

ЛИМФОЦИТЫ TH1: КОРРЕЛЯТЫ ПРОТЕКЦИИ ИЛИ МАРКЕРЫ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ?

И. В. Лядова[✉], А. В. Пантелеев, И. Ю. Никитина, Т. В. Радаева

Лаборатория биотехнологии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

Создание новых противотуберкулезных вакцин и разработка методов патогенетической хозяин-ориентированной терапии туберкулеза требуют понимания механизмов, ответственных за протективный противотуберкулезный иммунитет. На протяжении долгого времени основным коррелятом протекции считались антиген-специфичные лимфоциты Th1. Однако со временем накопились сведения, не согласующиеся с этой концепцией. В статье обсуждаются спорные вопросы, касающиеся роли лимфоцитов Th1 в противотуберкулезном иммунитете, и возможности их использования в качестве коррелятов протекции при проведении доклинических и клинических исследований эффективности разрабатываемых вакцинных препаратов.

Ключевые слова: туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, лимфоциты Th1, IFN γ

Финансирование: исследование выполнено в рамках темы НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» 0515-2015-0010 «Иммунологические методы в диагностике туберкулеза легких».

✉ **Для корреспонденции:** Ирина Владимировна Лядова
Яузская аллея, д. 2, г. Москва, 107564; ivlyadova@mail.ru

Статья получена: 29.05.2018 **Статья принята к печати:** 25.07.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.036

TH1 LYMPHOCYTES: CORRELATES OF PROTECTION OR MARKERS OF TUBERCULOSIS INFECTION ACTIVITY?

Lyadova IV[✉], Panteleev AV, Nikitina IYu, Radaeva TV

Laboratory of Biotechnology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

Development of new tuberculosis (TB) vaccines and host-oriented therapy requires understanding mechanisms mediating protective antituberculous immunity. Antigen-specific Th1 lymphocytes have long been considered as the main correlate of TB protection. However, recent data do not confirm this concept. This article discusses debatable issues concerning the role for Th1 lymphocytes in antituberculous immunity, as well as their use as correlates of protection in preclinical and clinical studies assessing the effectiveness of new candidate TB vaccines.

Keywords: tuberculosis, latent tuberculosis infection, Th1 lymphocytes, IFN γ

Funding: the study is part of the Central Tuberculosis Research Institute's stream 0515-2015-0010, "Immunological methods of pulmonary tuberculosis diagnosing".

✉ **Correspondence should be addressed:** Irina V. Lyadova
Yauzskaya Alley 2, Moscow, 107564; ivlyadova@mail.ru

Received: 29.05.2018 **Accepted:** 25.07.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.036

Несмотря на устойчивое снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза в Российской Федерации [1] данное заболевание продолжает оставаться серьезной угрозой, особенно на фоне распространения ВИЧ и туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Есть основания считать, что все большее значение будут приобретать новые факторы, вызывающие нарушение функционирования иммунной системы: рост числа трансплантаций, распространение аутоиммунных и аллергических заболеваний, «старение» населения, снижение физической нагрузки. В этих условиях представляется перспективным использование хозяин-ориентированной терапии, основанной на понимании механизмов формирования и поддержания протективного противотуберкулезного ответа и знании его иммунологических коррелятов. Последнее крайне важно для разработки правильного дизайна доклинических и клинических исследований эффективности предлагаемых вакцинных препаратов. К сожалению, до настоящего времени в научной среде нет единого понимания механизмов противотуберкулезной протекции. В статье обсуждаются имеющиеся противоречия о роли

T-лимфоцитов Th1 в противотуберкулезном иммунитете и влияние этих концепций на тестирование противотуберкулезных вакцин.

