

## ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е.В. Макашева<sup>1</sup>, О.Н. Конанчук<sup>2</sup>, Е.В. Морозова<sup>2</sup>, А.В. Панасенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «НИИ детских инфекций» ФМБА Северо-Западное отделение РАМН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями, г. Кемерово

### Research of a level cytokines-serum patients with the tuberculosis associated from a HIV.

E.V. Makasheva<sup>1</sup>, O.N. Konanchuk<sup>2</sup>, E.V. Morozova<sup>2</sup>, A.V. Panasenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Children's Infections of Federal Medico-Biology Agency, St.-Petersburg

<sup>2</sup> The regional center on preventive maintenance and struggle about other infectious diseases, Kemerovo

**Резюме.** В настоящей работе представлены данные сравнительного изучения цитокинового статуса (сывороточной концентрации и спонтанной продукции IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных лиц с активным впервые выявленным туберкулезом, а также установление возможной зависимости между этими показателями и количеством вирусной нагрузки, уровнем CD4+T-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных больных с активным впервые выявленным туберкулезом (группа ВИЧ/ТБ). По мере прогрессирования ассоциированной ВИЧ/ТБ инфекции и развития более тяжелых форм туберкулеза отмечается увеличение сывороточного содержания IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , свидетельствующее о смещении баланса в сторону увеличения провоспалительных цитокинов на фоне снижения числа CD4+T-лимфоцитов, нарастания вирусной нагрузки ВИЧ. Полученные результаты свидетельствуют об иммуносупрессии с истощением функциональных резервов мононуклеарных клеток периферической крови, усугубляющейся по мере прогрессирования заболевания, являющейся одним из патогенетических механизмов формирования вторичных заболеваний как вирусной, так и бактериальной природы.

**Ключевые слова:** ВИЧ-ассоциированный туберкулез, сывороточная концентрация и спонтанная продукция цитокинов, CD4+T-лимфоциты, мононуклеарные клетки, иммуносупрессия.

### Введение

Комплекс иммунорегуляторных цитокинов, обеспечивающих иммунный гомеостаз даже в течение стадий кажущейся иммунологической стабильности, при ВИЧ-инфекции способствует поддержанию постоянного уровня вирусной экспрес-

**Abstract.** In the present work the data of comparative studying the cytokine status (serum concentration and spontaneous production IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) at HIV-infected and HIV-non infected persons with the active for the first time revealed tuberculosis, and also an establishment of possible interrelation between these parameters and amount of virus loading, level CD4+T-cell in blood of HIV- infected patients from TB (group HIV/TB). In process of progressing associated HIV/TB infections and development of heavier forms of TB the increase serum content IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  testifying about displacement of balance aside increases proinflammatory cytokines on a background of decrease in number CD4+T-cell, increase of virus loading of a HIV is marked. The received results testify about immunosuppresses with an exhaustion of functional reserves mononuclear cells of the peripheral blood aggravated in process of progressing of disease, being one of pathogenetic mechanisms of formation of secondary diseases, both virus, and the bacterial nature.

**Key words:** HIV-associated tuberculosis, serum concentration and spontaneous production cytokines, CD4+T-cells, mononuclear cells, immunosuppressed.

сии в течение бессимптомного периода инфекции [13, 14, 21, 27]. Такие цитокины, как TNF- $\alpha$ , IL-1, -6, -4 играют значительную роль в репликации ВИЧ (увеличивают экспрессию вируса, вызывают прямое цитопатическое действие, инициацию апоптоза, поликлональную активацию В-лимфоцитов)

