместе с тем на моделях экспериментального ТБ показано, что выраженность ГЗТ коррелирует с частотой формирования каверн, при этом наблюдается дисбаланс протеаз и ингибиторов протеаз [48, 58, 59]. В исследованиях по адаптивному пере-

носу клеток на модели гранулемы, вызванной корд-фактором, все же показана возможная роль CD4⁺-лимфоцитов как индукторов тканевых повреждений [60]. S. Subbian и соавт. в эксперименте на зараженных МБТ кроликах на фоне прогрессирующей активации Т-клеток не получили защиты от формирования каверн, сделав вывод о негативной роли Т-клеток в этих условиях [59]. Предположение о том, что определенные субпопуляции Т-клеток могут играть негативную роль в формировании каверн, имеет место в некоторых работах [61]. Однако результаты дополнительного анализа полученных данных в этом исследовании привели к выводу о наличии обратной корреляции репликации МБТ и количества антиген-специфических Th-1 и Th-17 внутри гранулематозных образований.

В отличие от имеющихся многочисленных сведений о роли цитокинов в формировании протективного иммунитета при ТБ, прямых данных об их участии в развитии каверн недостаточно. В той же работе Н.Р. Gideon, J. Phuah и соавт. имеется предположение о взаимосвязи клиренса микобактерий с соотношением про- и противовоспалительных интерлейкинов, а также регуляторных Т-клеток [61]. Возможно, что изменение соотношения подобных факторов способно повлиять и на повреждение ткани с последующим образованием каверн. T. Ulfichs, G.A. Kosmiadi и соавт. указывают на то, что ПМ способны повлиять на процесс деструкции легочной ткани посредством выделения ФНО- α [35]. В других работах отмечается косвенное подтверждение об участии в этих процессах ФНО- α , поскольку наиболее высокий уровень специфически стимулированной продукции данного фактора лимфоцитами обнаружен у больных ТБ с наличием полостей распада [62].

Заключение

Следовательно, в отношении патогенеза формирования каверн в настоящее время нет достаточно стройных представлений, раскрывающих последовательную цепь событий. Ясно, что этот процесс должен начинаться с некроза легочной ткани, в котором могут участвовать различные клеточные элементы, продуцирующие протеазы-коллагеназы, разрушающие матрицу, например, MMP-1 и MMP-8. На начальных этапах в большинстве случаев необходимым условием является выраженная ГЗТ, очевидно, усиливающая воспалительный компонент иммунного ответа. Увеличение скорости репликации МБТ при этом сопровождается повышенным высвобождением количества липидов микобактерий (например, корд-фактора), приводящих к дисбалансу протеаз/ингибиторов протеаз (MMP/ТИМР). Распаду легочной ткани может способствовать появление на этом этапе некроз-ассоциированных внеклеточных кластеров (NEC). По мере созревания каверн характеристики воспаления изменяются, появляются у стенок каверн миеоидные клетки и регуляторные Т-лимфоциты, что, вероятно, способствует дальнейшей неконтролируемой репликации микобактерий. Предполагается, что CD4⁺ Т-лимфоциты (возможно их определенная субпопуляция) и ряд провоспалительных цитокинов также способны индуцировать тканевые повреждения. Очевидно, что особенно высокий уровень ФНО- α , обнаруженный у больных ТБ с полостными образованиями, не исключает его участие в некротических процессах. Дальнейшие исследования в этом направлении вселяют надежду на прояснение ситуации по взаимодействию иммунных и иных механизмов, приводящих к формированию каверн.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jahnsen FL, Strickland DH, Thomas JA, Tobagus IT, Napoli S, Zosky GR, Turner DJ, Sly PD, Stumbles PA, Holt PG. Accelerated antigen sampling and transport by airway mucosal dendritic cells following inhalation of a bacterial stimulus. *J Immunol.* 2006;177:5861-7. doi: 10.4049/jimmunol.177.9.5861
- Agace WW. Tissue-tropic effector T cells: generation and targeting opportunities. *Nature Rev Immunol.* 2006;6:682-92. doi: 10.1038/nri1869
- Lund FE, Hollifield M, Schuer K, Lines JL, Randall TD, Garvy BA. B cells are required for generation of protective effector and memory CD4 cells in response to pneumocystis lung infection. *J Immunol.* 2006;176: 6147-54. doi: 10.4049/jimmunol.176.10.6147
- Holt PG, Sedgwick JD. Suppression of IgE responses following antigen inhalation: a natural homeostatic mechanism, which limits sensitization to aeroallergens. *Immunol Today.* 1987;8:14-5. doi: 10.1016/0167-5699(87)90825-5
- Ерохин В.В. Функциональная морфология легких. М.: Медицина, 1987 [Erokhin VV. Functional morphology of the lung. Moscow: Medicine, 1987 (In Russ.)].
- Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, Keadze T, Mallia P, Stanciu LA, Parker HL, Slater L, Lewis-Antes A, Kon OM, Holgate ST, Davies DE, Kosenko SV, Papi A, Johnston SL. Role of deficient type III interferon- γ production in asthma exacerbations. *Nature Med.* 2006;12: 1023-6. doi: 10.1038/nm1462
- Cox G, Gaudie J, Jordana M. Bronchial epithelial cell-derived cytokines (G-CSF and GM-CSF) promote the survival of peripheral blood neutrophils in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992;7:507-13. doi: 10.1165/ajrcmb/7.5.507
- Kato A, Truong-Tran AQ, Scott AL, Matsumoto K, Schleime RP. Airway epithelial cells produce B cell-activating factor of TNF family by an IFN- β -dependent mechanism. *J Immunol.* 2006;177:7164-72. doi: 10.4049/jimmunol.177.10.7164
- Eruslanov EB, Lyadova IV, Kondratieva TK, Majorov KB, Scheglov IV, Orlova MO, Apt AS. Neutrophil responses to Mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible and resistant mice. *Infect Immun.* 2005 Mar;73(3):1744-53. doi: 10.1128/IAI.73.3.1744-1753.2005
- González-Cortés C, Reyes-Ruvalcaba D, Diez-Tascón C, Rivero-Lezcano OM. Apoptosis and oxidative burst in neutrophils infected with Mycobacterium spp. *Immunol Lett.* 2009 Sep 22;126(1-2):16-21. doi: 10.1016/j.imlet.2009.07.006
- Martineau AR, Newton SM, Wilkinson KA, Kampmann B, Hall BM, Nawroly N, Packe GE, Davidson RN, Griffiths CJ, Wilkinson RJ. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria. *J Clin Invest.* 2007 Jul;117(7):1988-94. doi: 10.1172/JCI31097
- Easton DM, Nijnik A, Mayer ML, Hancock REW. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives. *Trends in Biotechnology.* 2009;27(10):582-90. doi: 10.1016/j.tibtech.2009.07.004
- Еремеев В.В., Гергерт В.Я. Изучение способности препарата глутоксим влиять на антибактериальную активность фагоцитов чувствительных и устойчивых к туберкулезу мышей. *Туберкулез и болезни легких.* 2013;7:43-7 [Eremeev VV, Gergert VYa. Study of the ability of the drug Glutoxim to influence the antibacterial activity of phagocytes sensitive and resistant to tuberculosis mice. *Tuberculosis and lung disease.* 2013;7:43-7 (In Russ.)].
- Szereday L, Baliko Z, Szekeres-Bartho J. T-cell subsets in patients with active Mycobacterium tuberculosis infection and tuberculin anergy. *Clin Exp Immunol.* 2003;131:287-91. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02063.x
- Huang D, Shen Y, Qiu L, et al. Immune distribution and localization of phosphoantigen-specific V γ 2V δ 2 T cells in lymphoid and nonlymphoid tissues in Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immunol.* 2008;76:426-36. doi: 10.1128/IAI.01008-07
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature.*

- 1998 Jun 11;393(6685):537-44. Erratum in: *Nature*. 1998 Nov 12;396(6707):190.
17. Апт А.С., Кондратьева Т.К. Туберкулез: патогенез, иммунный ответ и генетика хозяина. *Молекулярная биология*. 2008;42(5):880-90 [Apt AS, Kondratyeva TK. Tuberculosis: pathogenesis, immune response and host genetics. *Molecular biology*. 2008;42(5):880-90 (In Russ.)].