Зависимость протективного противотуберкулезного иммунитета от ответа лимфоцитов Th1

С начала проведения исследований в области иммунологии туберкулеза протективный противотуберкулезный иммунитет связывают с антибактериальной активностью макрофагов вследствие их активации лимфоцитами CD4 типа Th1 [2–7]. Данная концепция базируется на большом числе экспериментальных и клинических исследований, основные результаты которых могут быть суммированы следующим образом: дефицит лимфоцитов CD4, отмечаемый у людей с инфекцией ВИЧ или созданный экспериментально (мыши-нокауты по генам CD4, MHC II), приводит к росту риска развития туберкулеза у людей и тяжелому течению экспериментальной туберкулезной инфекции у лабораторных животных [8–12]. Тяжелое течение экспериментальной туберкулезной инфекции и быстрая гибель от нее характерны

также для мышей-нокаутов по генам *IFN γ* , *TNF α* , *IL12*, *iNOS* и другим генам, вовлеченным в *IFN γ* -зависимый ответ [13–19]. У детей с мутациями в системе генов *IL12/IFN γ* (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *STAT1*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *CYBB*) отмечается предрасположенность к развитию микобактериальных инфекций, в том числе туберкулеза, и их тяжелому течению [20–29]. Повышенный риск развития туберкулеза замечен также у пациентов, находящихся на цитокиновой (анти-TNF) терапии [30, 31]. Антимикобактериальная активность макрофагов мышей зависит от продукции клетками активных форм кислорода и азота, которая в свою очередь активируется под действием цитокинов *IFN γ* и *TNF α* [32–37].

Совокупность приведенных данных легла в основу концепции, согласно которой лимфоциты Th1 являются основными «активаторами» макрофагов и медиаторами протекции при туберкулезной инфекции. Имеющиеся данные указывают, что отсутствие ответа Th1 приводит к развитию туберкулеза, но не означают, что развитие туберкулеза всегда связано с дефицитом ответа Th1. Более того, серии экспериментальных исследований и клинических наблюдений последних лет поставили под сомнение наличие тесной взаимосвязи между развитием туберкулеза и дефицитом Th1/*IFN γ* .

Отсутствие корреляции между уровнем протекции и ответом Th1 в эксперименте

У мышей, вакцинированных БЦЖ и зараженных *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), уровень БЦЖ-индуцированной защиты не был связан с уровнем синтезируемого CD4⁺-лимфоцитами *IFN γ* [38, 39]. В работах нескольких групп было показано, что CD4⁺-лимфоциты, полученные от мышей *IFN γ* ^{-/-} и дифференцированные в Th1-популяризирующих условиях, способны обеспечивать контроль размножения *Mtb* как *in vitro* [40], так и при адаптивном переносе *in vivo* [41, 42]. Таким образом, у мышей контроль над размножением *Mtb* может осуществляться достаточно эффективно и в отсутствие *IFN γ* .

В отличие от контроля над размножением *Mtb*, защита от развития патологических реакций в легочной ткани, по-видимому, требует присутствия *IFN γ* . В работе Nandi & Behar [42] адаптивный перенос CD4⁺*IFN γ* ^{-/-}-лимфоцитов мышам RAG^{-/-}, инфицированным *Mtb*, защищал реципиентов от размножения *Mtb* так же эффективно, как и перенос лимфоцитов CD4⁺ от мышей дикого типа (продуцирующих *IFN γ*), однако в отличие от последних не защищал мышей от развития патологических реакций в легких и гибели, из чего можно сделать вывод об *IFN γ* как необходимом факторе протекции. Авторы связали протективную активность *IFN γ* с регуляцией воспаления, снижением индукции «патологических» Th17 и нейтрофильной инфильтрации легких. В то же время, в недавних исследованиях группы авторов под руководством D. Barber было продемонстрировано, что чрезмерно высокая продукция *IFN γ* сама по себе может оказывать повреждающий эффект и ускоренную гибель мышей, инфицированных *Mtb* [43, 44].

Таким образом, экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют, что роль ответа Th1/*IFN γ* при туберкулезе может быть более сложной, чем «простая» активация антимикобактериальной активности макрофагов, и во многом определяется способностью организма контролировать уровень воспалительных реакций,

развиваемых в ответ на инфекцию. При этом четкой корреляции между уровнем вакцин-индуцированного ответа Th1/*IFN γ* и протекцией против экспериментальной туберкулезной инфекции не выявлено.