[6, 8, 15, 18, 19, 20, 22, 24]. С другой стороны, IL-2, -12 и IFN- $\gamma$  являются факторами защиты организма от распространения вируса путем активации пролиферации и дифференцировки цитотоксических лимфоцитов, являющихся сдерживающим фактором развития в клетках вируса иммунодефицита человека [4, 23]. **Т-h1-лимфоциты, продуцирующие**, в основном, IL-2 и IFN- $\gamma$  увеличивают клеточно-опосредованный иммунный ответ, тогда как Т-h2-лимфоциты секретируют IL-4, -5, -6, -10 и стимулируют гуморальное звено иммунного ответа. Ключевыми цитокинами адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа остаются IFN- $\gamma$  и IL-4 как главные медиаторы Т-h1-ответа и Т-h2-ответа соответственно. **Основной эффекторной функцией IFN- $\gamma$  является организация иммунного воспаления** (гиперчувствительность замедленного типа) в местах репликации возбудителя. Индуцируя продукцию хемокинов, он вовлекает цитотоксические лимфоциты, Th1-лимфоциты и макрофаги в очаг воспаления, стимулирует их активность [5]. В литературе имеются достаточно противоречивые сведения о балансе цитокинов при ВИЧ-инфекции, а особенно при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе (ТВ). При ВИЧ-инфекции, по мнению некоторых авторов, наблюдается уменьшение продукции IL-2 и IFN- $\gamma$  на фоне роста содержания IL-4 и IL-10. **Эти изменения знаменуют переход из Т-h1-ответа в Т-h2-ответ, т.е. из клеточного иммунитета в гуморальный.** Преобладание последнего ассоциируется с прогрессированием ВИЧ-инфекции [1]. Однако другой группой ученых недавно исследовались сывороточная концентрация, спонтанная и индуцированная продукция IFN- $\gamma$  при ВИЧ-инфекции в развернутых стадиях болезни. Выявлено значительное увеличение сывороточной концентрации IFN- $\gamma$ , а спонтанная и индуцированные продукции оказались сниженными по сравнению со здоровыми донорами [2]. Под влиянием ВИЧ-инфекции у больных ТВ изменяется весь профиль секреции цитокинов. Клетки периферической крови больных с двойной инфекцией продуцируют более значительное количество IFN- $\alpha$ , IL-4, -8 [10] под действием туберкулина ППД, чем это отмечается у больных только ТВ или только ВИЧ-инфекцией. Это способствует быстрому размножению ВИЧ [12, 25]. Публикации, касающиеся исследований IFN- $\gamma$  при сочетанной ВИЧ/ТВ инфекции, в зарубежной литературе также различны. Так, одни авторы утверждают, что количество сывороточного, спонтанного и индуцированного IFN- $\gamma$  значительно уменьшается при ВИЧ/ТВ [3, 7, 14, 16]. Есть работы, напротив, говорящие о том, что показатели сывороточного IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 **при определенных условиях (количество CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов 200-500 кл/мкл)** у ВИЧ-инфицированных с ТВ могут быть повышенными

[18, 26]. Некоторые авторы указывают на то, что при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе подавлен уровень как Th1-, так и Th2-цитокинов [17].

### Цель исследования

Сравнительное изучение цитокинового статуса (сывороточной концентрации и спонтанной продукции IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных лиц с активным впервые выявленным туберкулезом, а также установление возможной корреляционной взаимосвязи между этими показателями и количеством вирусной нагрузки, уровнем CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом (группа ВИЧ/ТВ).

### Материалы и методы

Иммунологические исследования проводились всем изученным пациентам в иммунологической лаборатории Кемеровского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД. Они включали в себя определение абсолютного количества CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии на приборе **Fac Calibur (Becton Dickenson, США)** с использованием моноклональных антител **Simultest IMK Plus (Becton Dickenson, США)**. Измерение сывороточной концентрации и спонтанной продукции IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  в супернатантах выделенных МНК (моноцитов и лимфоцитов) проводили с помощью иммуноферментного анализа. Уровни IL-4, IFN- $\gamma$  исследовались у 39 человек ВИЧ/ТВ и у 41 больных моноинфекцией ТВ. Уровень TNF- $\alpha$  исследовался у 15 человек ВИЧ/ТВ и у 15 больных моноинфекцией ТВ. В ходе работы использовались тест-системы «Вектор-Бест» (Россия) с чувствительностью от 0 до 5 пг/мл и динамическим диапазоном 0-1000 пкг/мл. Процедуры определения проводили в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Учет результатов проводили на автоматическом спектрофотометре «Multiscan» при длине волны 450 нм для российских тест-систем. Сывороточную концентрацию цитокинов выражали в пкг/мл, уровень спонтанной продукции МНК – пкг/мл/10<sup>6</sup> МНК. В таблицах 1 и 2 приведены средние арифметические величины (Mер) с указанием стандартной ошибки среднего (m) и средней ошибки (р).