 18. Di Pietrantonio T, Correa JA, Orlova M, Behr MA, Schurr E. Joint effects of host genetic background and mycobacterial pathogen on susceptibility to infection. *Infect Immun*. 2011 Jun;79(6):2372-8. doi: 10.1128/IAI.00985-10
 19. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast Cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:749-86. doi:10.1146/annurev.immunol.21.120601.141025
 20. Tupin E, Kinjo Y, Kronenberg M. The unique role of natural killer T cells in the response to microorganisms. *Nature Rev Microbiol*. 2007;5:405-17. doi: 10.1038/nrmicro1657
 21. Cooper AM, Khader SA. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunol Rev*. 2008;226:191-204. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00702.x
 22. Orme IM, Basaraba RJ. The formation of the granuloma in tuberculosis infection. *Seminars in Immunology*. 2014;26:601-9. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.009
 23. Van der Wel N, Hava D, Houben D, Fluitsma D, van Zon M, Pierson J, Brenner M, Peters PJ. M. tuberculosis and M. leprae translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell*. 2007 Jun 29;129(7):1287-98. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.059
 24. Schaible UE, Winau F, Sieling PA, Fischer K, Collins HL, Hagens K, Modlin RL, Brinkmann V, Kaufmann SH. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. *Nat Med*. 2003;9(8):1039-46. doi: 10.1038/nm906
 25. Winau F, Weber S, Sad S, de Diego J, Hoops SL, Breiden B, Brinkmann V, Kaufmann SH, Schaible UE. Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis. *Immunity*. 2006 Jan; 24(1):105-17. doi: 10.1016/j.immuni.2005.12.001
 26. Deretic V. Autophagy, an immunologic magic bullet: Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation block and how to bypass it. *Future Microbiol*. 2008 Oct;3(5):517-24. doi: 10.2217/17460913.3.5.517
 27. Prezzemolo T, Guggino G, La Manna MP, Di Liberto D, Dieli F, Caccamo N. Functional Signatures of Human CD4 and CD8 T Cell Responses to Mycobacterium tuberculosis. *Front Immunol*. 2014;5:180. doi: 10.3389/fimmu.2014.00180
 28. Belkaid Y, Tarbell K. Regulatory T cells in the control of host-microorganism interactions. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:551-89. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132723
 29. Guyot-Revoll V, Innes JA, Hackforth S, Hinks T, Lalvani A. Regulatory T cells are expanded in blood and disease sites in patients with tuberculosis. *Am J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(7):803-10. doi: 10.1164/rccm.200508-1294OC
 30. Ottenhoff TH, Kaufmann SH. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go. *PLoS Pathog*. 2012;8(5):e1002607. doi: 10.1371/journal.ppat.1002607
 31. Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich CJ, Ganz T, Thoma-Uszynski S, Melián A, Bogdan C, Porcelli SA, Bloom BR, Krensky AM, Modlin RL. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science*. 1998 Oct 2;282(5386):121-5. doi: 10.1126/science.282.5386.121
 32. Ulrichs T, Kaufmann SHE. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J Pathol*. 2006 Jan;208(2):261-9. doi: 10.1002/path.1906
 33. Cardona PJ, Llatjos R, Gordillo S, Díaz J, Ojanguren I, Ariza A, Ausina V. Evolution of granulomas in lungs of mice infected aerogenically with Mycobacterium tuberculosis. *Scand J Immunol*. 2000;52:156-63. doi: 10.1046/j.1365-3083.2000.00763.x
 34. Peyron P, Vaubourgeix J, Poquet Y, et al. Foamy Macrophages from Tuberculous Patients' Granulomas Constitute a Nutrient-Rich Reservoir for M.tuberculosis Persistence. *PLoS Pathog*. 2008;4:1-14. doi: 10.1371/journal.ppat.1000204
 35. Ulfichs T, Kosmiadi GA, Trusov V, Jörg S, Pradl L, Titukhina M, Mishenko V, Gushina N, Kaufmann SH. Human tuberculosis granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung. *J Pathol*. 2004;204:217-28. doi: 10.1002/path.1628
 36. Mustafa T, Wiker HG, Mørkve O, Sviland L. Differential expression of mycobacterial antigen MPT64, apoptosis and inflammatory markers in multinucleated giant cells and epithelioid cells in granulomas caused by Mycobacterium tuberculosis. *Virchows Arch*. 2008;452:449-56. doi: 10.1007/s00428-008-0575-z
 37. Ерохин В.В. Морфофункциональное состояние клеток легких при туберкулезном воспалении. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина, 2000:422-448 [Erokhin VV. Morphofunctional state of lung cells in tuberculous inflammation. In the book: Lung cell biology in normal and pathological conditions. Moscow: Medicine, 2000: 422-448 (In Russ.)].
