

ЦИТОКИНЫ КАК МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

М.В. Мезенцева¹, В.А. Стаханов², М.В. Захарова³, И.Ф. Зотова¹,
М.И. Трегубова¹, И.М. Шаповал¹

¹ ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

² ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

³ Противотуберкулезный клинический диспансер № 4, Москва

Резюме. Во взаимодействие возбудителя туберкулеза с организмом человека вовлечены многие звенья иммунной системы. Существует ряд публикаций о значимости интерферонов и других цитокинов при туберкулезе легких. Нами проведены исследования состояния системы интерферона и цитокинов у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. В результате наших исследований была показана прямая связь клинической и иммунологической эффективности комплексного лечения этих больных. Активная экспрессия гена IL-6 коррелирует с замедленной динамикой рассасывания инфильтратов в легочной ткани и длительным сохранением респираторных жалоб у больных в процессе лечения, экспрессия гена IL-12 — с малым объемом инфильтратов в легочной ткани до лечения, экспрессия гена IL-1 β — с уменьшением сроков ликвидации интоксикации и респираторных жалоб у больных в процессе лечения. Знания о нарушениях в цитокиновой регуляторной сети необходимы для определения динамики развития заболевания и эффективности лечения, а также для назначения иммунотерапии.

Ключевые слова: впервые выявленный инфильтративный туберкулез легких, иммунитет, цитокины, интерлейкины, интерферон.

CYTOKINES AS MARKERS OF THE INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS DEVELOPMENT

Mezentseva M.V., Stakhanov V.A., Zakharova M.V., Zotova I.F., Tregubova M.I., Shapoval I.M.

Abstract. Many parts of immune system are involved in interaction of *M. tuberculosis* and human organism. There are some publications concerning significance of interferon and other cytokines in lung tuberculosis. Our research group investigated condition of interferon and cytokines systems in patients with firstly detected infiltrative lung tuberculosis. The results of this study have shown direct links between clinical and immunological efficacy of the complex treatment of such patients. The active expression of IL-6 gene correlates with slow dynamics of lung infiltrate resolution and long saving of patient's complaint for respiratory tract symptoms during the treatment. The expression of IL-12 gene linked to small volume of infiltrates in lung tissue before treatment whereas expression of IL-1 β gene correlates with decrease of intoxication time and respiratory symptoms in patients during therapy. The knowledge about violation in cytokine regulation parts is absolutely necessary to determine dynamics of diseases development and treatment efficacy as well as to use immunotherapy. (*Infekc. immun.*, 2011, vol. 1, N 4, p. 367–372)

Key words: infiltrative pulmonary tuberculosis, immunity, cytokines, interleykines, interferon.

Инфильтративный туберкулез легких, как правило, является результатом прогрессирования очагового туберкулеза легких [13]. Степень поражения легочной ткани напрямую зависит

от состояния иммунной системы организма [2, 16]. При умеренных нарушениях иммунологической реактивности интенсивность экссудативного компонента воспаления незначитель-

поступила в редакцию 26.05.2011
отправлена на доработку 22.06.2011
принята к печати 28.06.2011

© Мезенцева М.В. и соавт., 2011

Адрес для переписки:

Мезенцева Марина Владимировна,
д.м.н., зав. лабораторией
микробиологии латентных инфекций
ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи
Минздрава России

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18,
ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
Минздрава России
Тел./факс: (499) 193-55-82.
E-mail: marmez@mail.ru

на, минимальны и клинические проявления болезни. Значительное ослабление местного и общего иммунитета способствует увеличению численности микробной популяции. Рост численности *M. tuberculosis* (МБТ) в легочной ткани вызывает развитие гиперергической реакции, что увеличивает интенсивность экссудативного компонента воспаления, способствует проявлению различных клинических симптомов [13, 14, 16, 18].

Основное место в лечении больных туберкулезом занимает химиотерапия, направленная на уничтожение инфекционного агента. В последнее время, благодаря многочисленным исследованиям патогенеза этого заболевания, доказано, что успешность лечения зависит не только от правильного подбора антимикобактериальных препаратов, но и от состояния защитных систем организма [2, 5, 14, 16].