Для иммунологического обследования основную часть ВИЧ/ТВ больных составили пациенты в возрасте до 39 лет. Большая часть больных ТВ без ВИЧ имела возраст 40 лет и более. По половому составу ВИЧ/ТВ пациенты не отличались от группы с моноинфекцией ТВ.

### Результаты исследования

Были исследованы уровни цитокинов, сывороточная концентрация и спонтанная продукция

IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  в группах ВИЧ/ТВ и больных только ТВ. Сывороточная концентрация и спонтанная продукция IL-4 определялись более высокими в группе ВИЧ/ТВ, чем в группе больных только ТВ, хотя различия имели недостоверные значения. В сравнении с моноинфекцией ТВ сывороточная концентрация IFN- $\gamma$  достоверно была выше в группе с ВИЧ/ТВ (41,9 $\pm$ 30,1 и 168,8 $\pm$  54,5 пг/мл/соответственно) ( $p < 0,05$ ). Сывороточная концентрация IFN- $\gamma$  больше спонтанной продукции отмечалась в обеих группах: для ВИЧ/ТВ 168,8 $\pm$ 54,5 пг/мл и 21,5 $\pm$ 3,8 пг/мл/10<sup>6</sup> соответственно, для группы больных моноинфекцией ТВ – 41,9 $\pm$ 30,1 пг/мл и 10,8 $\pm$ 2,3 пг/мл/10<sup>6</sup> ( $p < 0,05$ ) (см. табл.1).

Кроме того, при дальнейшем определении по формам ТВ отмечалось, что при более тяжелой форме сывороточная концентрация IFN- $\gamma$  в группе

ВИЧ/ТВ возрастает в сравнении с группой моноинфекции ТВ, а уровень спонтанной продукции уменьшается (см. табл.1).

Одномоментно с забором крови на исследование цитокинов производился забор крови для исследования вирусной нагрузки и количества CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов у больных с различными формами ТВ. Установлено, что не только при тяжелых формах ТВ в группе ВИЧ/ТВ (внелегочной, диссеминированной, генерализованной), но и при типичной инфильтративной форме наблюдается уменьшение количества CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, увеличение сывороточной концентрации IFN-гамма и вирусной нагрузки ВИЧ (см. табл.1).

Исследованы уровни TNF- $\alpha$  в группах ТВ и ВИЧ/ТВ. Сывороточная концентрация и спонтанная продукция TNF- $\alpha$  были выше в груп-

Таблица 1

Уровень IL-4, IF - $\gamma$ , CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов и ВН (для ВИЧ/ТВ) в группах больных ВИЧ/ТВ и моноинфекцией ТВ в зависимости от форм ТВ