 38. Dannenberg AM Jr. Roles of cytotoxic delayed-type hypersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunobiology*. 1994;191(4-5):461-73. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80452-3
 39. Hunter RL. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011;91(6):497-509. doi: 10.1016/j.tube.2011.03.007
 40. Hunter RL, Jagannath C, Actor JK. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice: contradiction of long-held beliefs. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007;87(4):267-78. doi: 10.1016/j.tube.2006.11.003
 41. Hunter RL, Olsen M, Jagannath C, Actor JK. Trehalose-6, 6'-dimycolate and lipid in the pathogenesis of caseating granulomas of tuberculosis in mice. *Am J Pathol*. 2006;168(4):1249-61. doi: 10.2353/ajpath.2006.050848
 42. Rhoades ER, Geisel RE, Butcher BA, McDonough S, Russell DG. Cell wall lipids from Mycobacterium bovis BCG are inflammatory when inoculated within a gel matrix: characterization of a new model of the granulomatous response to mycobacterial components. *Tuberculosis (Edinb)*. 2005;85(3):159-76. doi: 10.1016/j.tube.2004.10.001
 43. Dannenberg AM Jr. Liquefaction and cavity formation in pulmonary TB: a simple method in rabbit skin to test inhibitors. *Tuberculosis (Edinb)*. 2009;89(4):243-7. doi: 10.1016/j.tube.2009.05.006
 44. Volkman HE, Pozos TC, Zheng J, Davis JM, Rawls JF, Ramakrishnan L. Tuberculous granuloma induction via interaction of a bacterial secreted protein with host epithelium. *Science*. 2010;327(5964):466-9. doi: 10.1126/science.1179663
 45. Elkington P, Shiomi T, Breen R, Nuttall RK, Ugarte-Gil CA, Walker NF, Saraiva L, Pedersen B, Mauri F, Lipman M, Edwards DR, Robertson BD, D'Armiento J, Friedland JS. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1827-33. doi: 10.1172/JCI45666
 46. Mehra S, Pahar B, Dutta NK, Conerly CN, Philippi-Falkenstein K, Alvarez X, Kaushal D. Transcriptional reprogramming in nonhuman primate (rhesus macaque) tuberculosis granulomas. *PLoS One*. 2010;5(8):e12266. doi: 10.1371/journal.pone.0012266
 47. Walker NF, Clark SO, Oni T, Andreu N, Tezera L, Singh S, Saraiva L, Pedersen B, Kelly DL, Tree JA, D'Armiento JM, Meintjes G, Mauri FA, Williams A, Wilkinson RJ, Friedland JS, Elkington PT. Doxycycline and HIV infection suppress tuberculosis-induced matrix metalloproteinases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(9):989-97. doi: 10.1164/rccm.201110-1769OC
 48. Kubler A, Luna B, Larsson C, Ammerman NC, Andrade BB Orandle M, Bock KW, Xu Z, Bagei U, Mollura DJ, Marshall J, Burns J, Winglee K, Ahidjo BA, Cheung LS, Klunk M, Jain SK, Kumar NP, Babu S, Sher A, Friedland JS, Elkington PT, Bishai WR. Mycobacterium tuberculosis dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation. *J Pathol*. 2015;235(3):431-44. doi: 10.1002/path.4432
 49. Horwitz MA, Harth G. A new vaccine against tuberculosis affords greater survival after challenge than the current vaccine in the guinea pig model of pulmonary tuberculosis. *Infect Immun*. 2003;71(4):1672-9. doi: 10.1128/iai.71.4.1672-1679.2003