За время своей эволюции МБТ приобрели способность уклоняться от иммунного ответа макроорганизма, используя следующие механизмы. Липопотеины клеточной стенки МБТ угнетают экспрессию генов HLA II и процессинг антигена для CD4⁺ Т-клеток, а также ингибируют транскрипционную активность гена, кодирующего IFN γ . Это влечет за собой снижение презентации антигена и активации специфического в отношении МБТ CD4⁺ Т-клеточного ответа. МБТ индуцируют макрофаги к продукции цитокинов, угнетающих функции Т-клеток. Под их воздействием усиливается синтез IL-6 и IL-10, являющихся ингибиторами ряда цитокинов. Помимо этого известно, что МБТ негативно влияют на врожденную защитную функцию макрофагов и способны взаимодействовать с рецепторами, опосредующими фагоцитоз. В результате возбудитель остается в пределах фагосомы и не проникает в цитоплазму, при этом снижая чувствительность макрофагов к IFN γ и ослабляя пролиферацию Т-лимфоцитов [11, 18].

Следовательно, во взаимодействие возбудителя туберкулеза с организмом человека вовлечены многие звенья иммунной системы. Основную роль в этом взаимодействии выполняют Т-лимфоциты и макрофаги. Слаженная работа всех участников этого процесса обеспечивается цитокинами, регулируемыми межклеточные взаимодействия. Одними из активаторов функций макрофагов являются интерфероны [1, 5, 12]. По значимости в иммуногенезе система интерферона приближается к системе иммунитета [6].

Роль интерферонов и других цитокинов в защите от бактерий, вирусов, простейших, грибов и гельминтов еще не до конца изучена, но уже сейчас известны основные и наиболее значимые их эффекты в противотуберкулезном иммунитете [1, 2, 6]. Интерфероны способны индуцировать дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов и макрофагов, активировать макрофаги и натуральные киллерные клетки, стимулировать экспрессию антигенов гистосовместимости I класса (IFN α/β) и II класса (IFN γ) [6]. Существует ряд публикаций о проблеме значимости интерферонов и других цитокинов при туберкулезе легких. Отмечено, что у больных туберкулезом легких продукция IFN α и IFN γ значительно снижена, причем наиболее — у больных, выделяющих лекарственно устойчивые (ЛУ) МБТ [1, 3], хотя в сыворотке крови больных туберкулезом уровень IFN α , определяемый методом ИФА, повышается [9].

Проведенные нами исследования (табл. 1) показали, что у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких по сравнению со здоровыми лицами отмечено снижение в 5 раз титров IFN α (у 86% пациентов) и в 1,6 раз титров IFN γ (у 48%), определяемых биологическим тестированием (IFN статус).

Синтез цитокинов, как и других белков, осуществляется в несколько этапов: транс-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ IFN СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ (n = 63)

Показатели	Титры IFN, M \pm m, ME/мл	
	Здоровые	Больные
Сывороточный IFN	2,0 \pm 1,0*	1,61 \pm 1,07*
Спонтанный IFN	0*	0,27 \pm 0,43*
Способность к продукции IFN α	5,0 \pm 1,02**	1,24 \pm 0,83**
Способность к продукции IFN γ	5,5 \pm 1,0*	3,52 \pm 0,75*

Примечания: * значения представлены в виде log₂(титр⁻¹); ** значения представлены в виде 0,1 x log₂(титр⁻¹).

крипция, трансляция и секреция белка. Каждый этап может регулироваться независимо; поэтому, важно знать не только уровень продукции цитокина, но и на каком этапе происходит ингибирование его синтеза. Одними из методов определения экспрессии генов цитокинов по уровню их мРНК являются обратная транскрипция и полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР). При помощи ОТ-ПЦР можно подробно изучить альтернативный сплайсинг цитокинов [10]. В наших экспериментах показано, что ген $IFN\alpha$, в отличие от здоровых лиц, экспрессировался у большинства больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (95%). При этом мРНК $IFN\gamma$ выявлялась практически на уровне здоровых добровольцев (табл. 2). Полученные результаты показали, что у больных синтез $IFN\alpha$ (в значительной степени) и $IFN\gamma$ (в незначительной степени) нарушен на посттранскрипционном уровне. Соответственно, по нашим данным, у этой категории пациентов более выражено нарушение механизмов синтеза $IFN\alpha$, но не $IFN\gamma$. Известно о повышении уровня $IFN\alpha$, регистрируемого методом ИФА, в сыворотке крови больных туберкулезом [9]. В наших исследованиях биологическим методом (IFN статус) были выявлены низкие титры индуци-

рованного $IFN\alpha$. Это может свидетельствовать о наличии у пациентов высоких титров ингибитора этого типа IFN , вырабатываемого при гиперактивации системы IFN .