Формы	Всего ВИЧ /ТВ 1						ТВ 2				
	CD4 <sup>+</sup> кА/мл	IL-4		IFN -гамма		ВН * (коп/мин)	CD4 <sup>+</sup>	IL-4		IF - $\gamma$	
		Сыв пг/мл А1	СП пг/мл/ 10 <sup>6</sup> Б1	Сыв пг/мл В1	СП пг/мл/ 10 <sup>6</sup> Г1			Сыв пг/мл А2	Сыв пг./мл Б2	Сыв пг/мл В2	Сыв пг/ мл/10 <sup>6</sup> Г2
Всего, в т.ч.:	298 $\pm$ 37,1 (n = 39) **2	2,3 $\pm$ 0,5 (n = 39)	4,8 $\pm$ 1,7 (n = 39)	168,8 $\pm$ 54,5 (n = 39)*B2Г1	21,5 $\pm$ 3,8 (n = 39)*B1	365120 $\pm$ 27549 (n = 39)	596 $\pm$ 46,5 (n = 41)* *1	1,6 $\pm$ 0,35 (n = 41) **B2	3,5 $\pm$ 0,6 (n = 41) * *A2	41,9 $\pm$ 30,1 (n = 41) *B1Г2	10,8 $\pm$ 2,3 (n = 41) *Г2
Очаговый	471 $\pm$ 96,1 (n = 5)	2,7 $\pm$ 1,3 (n = 5) *A2	14,2 $\pm$ 8,4 (n = 5)	25,0 $\pm$ 11,4	0 (n = 5) B1	32929 $\pm$ 11537 (n = 5)	654 $\pm$ 8,5 (n = 4)	1,6 $\pm$ 0,2 (n = 4)*A1 ** B2	2,7 $\pm$ 0,1 (n = 4) * *A2	48,2 $\pm$ 30,4 (n = 4) * B1	45,8 $\pm$ 28,9 (n = 4)
Инфильтративный	337 $\pm$ 52,6 (n = 16) ***2	3,7 $\pm$ 1,2 (n = 16) *A2	3,8 $\pm$ 0,4 (n = 16)	140,4 $\pm$ 64,2 (n = 16) *Г1	91,6 $\pm$ 22,0 (n = 16) *B1	199843 $\pm$ 54871 (n = 16)	624 $\pm$ 36,2 (n = 15) ***1	1,4 $\pm$ 0,04 (n = 15)*A1 **B2	3,3 $\pm$ 0,31 (n = 15)* A2	109,2 $\pm$ 40,5 (n = 15) *Г2	145 $\pm$ 4,3 (n = 15) *B2
Казеозная пневмония	316 $\pm$ 66 (n = 2) *2	1,4 $\pm$ 0,4 (n = 2)	5,6 $\pm$ 1,2 (n = 2) ** B2	196,6 $\pm$ 141,7 (n = 2) *Г1	98,1 $\pm$ 60,5 (n = 2) *B1Г2	95500 $\pm$ 27500 (n = 2)	567 $\pm$ 87 (n = 3) * 1	1,5 $\pm$ 0,2 (n = 3) ** B2	3,1 $\pm$ 0,9 (n = 3) * * A2 **G1	178,6 $\pm$ 153,8 (n = 3) *Г2	6,0 $\pm$ 3,3 (n = 3) *B2Г1
ФКТ	534 $\pm$ 30,8 (n = 2) *2	3,3 $\pm$ 1,3 (n = 2) *A2	3,8 $\pm$ 0,9 (n = 2)	189,6 $\pm$ 86,9 (n = 2) **Г1*В2	6,2 $\pm$ 2,0 (n = 2) * B1	90500 $\pm$ 19250 (n = 2)	558 $\pm$ 84 (n = 3) * 1	1,6 $\pm$ 0,35 (n = 3) * A1*В2	3,4 $\pm$ 0,6 (n = 3) *A2	11,3 $\pm$ 2,5 (n = 3) **Г2*В1	8,9 $\pm$ 2,2 (n = 3) **B2
Диссеминированный	247 $\pm$ 40,5 (n = 5) *2	1,7 $\pm$ 0,3 (n = 5) * B1	3,8 $\pm$ 0,6 (n = 5) * A1	134,6 $\pm$ 35,3 (n = 5) **Г1	17,8 $\pm$ 3,1 (n = 5) ** B1	768333 $\pm$ 152652 (n = 5)	357 $\pm$ 32,0 (n = 5) * 1	1,7 $\pm$ 0,5 (n = 5) * B2	3,5 $\pm$ 0,4 (n = 5) *A2	93,7 $\pm$ 25,5 (n = 5) *Г2	3,5 $\pm$ 2,2 (n = 5) * B2
Внелегочный	121 $\pm$ 16,4 (n = 6) **2	1,5 $\pm$ 0,2 (n = 6) *B1	2,8 $\pm$ 0,7 (n = 6) *A1	272,3 $\pm$ 96,4 (n = 6) **Г1 *B2	26,9 $\pm$ 19,5 (n = 6) ** B1	718500 $\pm$ 142650 (n = 6)	848 $\pm$ 111,3 (n = 9) * *1	2,0 $\pm$ 0,05 (n = 9) * B2	5,6 $\pm$ 2,6 (n = 9) * A2	66,7 $\pm$ 6,5 (n = 9) * *Г2 *B1	22 $\pm$ 2,2 (n = 9) * *B2
Генерализованный (более 2 органов)	76 $\pm$ 28,5 (n = 3)	2,2 $\pm$ 0,3 (n = 3) **A2	2,6 $\pm$ 1,1 (n = 3)	217,8 $\pm$ 121 (n = 3) * B2 * Г1	0 (n = 3) * B1	938500 $\pm$ 48500 (n = 3)	77 $\pm$ 12,4 (n = 2)	1,3 $\pm$ 0,3 (n = 2) **A1 ** B2	3,1 $\pm$ 0,8 (n = 2) * *A2	4,2 $\pm$ 1,4 (n = 2) * B1	5,5 $\pm$ 1,9 (n = 2)