 50. Calderon VE, Valbuena G, Goez Y, Judy BM, Huante MB, Sutjita P, Johnston RK, Estes DM, Hunter RL, Actor JK, Cirillo JD, Endsley JJ. A humanized mouse model of tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(5):e63331. doi: 10.1371/journal.pone.0063331
 51. Barry S, Breen R, Lipman M, Johnson M, Janossy G. Impaired antigen-specific CD4(+) T-lymphocyte responses in cavitary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2009;89(1):48-53. doi: 10.1016/j.tube.2008.07.002

52. Hager M, Cowland JB, Borregaard N. Neutrophil granules in health and disease. *J Intern Med.* 2010;268(1):25-34. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02237.x
53. Ong CW, Elkington PT, Brilha S, Ugarte-Gil C, Tome-Esteban MT, Tezera LB, Pabisiak PJ, Moores RC, Sathyamoorthy T, Patel V, Gilman RH, Porter JC, Friedland JS. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis. *PLoS Pathog.* 2015;11(5):e1004917. doi: 10.1371/journal.ppat.1004917
54. Orme IM. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2014; 94(1):8-14. doi: 10.1016/j.tube.2013.07.004
55. Guidry TV, Hunter RL Jr, Actor JK. Mycobacterial glycolipid trehalose 6,6'-dimycolate-induced hypersensitive granulomas: contribution of CD4+ lymphocytes. *Microbiology.* 2007;153(Pt10):3360-9. doi: 10.1099/mic.0.2007/010850-0
56. Dorhoi A, Reece ST, Kaufmann SHE. Immunity to intracellular bacteria. In: Paul WE (ed) *Fundamental Immunology*, 7th edn. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2012:973-1000. doi: 10.1002/eji.201141548
57. Kaplan G, Post FA, Moreira AL, Wainwright H, Kreiswirth BN, Tanverdi M, Mathema B, Ramaswamy SV, Walther G, Steyn LM, Barry CE 3rd, Bekker LG. Mycobacterium tuberculosis growth at the cavity surface: a microenvironment with failed immunity. *Infect Immun.* 2003;71(12):7099-108. doi: 10.1128/iai.71.12.7099-7108.2003
58. Welsh KJ, Risin SA, Actor JK, Hunter RL. Immunopathology of post-primary tuberculosis: increased T regulatory cells and DEC-205-positive foamy macrophages in cavitory lesions. *Clin Dev Immunol.* 2011;307631. doi: 10.1155/2011/307631
59. Subbian S, Tsenova L, Yang G, O'Brien P, Parsons S, Peixoto B, Taylor L, Fallows D, Kaplan G. Chronic pulmonary cavitory tuberculosis in rabbits: a failed host immune response. *Open Biol.* 2011;(4):110016. doi: 10.1098/rsob.110016
60. Nedeltchev GG, Raghunand TR, Jassal MS, Lun S, Cheng QJ, Bishai WR. Extrapulmonary dissemination of Mycobacterium bovis but not Mycobacterium tuberculosis in a bronchoscopic rabbit model of cavitory tuberculosis. *Infect Immun.* 2009;77(2):598-603. doi: 10.1128/IAI.01132-08
61. Gideon HP, Phuah J, Myers AJ, et al. Variability in tuberculosis granuloma T cell responses exists, but a balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with sterilization. *PLoS Pathog.* 2015;11(1): e1004603.
62. Гергерт В.Я., Авербах М.М., Космиади Г.А., Абрамова З.П., Хоменко И.С. Цитокины при туберкулезе (обзор). *Вестник РАМН.* 1995;7:33-8 [Gergert VYa, Averbach MM, Komedi GA, Abramova ZP, Khomenko IS. Cytokines in tuberculosis (review). *Vestnik RAMN.* 1995;7:33-8 (In Russ.)].

Поступила 15.06.2018