Противоречивость сведений о вкладе Th1/*IFN γ* в протективный противотуберкулезный ответ у человека

Несмотря на приведенные выше данные о том, что контроль над размножением *Mtb* у мышей может осуществляться достаточно эффективно и в отсутствие *IFN γ* основная концепция рассматривает *IFN γ* как фактор активации макрофагов и инициатор цепи «*IFN γ* – индукция *iNOS* – продукция активных форм азота – подавление роста *Mtb*». Однако эта цепочка, по-видимому, не характеризует процессы, происходящие в макрофагах человека: по данным нескольких исследовательских групп, в макрофагах человека *IFN γ* не стимулирует образование активных форм азота и не вызывает существенного подавления размножения *Mtb* [33, 45, 46]. Интересно также, что не обнаружено ассоциации между развитием туберкулеза и полиморфизмом генов сигнального пути *IFN γ* (по результатам анализа 20 генов в образцах, полученных от 23 больных туберкулезом и 46 здоровых доноров и анализа экзонов гена *IFNGR1* в 1999 образцах больных туберкулезом и 2589 контрольных образцах) [47].

Один из наиболее распространенных подходов к анализу участия различных иммунных реакций в протективном противотуберкулезном ответе у людей — сопоставление ответа у больных туберкулезом и людей, имевших длительный контакт с больными, но не заболевших туберкулезом (с признаками наличия латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) или без таковых). Результаты подобных сравнительных исследований неоднозначны. В части работ сообщается о пониженном содержании *Mtb*-специфичных лимфоцитов Th1 и пониженном уровне продукции *IFN γ* у больных ТБ, что расценивается как указание на вклад данных типов ответа в защиту от развития ТБ [48–52]. Однако в других работах процентное содержание *IFN γ* -продуцирующих клеток и уровень продукции *IFN γ* и *TNF α* у больных туберкулезом были выше, чем у людей с ЛТИ, контактирующих и здоровых доноров [53–55]. В наших исследованиях уровень антиген-стимулированной продукции *IFN γ* был выше у больных туберкулезом по сравнению с людьми, находящимися в контакте с больными, и людьми с ЛТИ, а также у больных активным туберкулезом по сравнению с пациентами, имеющими остаточные посттуберкулезные изменения в легочной ткани [56]. Нами также было показано, что в группе больных с впервые выявленным туберкулезом по сравнению с людьми с ЛТИ, «контактирующими» и здоровыми донорами выше процентное содержание CD4⁺-лимфоцитов, продуцирующих *IFN γ* и *TNF α* [57]. Снижение ответа Th1 наблюдается, как правило, у больных с длительным течением туберкулезного процесса и, по-видимому, является вторичным [58].

Другим подходом, который можно использовать для оценки вклада реакций иммунитета в протективный противотуберкулезный иммунитет, является сравнение иммунологических параметров у больных туберкулезом с различным течением заболевания. Подход основан на тщательной оценке тяжести проявлений туберкулеза у каждого включенного в исследование пациента. Для оценки тяжести заболевания нами были выбраны следующие его проявления: клиническая форма туберкулеза (туберкулема, инфильтративный, очаговый, кавернозный и фибрино-