Среди всех известных интерферонов в настоящее время исследователи уделяют большее внимание противотуберкулезному действию $IFN\gamma$. Существует мнение, что именно этот интерферон действует направленно на механизмы развития МБТ в организме. Его важная роль в антимикобактериальном иммунитете доказана многочисленными экспериментальными исследованиями и подтверждена на практике. Например, мыши, лишённые гена $IFN\gamma$ или рецептора к нему («нокаутные мыши»), очень чувствительны к заражению МБТ. А дети с генетическим дефектом рецептора $IFN\gamma$ заболевают туберкулезом чаще, чем дети с нормальным рецептором $IFN\gamma$. У большинства больных активным туберкулезом при исследовании иммунного статуса выявляются дефекты антигенспецифического Т-клеточного ответа, проявляющиеся в угнетении пролиферации периферических Т-лимфоцитов и продукции $IL-2$ и $IFN\gamma$. У пациентов с мутациями в генах, кодирующих синтез $IFN\gamma$, $IL-12$ и его рецептора, обнаруживаются нарушения в формировании гранулем, снижение продук-

ТАБЛИЦА 2. ПРОДУКЦИЯ мРНК ЦИТОКИНОВ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ДО ЛЕЧЕНИЯ

мРНК цитокинов	Число здоровых и больных с выявленной мРНК цитокинов (в%)				p
	Здоровые, n = 100		Больные, n = 63		
	абс.	%	абс.	%	
$IFN\alpha$	5	5	60	95,2	$\leq 0,001$
$IFN\gamma$	30	30	27	43,5	$> 0,05$
$IL-1\beta$	35	35	31	49,2	$> 0,05$
$IL-2$	5	5	48	76,2	$\leq 0,001$
$IL-4$	5	5	45	71,4	$\leq 0,001$
$IL-6$	20	20	32	51,6	$\leq 0,001$
$IL-8$	10	10	35	55,6	$\leq 0,001$
$IL-10$	20	20	58	90,5	$\leq 0,001$
$IL-12$	70	70	31	49,2	$\leq 0,005$
$IL-18$	30	30	58	90,5	$\leq 0,001$
$TNF\alpha$	75	75	31	49,2	$\leq 0,005$
мРНК всех цитокинов	0	0	2	3,2	$> 0,05$

ции $IFN\gamma$ и выраженная депрессия противомикобактериального иммунитета [1, 9].

На модели экспериментального туберкулеза на животных обнаружена способность $IFN\gamma$ регулировать продукцию окиси азота, обладающей бактерицидным действием в отношении возбудителя туберкулеза [1]. $IFN\gamma$ участвует в активации макрофагов и является самым сильным из известных индукторов синтеза и экспрессии молекул МНС-II [6, 12]. Синтез этих молекул приводит к увеличению функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, индукции Т-хелперов, увеличению цитотоксичности моноцитов, повышению секреции $TNF\alpha$ и $IL-2$. Кроме этого, $IFN\gamma$ усиливает презентацию антигена, ведущую к накоплению $CD4^+$ Т-лимфоцитов и/или цитотоксических Т-лимфоцитов [6].

Однако один только $IFN\gamma$ не может обеспечить полную защиту организма человека от МБТ. Продукция $IFN\gamma$ находится под контролем других цитокинов. При этом $IL-2$, $IL-12$, $IL-18$ усиливают экспрессию $IFN\gamma$, а $IL-4$ и $IL-10$ ингибируют. Известно, что $IL-10$ угнетает Th1 ответ, в особенности — продукцию $IL-12$ и $IFN\gamma$. Избыток $IL-10$ приводит к снижению противомикобактериальной защиты и развитию хронических инфекций. На это соотношение между стимуляторами и ингибиторами протективного иммунитета активно влияют микобактерии [1, 2, 6, 17].

Связывание микобактерий с поверхностной мембраной макрофага приводит к активации промоторной области гена $IL-12$, и вызывает усиление его продукции. Синтезируемый $IL-12$ способен усиливать секрецию $IFN\gamma$. Активация макрофага также приводит к синтезу импровоспалительных цитокинов. С продукцией $IFN\gamma$ связаны $IL-1$, $IL-18$, $IL-10$ и $IL-6$. При отсутствии активности генов этих цитокинов не развивается необходимый антимикобактериальный иммунитет [12].