Надстрочные цифры соответствуют номерам столбцов в таблице 1-ВИЧ/ТВ, 2-ТВ без ВИЧ. Надстрочные цифры с буквами означают данные сравнения внутри столбцов. \* –  $p < 0,05$  \*\* –  $p < 0,01$

\* – результаты определения достоверности различия ВН по формам размещены для удобства в тексте: при сравнении результатов исследования ВН выявлены достоверные различия между количеством копий таких форм, как: внелегочной и ФКТ ( $p < 0,05$ ) – вирусная нагрузка при внелегочном более высокая, внелегочной и инфильтративный ( $p < 0,05$ ) – более высокая при внелегочном, внелегочной и очаговый ( $p < 0,05$ ) – более высокая ВН при внелегочном, ФКТ и инфильтративный ( $p < 0,05$ ) – более высокая ВН при инфильтративном ТВ, диссеминированный и ФКТ ( $p < 0,05$ ) – более высокая при диссеминированном ТВ, генерализованный и ФКТ ( $p < 0,05$ ) – более высокая при генерализованном ТВ, инфильтративный и диссеминированный ( $p < 0,05$ ) – более высокая при диссеминированном ТВ, инфильтративный и очаговый ( $p < 0,05$ ) – более высокая ВН при инфильтративном ТВ, инфильтративный и генерализованный ( $p < 0,05$ ) – более высокая ВН при генерализованном ТВ, казеозная пневмония и диссеминированный ( $p < 0,05$ ) – более высокая при диссеминированном ТВ, очаговый и диссеминированный ( $p < 0,05$ ) – более высокая при диссеминированном ТВ, генерализованный и диссеминированный ( $p < 0,05$ ) – самая высокая ВН при генерализованном ТВ.

пе пациентов с двойной инфекцией ( $31,7 \pm 6,8$  и  $109,0 \pm 59,4$  пг/мл/ соответственно) по сравнению с моноинфицированными ТВ ( $6,5 \pm 1,2$  и  $14,6 \pm 4,1$  пг/мл/ соответственно) ( $p < 0,01$ ). Спонтанная продукция в группе больных только ТВ была выше сывороточной концентрации ( $14,6 \pm 4,1$  пг/мл/ $10^6$  и  $6,5 \pm 1,2$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ) (см. табл.2).

Таблица 2

**Уровень TNF- $\alpha$  для пациентов, больных ТВ/ВИЧ и ТВ**

Группа	ВИЧ/ТВ n=15		ТВ n=15	
	1		2	
	TNF- $\alpha$		TNF- $\alpha$	
	Сыв. пг./мл А	Сп. пг./мл/ $10^6$ Б	Сыв. пг./мл А2	Сп. пг./мл/ $10^6$ Б2
Всего	$31,7 \pm 6,8$ **2	$109,0 \pm 59,4$ **2	$6,5 \pm 1,2$ **1*Б2	$14,6 \pm 4,1$ **1*А2

Надстрочные цифры соответствуют номерам столбцов в таблице 1-ВИЧ/ТВ, 2-ТВ без ВИЧ. Надстрочные цифры с буквами означают данные сравнения внутри столбцов. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