кавернозный, диссеминированный), распространенность процесса в легких (количество сегментов и долей легкого, затронутых патологией), степень деструкции легочной ткани (количество и размер очагов деструкции), наличие и уровень бактериовыделения, клиническая тяжесть заболевания (оценивается по температуре и другим признакам интоксикации). В корреляционном и кластерном видах анализа тяжесть указанных проявлений заболевания оказалась не связанной с уровнем ответа Th1 (т. е. процентным и абсолютным содержанием лимфоцитов CD4, продуцирующих IFN γ , TNF α , IL2, их различных комбинаций, уровнем антиген-индуцированной продукции IFN γ в тесте QuantiFERON[®]-TB gold) [56, 57]. Таким образом, можно сделать вывод, что у большинства людей уровень ответа Th1 не влияет ни на исход инфицирования (развитие заболевания или протекцию от него), ни на течение туберкулезного процесса. Это, по-видимому, связано с тем, что в отсутствие грубых дефектов (таких, как существенное снижение количества лимфоцитов CD4 при инфицировании ВИЧ или мутации в генах цепи IL12/IFN γ) организм хозяина способен генерировать ответ Th1 на уровне, достаточном для обеспечения защиты, и количественные индивидуальные различия в уровне данного ответа не оказывают существенного влияния на исход инфицирования.

С данным выводом согласуются и результаты прямых исследований взаимосвязи между вакцинированным уровнем ответа Th1 и эффективностью протективного иммунитета. Так, у детей, вакцинированных БЦЖ при рождении, через 10 недель после вакцинации определяли содержание БЦЖ-специфичных лимфоцитов CD4, CD8 и $\gamma\delta$ -Т-клеток, продуцирующих IFN γ , TNF α , IL2 и IL17 [59]. Последующие наблюдения за вакцинированными в течение двух лет позволили выделить из них группу

детей с неэффективной защитой, у которых развился туберкулез, и группу детей с эффективной протекцией, у которых туберкулез не развился, несмотря на контакт с большими туберкулезом. Указанные группы не различались по процентному содержанию и цитокиновому профилю *Mtb*-специфичных Т-лимфоцитов, возникших в ответ на вакцинацию, из чего авторы сделали вывод, что IFN γ -продуцирующие CD4⁺-лимфоциты, индуцированные вакцинацией БЦЖ, не могут служить маркером эффективности вакцины [59].

ВЫВОДЫ

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что уровень ответа Th1/IFN γ отражает активность туберкулезного процесса, а не уровень защиты. Это в свою очередь означает, что ответ Th1 не может служить маркером защиты и рассматриваться в качестве показателя, позволяющего хотя бы предварительно оценивать потенциальную эффективность кандидатных вакцин. К сожалению, до настоящего времени оценка ответа Th1 используется в качестве основного (а зачастую единственного) критерия иммуногенности и потенциальной эффективности разрабатываемых противотуберкулезных вакцинных препаратов. Поиск новых маркеров протекции активно продолжается. Ряд работ уже продемонстрировал зависимость вакцинированной защиты от наработки лимфоцитов Th17 [60–63]; в клинических исследованиях в качестве нового коррелята протекции была предложена популяция так называемых неклассических лимфоцитов Th1 [64–66]. Валидация этих данных и поиск других надежных маркеров защиты являются важным условием создания и тестирования противотуберкулезных вакцин.