В наших исследованиях обнаружено, что у больных впервые выявленным инфильтра-

тивным туберкулезом легких до начала лечения на транскрипционном уровне регистрировались нарушения механизмов синтеза $IFN\gamma$ и других цитокинов, относящихся к Т1-типу. Следовательно, в отличие от здоровых лиц, у обследованных больных была выявлена активация транскрипции $IFN\alpha$, $IL-2$, $IL-18$ ($p \leq 0,001$) и угнетение транскрипции $TNF\alpha$ и $IL-12$ ($p \leq 0,005$). Известно, что эти цитокины в разной степени участвуют в дифференцировке Т-лимфоцитов в Th1 клетки и стимулируют синтез $IFN\gamma$.

В то же время, у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких отмечена активная экспрессия генов $IL-18$ и $IL-8$ и угнетение экспрессии генов $IL-12$ и $TNF\alpha$, что может свидетельствовать о дисфункции макрофагального звена иммунной системы.

В ходе исследования более чем у половины больных (65%) была выявлена экспрессия генов одновременно двух противовоспалительных цитокинов $IL-4$ и $IL-10$, что показало выраженную активацию Th2-типа иммунного ответа по сравнению со здоровыми ($p \leq 0,001$). Известно, что $IL-4$ и $IL-10$ оказывают супрессивное действие на макрофаги и являются антагонистами клеточного типа иммунного ответа, то есть именно тех звеньев иммунитета, которые играют главную роль в борьбе с МБТ [12].

У всех бактериовыделителей, включенных в наши исследования, определяли чувствительность к основным противотуберкулезным препаратам стандартным непрямой методом абсолютных концентраций. У 20% обследованных выявлена устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Сравнительный анализ цитокинового профиля больных, выделяющих МБТ, чувствительные и устойчивые к ПТП, позволил выявить следующие особенности. У пациентов с МБТ, устойчивыми к ПТП, мРНК $IFN\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$ и $TNF\alpha$ определялись с меньшей

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИЯ СВЯЗИ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ мРНК ЦИТОКИНОВ И КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

Клинико-рентгенологические проявления туберкулезного процесса	Частота встречаемости мРНК цитокинов до лечения	Коэффициент корреляции	p
Объем инфильтрата до лечения	IL-12	-0,354	0,006
Объем инфильтрата через 3 месяца лечения	IL-6	+0,258	0,038
Сроки ликвидации интоксикации	IL-1 β через 1 месяц после курса неовира	-0,261	0,036
Сроки ликвидации респираторных жалоб	IL-1 β через 1 месяц после курса неовира	-0,320	0,009
	IL-6 после курса неовира	+0,313	0,001

частотой, а частота выявления мРНК IL-2, IL-4, IL-10 и IL-12 была выше, чем в группе больных с МБТ, чувствительными к ПТП. При этом мРНК IFN γ , IL-8 и IL-18 определялись с одинаковой частотой в обеих группах. Достоверно значимые различия в выявлении мРНК цитокинов зарегистрированы только в отношении IL-12. В группе больных, выделяющих МБТ, устойчивые к ПТП, частота встречаемости мРНК IL-12 была достоверно выше ($p \leq 0,001$), чем в группе больных, выделяющих МБТ, чувствительные к ПТП.

Развитие туберкулеза связано с приобретенным иммунодефицитом и выраженными изменениями в цитокиновой регуляторной сети [2, 5, 6, 8, 16]. У большинства больных туберкулезом обнаруживается дисфункция Т-звена иммунитета, снижение относительного содержания CD4⁺, CD8⁺, CD72⁺ лимфоцитов, индекса CD4/CD8, количества моноцитов, экспрессирующих антигены гистосовместимости II класса. При прогрессировании туберкулезного процесса наблюдается значительное снижение синтеза интерферонов [2, 7].

Рядом авторов [1, 3] отмечается наличие корреляции между угнетением IFN продуцирующей функции лейкоцитов крови, клинической формой туберкулеза легких и выраженностью интоксикации. Выраженное подавление синтеза IFN γ клетками крови выявляется у больных деструктивным туберкулезом; у больных с прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом эта функция в сравнении со здоровыми донорами снижена в 10 раз.

В результате наших исследований была показана прямая связь клинической и иммунологической эффективности комплексного лечения больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (табл. 3).