В ходе корреляционного анализа полученных данных по уровню цитокинов, CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, вирусной нагрузке (применялись параметрический анализ Пирсона и непараметрический анализ Спирмена) в группе ВИЧ/ТВ установлено наличие:

- умеренной обратной взаимосвязи между CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитами и сывороточной концентрацией IFN- $\gamma$  (коэффициент корреляции  $r = -0,32$ , уровень достоверности  $p < 0,05$ );

- умеренной прямой взаимосвязи между вирусной нагрузкой и сывороточной концентрацией IFN- $\gamma$  (коэффициент корреляции  $r = 0,28$ , уровень достоверности  $p < 0,05$ );

- умеренной прямой взаимосвязи между вирусной нагрузкой и сывороточной концентрацией TNF- $\alpha$  (коэффициент корреляции  $r = 0,45$ , уровень достоверности  $p < 0,05$ ).

В непараметрическом анализе выявлена обратная зависимость между CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитами и вирусной нагрузкой ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ).

В группе с моноинфекцией ТВ прямой и обратной корреляционной связи между количеством CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов и цитокиновыми показателями не выявлено.

### Выводы

По мере прогрессирования ассоциированной ВИЧ/ТВ инфекции и развития более тяжелых форм ТВ отмечается увеличение сывороточного содержания IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , свидетельствующие о смещении баланса в сторону увеличения провос-

палительных цитокинов (и возможного уменьшения противовоспалительных Т-регуляторных клеток) на фоне снижения числа CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, нарастания вирусной нагрузки ВИЧ. Полученные результаты свидетельствуют об иммуносупрессии с истощением функциональных резервов мононуклеонарных клеток периферической крови, усугубляющейся по мере прогрессирования заболевания, являющейся одним из патогенетических механизмов формирования вторичных заболеваний как вирусной, так и бактериальной природы.

### Литература

1. Гиперпродукция фактора некроза опухоли при ВИЧ-инфекции / Д.И. Гаврилович [и др.] // Иммунология. — 1992. — №4. — С. 10.
2. Соколов, Ю.В. Анализ цитокинпродуцирующей продукции и рецепторэкспрессирующей способности лимфоцитов при ВИЧ-инфекции / Ю.В. Соколов, Т.И. Кузня, Е.А. Чумакова // Российский иммунологический журнал. — 2008. — Т. 2, №11. — С. 270.
3. Cytokine profile in human immunodeficiency virus positive patients with and without tuberculosis / S.K. Agarwal [et al.] // J. Assoc Physicians India. — 2001. — V. 49. — P. 799–802.
4. B-cell activation during HIV infection 2. Cell – to cell interaction and cytokine requirement / A. Amadori [et al.] // J. Immunol. — 1991. — Vol. 146, №1. — P.57–62.
5. Arima, M. Allergy Clin. Immunol. Int./ M. Arima, T. Fucuda // J. Wid Allergy Org. — 2006. — Vol. 18, № 2. — P. 58–64.
6. Serum TNF-, IL-1, p24 antigen concentrations and CD4+ cells and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection -correlation to clinical Immunologic and virologic parameters / P. Aukrust [et al.] // Inf. Dis. — 1994. — Vol. 169, № 2. — P. 420–429.
7. Evaluation of memory Immune response to mycobacterium extract among household contact of tuberculosis cases. / Y.V. Cavalcanti [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. — 2009. — V. 23, № 1. — P. 57–62.
8. The HIV gp 120 envelope protein has the intrinsic capacity to stimulate monokine production / K.A. Clouse [et al.] // J. Immunol. — 1991. — Vol. 147, № 9. — P. 2892–2901.
9. Fauci, A.S. Cytokine regulation of HIV expression / A.S. Fauci // Tuberculosis and a HIV – an infection // Lymfokin Res. — 1992. — Vol. 9, №4. — P. 527–531.
10. Cytokines, lymphokines, mycobacteria and AIDS / G. A. W., A. Vyacarnam // Res. Microbiol. — 1992. — Vol. 143, №4. — P. 406–410.
11. Goldfried, M. Soluble receptor for tumor necrosis factor as predictors of progression to AIDS in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection / M. Goldfried, T. van der Poll, G. Weverling // J. Inf. Dis. — 1994. — Vol. 169, №4. — P. 739–745.
12. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication / D. Goletti [et al.] // J. Immunology. — 1996. — Vol. 157. — P. 1271–1278.
13. Activation induces death by apoptosis in CD4+ T cell from HIV infected asymptomatic individuals / H. Groux [et al.] // J. Exp. Med. — 1992. — Vol. 175, №2. — P. 331–340.
14. Depressed T-cell interferon-gamma responses in pulmonary tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy / C.S. Hirsch [et al.] // J. Infect. Dis. — 1999. — V. 180, № 6. — P. 2069–73.