Литература

1. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2016 году. Отчет. М.: Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза. 2017. 69 с.
2. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Ann Rev Immunol*. 2001; 19: 93–129.
3. North RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22: 599–623.
4. Kaufmann SH. Tuberculosis: back on the immunologists' agenda. *Immunity*. 2006; 24 (4): 351–7.
5. 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.
6. Lyadova IV. Inflammation and Immunopathogenesis of Tuberculosis Progression. In: Pere-Joan Cardona, editor. *Understanding Tuberculosis — Analyzing the Origin of Mycobacterium Tuberculosis Pathogenicity*. InTech; 2012: 19–42. Available from: <http://www.intechopen.com/books/understanding-tuberculosis-analyzing-the-origin-of-mycobacterium-tuberculosis-pathogenicity>.
7. Lyadova IV, Panteleev AV. Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers. *Mediators Inflamm*. 2015; ID 854507.
8. Gallant JE, Ko AH, Joel E. Cavitory pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996; 22: 671–82.
9. Müller I, Cobbold SP, Waldmann H, Kaufmann SH. Impaired resistance to Mycobacterium tuberculosis infection after selective in vivo depletion of L3T4+ and Lyt-2+ T cells. *Infect Immun*. 1987; 55 (9): 2037–41.
10. Saunders BM, Cheers C. Inflammatory response following intranasal infection with Mycobacterium avium complex: role of T-cell subsets and gamma interferon. *Infect Immun*. 1995; 63 (6): 2882–87.
11. Ladel CH, Dugelat S, Kaufmann SH. Immune response to Mycobacterium bovis bacille Calmette Guérin infection in major histocompatibility complex class I- and II-deficient knock-out mice: contribution of CD4 and CD8 T cells to acquired resistance. *Eur J Immunol*. 1995; 25 (2): 377–84.
12. Flory CM, Hubbard RD, Collins FM. Effects of in vivo T lymphocyte subset depletion on mycobacterial infections in mice. *J Leukoc Biol*. 1992; 51 (3): 225–9.
13. Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, Griffin JP, Russell DG, Orme IM. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J Exp Med*. 1993; 178 (6): 2243–47.
14. Flynn JL. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Exp Med*. 1993; 178 (6): 2249–54.
15. Kamijo R, Le J, Shapiro D, Havell EA, Huang S, Aguet M, et al. Mice that lack the interferon-gamma receptor have profoundly altered responses to infection with Bacillus Calmette-Guérin and subsequent challenge with lipopolysaccharide. *J Exp Med*. 1993; 178 (4): 1435–40.
16. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity*. 1995; 2 (6): 561–72.
17. MacMicking JD, North RJ, LaCourse R, Mudgett JS, Shah SK, Nathan CF. Identification of nitric oxide synthase as a protective