Активная экспрессия гена IL-6 коррелирует с замедленной динамикой рассасывания инфильтратов в легочной ткани и длительным сохранением респираторных жалоб у больных в процессе лечения; экспрессия гена IL-12 — с малым объемом инфильтратов в легочной ткани до лечения; экспрессия гена IL-1 β — с уменьшением сроков ликвидации интоксикации и респираторных жалоб у больных в процессе лечения.

В настоящее время в клинической практике в ряде случаев уже исследуют цитокиновый профиль больных туберкулезом для того, чтобы глубже разобраться в патогенезе заболевания и правильно назначить лечение. Используют количественное определение цитокинов врожденного иммунитета (IL-1 β , TNF α , IFN α , IL-8, IL-6, IL-10) и адаптивного иммунитета

(IL-2, IL-4, IFN γ) методом ИФА. Применение таких методов диагностики, как определение спонтанной и индуцированной продукции цитокинов, в частности интерферонов как регуляторов противотуберкулезного иммунитета, а также определение экспрессии генов цитокинов с помощью ОТ-ПЦР или ОТ-ПЦР в реальном времени, позволяют более глубоко понять и охарактеризовать состояние иммунной системы у больных туберкулезом легких и использовать эти знания для назначения необходимой иммунотерапии [4, 7, 8, 10, 15, 17].

Список литературы

1. Бажора Ю.И., Кресюн В.И., Фещенко Ю.И., Асмолов А.К., Николаевский В.В. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции. — Одесса: Одесский государственный медицинский университет, 2005. — 296 с.
2. Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. — М., 2000. — С. 18–21.
3. Доржиев А.Б. Иммуно-патогенетические аспекты развития устойчивости к антибактериальным препаратам у больных туберкулезом легких и возможные пути ее преодоления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
4. Дружинина Ю.Г., Рыжикова С.Л., Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А. Определение уровней спонтанной и митогениндуцированной продукции цитокинов условно здоровых доноров *ex vivo* // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11, № 4–5. — С. 473.
5. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза // Проблемы туберкулеза. — 2009. — № 11. — С. 3–9.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарства). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.: ил.
7. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 10–18.
8. Мордовская Л.И., Владимирский М.А., Аксенова В.А. Индукция интерферона в образцах цельной крови *in vitro* — тест для определения туберкулезного инфицирования детей и подростков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 7. — С. 19–24.
9. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И., Воронкова О.В., Ткаченко С.Б., Синецына В.А., Филук О.В., Земленая Н.А., Шилько Т.А., Есимова И.Е., Перевозчикова Т.В. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких // Иммунология. — 2006. — № 2. — С. 76–79.
10. Сенников С.В., Силков А.Н. Методы определения цитокинов // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 22–27.
11. Сафронов А.Е., Маркелова Е.В. Возможности использования показателей IL-6 и его рецепто-

- ра в качестве дополнительного критерия распространенности туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11, № 4–5. — С. 396.
12. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М.: Мир, 2000. — 582 с.
 13. Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 512 с. — (Серия «Национальные руководства»).
 14. Almeida A.S., Lago P.M., Voechat N., Huard R.C., Lazzarini L.C.O., Santos A.R., Nociari M., Zhu H., Perez-Sweeney B.M., Bang H., Ni Q., Huang J., Gibson A.L., Flores V.C., Pecanha L.R., Kritski A.L., Lapa e Silva J.R., Ho J.L. Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183. — P. 718–731.
 15. Bothamley G.H. New tests for tuberculosis: local immune responses have greater specificity // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63, N 1. — P. 4–5.
 16. Dheda K., Zyl-Smit R.N. van, Meldau R., Meldau S., Symons G., Khalfey H., Govender N., Rosu V., Sechi L.A., Maredza A., Semple P., Whitelaw A., Wainwright H., Badri M., Dawson R., Bateman E.D., Zumla A. Quantitative lung T cell responses aid the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis // *Thorax.* — 2009. — Vol. 64. — P. 847–853.
 17. Djoba Siawaya J.F., Bapela N.B., Ronacher K., Beyers N., Helden P. van, Walzl G. Differential Expression of Interleukin-4 (IL-4) and IL-4{delta}2 mRNA, but Not Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), TGF- β RII, Foxp3, Gamma Interferon, T-bet, or GATA-3 mRNA, in patients with fast and slow responses to antituberculosis treatment // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2008. — Vol. 15, N 8. — P. 1165–1170.
 18. Lella R.K., Sharma C. Eis (enhanced intracellular survival) protein of *Mycobacterium tuberculosis* disturbs the cross regulation of T-cells // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282, N 26. — P. 18671–18675.