15. TNF-production by U937 promonocytes is enhanced by factor released from HIV infected CD4 lymphocytes. TNF – is one of the mediators causing lysis of HIV infected CD4 lymphocytes / D. Hober [et al.] // J. Clin. Immun. and Immunopathol. – 1992. – Vol. 62, № 2. – P. 168–175.
16. Differences in immunoregulatory cytokine expression patterns in the systemic and genital tract compartments of HIV-1-infected commercial sex workers in Benin. / J. Lajoie [et al.] // J. Mucosal Immunol. – 2008. – V. 1, № 4. – P. 309–16.
17. Dysregulation of cytokines from HIV+ with TB / S.K. Lakhashe [et al.] // J. Cytokines. – 2005. – V. 5. – P. 275–81.
18. Macrophage-activating cytokines in human immunodeficiency virus type 1-infected and-uninfected patients with pulmonary tuberculosis / H. Mayanja-Kizza, [et al.] // J. Infect. Dis. – 2001. – V. 183, № 12. – P. 1805–9.
19. Montaner, L. Th2 cytokines in AIDS / L. Montaner, S. Gordon // J. Lancet. – 1994. – Vol. 344, № 8922. – P. 625–626.
20. Geneology of the CCR5 locus and chemokine system gene variants associated with altered rates of HIV-1 disease progression / S. Mummidi [et al.] // J. Nature Med. – 1998. – Vol. 4, № 7. – P. 786–793.
21. Evolutionary pattern of HIV replication and distribution in lymph nodes following primary infections-implications for antiviral therapy / G. Pantaleo [et al.] // J. Nature Med. – 1998. – Vol. 4, № 3. – P. 341–349.
22. Piguet, P.F. TNF and the pathology of the skin / P.F. Piguet // 51st Forum in Immunology TNF in pathology-old facts and new questions. – 1993. – Vol 4, № 3. – P. 320–326.
23. Poli, G. Cytokine modulation of HIV expression / G. Poli, A.S. Fauci // J. Semin. Immunol. – 1993. – Vol. 5, № 3. – P. 165–167.
24. Vyakarnam, A. Th1/Th2 cells specific for HIV-1 gag p24-evidence for opposing effects on HIV infected cells / A. Vyakarnam // Abstr. Book of 31st Conf. «Cytokines – basic principles and practical applications». – Florence, 1994. – P. 81.
25. Influence of tuberculosis on human immunodeficiency virus (HIV-1): enhanced cytokine expression and elevated beta 2-microglobulin HIV-1 associated tuberculosis / R.S. Wallis [et al.] // J. Infect. Dis. – 1993. – № 167. – P. 43–48.
26. Increased specific T cell cytokine responses in patients with active pulmonary tuberculosis from Central Africa. / S. Winkler [et al.] // J. Microbes. Infect. – 2005. – V. 7, № 9–10. – P. 1161–9.
27. Impaired macrophage function and enhanced T-cell – dependent immune response mice lacking CCR5, the mouse homologue of major HIV1 co-receptor / Y. Zhou [et al.] // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160, № 8. – P. 4018–4025.

---

Контактная информация:

Макашева Е.В. тел.: 8-921-795-97-01; e-mail: ale-akasheva@mail.ru