- locus against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94 (10): 5243–8.
18. Cooper AM, Segal BH, Frank AA, Holland SM, Orme IM. Transient loss of resistance to pulmonary tuberculosis in p47(phox-/-) mice. *Infect Immun*. 2000; 68 (3): 1231–4.
 19. Jung Y-J, LaCourse R, Ryan L, North RJ. Virulent but not avirulent *Mycobacterium tuberculosis* can evade the growth inhibitory action of a T helper 1-dependent, nitric oxide Synthase 2-independent defense in mice. *J Exp Med*. 2002; 196 (7): 991–8.
 20. Scanga CA, Mohan VP, Tanaka K, Alland D, Flynn JL, Chan J. The inducible nitric oxide synthase locus confers protection against aerogenic challenge of both clinical and laboratory strains of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Infect Immun*. 2001; 69 (12): 7711–7.
 21. de Jong R, Altare F, Haagen IA, Eiferink DG, Boer T, van Breda Vriesman PJ, et al. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*. 1998; 280 (5368): 1435–8.
 22. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondanèche MC, Dupuis S, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet*. 1999; 21 (4): 370–8.
 23. Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2000; 11 (4): 321–33.
 24. Newport M. The genetics of nontuberculous mycobacterial infection. *Expert Rev Mol Med*. 2003; 5 (6): 1–13.
 25. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, et al. IRF8 Mutations and Human Dendritic-Cell Immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2011; 365 (2): 127–38.
 26. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc*. 2011; 110 (12): 750–8.
 27. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, Abhyankar A, Sanal O, Mansouri D, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN γ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science*. 2012; 337 (6102): 1684–8.
 28. Khan TA, Schimke LF, Amaral EP, Ishfaq M, Barbosa Bonfim CC, Rahman H, et al. Interferon-gamma reduces the proliferation of *M. tuberculosis* within macrophages from a patient with a novel hypomorphic NEMO mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63 (10): 1863–6.
 29. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova J-L. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN γ immunity. *Semin Immunol*. 2014; 26 (6): 454–70.
 30. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol*. 2010; 161(1): 1–9.
 31. Salgado E, Gómez-Reino JJ. The risk of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7 (3): 329–40.
 32. Rose RM, Fuglestad JM, Remington L. Growth Inhibition of *Mycobacterium avium* Complex in Human Alveolar Macrophages by the Combination of Recombinant Macrophage Colony-stimulating Factor and Interferon-gamma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991; 4 (3): 248–54.
 33. Byrd TF. Multinucleated giant cell formation induced by IFN-gamma/IL-3 is associated with restriction of virulent *Mycobacterium tuberculosis* cell to cell invasion in human monocyte monolayers. *Cell Immunol*. 1998; 188 (2): 89–96.
 34. Schaible UE, Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Russell DG. Cytokine activation leads to acidification and increases maturation of *Mycobacterium avium*-containing phagosomes in murine macrophages. *J Immunol*. 1998; 160 (3): 1290–6.
 35. Flesch IE, Kaufmann SH. Attempts to characterize the mechanisms involved in mycobacterial growth inhibition by gamma-interferon-activated bone marrow macrophages. *Infect Immun*. 1988; 56 (6): 1464–9.
 36. Chan J, Xing Y, Magliozzo RS, Bloom BR. Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J. Exp. Med*. 1992. 175 (4): 1111–22.
 37. Yu K, Mitchell C, Xing Y, Magliozzo RS, Bloom BR, Chan J. Toxicity of nitrogen oxides and related oxidants on mycobacteria: *M. tuberculosis* is resistant to peroxyxynitrite anion. *Tuber Lung Dis*. 1999; 79 (4): 191–8.
 38. Majlessi L, Simsova M, Jarvis Z, Brodin P, Rojas M-J, Bauche C, et al. An increase in antimycobacterial Th1-cell responses by prime-boost protocols of immunization does not enhance protection against tuberculosis. *Infect Immun*. 2006; 74 (4): 2128–37.
 39. Mitrücker H-W, Steinhoff U, Köhler A, Krause M, Lazar D, Mex P, et al. Poor correlation between BCG vaccination-induced T cell responses and protection against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (30): 12434–9.
 40. Cowley C, Elkins KL. CD4+ T cells mediate IFN γ -independent control of *Mycobacterium tuberculosis* infection both in vitro and in vivo. *J Immunol*. 2003; 171 (9): 4689–99.
 41. Gallegos AM, van Heijst JW, Samstein M, et al., A gamma interferon independent mechanism of CD4 T cell mediated control of *M. tuberculosis* infection in vivo. *PLoS Pathog*, 2011; 7 (5): e1002052.
 42. Nandi B, Behar SM. Regulation of neutrophils by interferon- γ limits lung inflammation during tuberculosis infection. *J Exp Med*. 2011; 208 (11): 2251–62.
 43. Barber DL, Mayer-Barber KD, Feng CG, Sharpe AH, Sher A. CD4 T Cells Promote Rather than Control Tuberculosis in the Absence of PD-1-Mediated Inhibition. *J Immunol*. 2011; 186 (3): 1598–607.
 44. Sakai S, Kauffman KD, Sallin MA, Sharpe AH, Young HA, Ganusov VV, et al. CD4 T Cell-Derived IFN γ Plays a Minimal Role in Control of Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Must Be Actively Repressed by PD-1 to Prevent Lethal Disease. *PLoS Pathog*. 2016; 12 (5): e1005667.
 45. Rook GA, Steele J, Ainsworth M, Champion BR. Activation of macrophages to inhibit proliferation of *Mycobacterium tuberculosis*: comparison of the effects of recombinant gamma-interferon on human monocytes and murine peritoneal macrophages. *Immunology*. 1986; 59 (3): 333–8.
 46. Bermudez LE. Differential mechanisms of intracellular killing of *Mycobacterium avium* and *Listeria monocytogenes* by activated human and murine macrophages. The role of nitric oxide. *Clin Exp Immunol*. 1993; 91 (2): 277–81.
 47. Meyer CG, Intemann CD, Förster B, Owusu-Dabo E, Franke A, Horstmann RD, Thye T. No significant impact of IFN γ pathway gene variants on tuberculosis susceptibility in a West African population. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24 (5): 748–55.
 48. Sahiratmadja E, Alisjahbana B, de Boer T, Adnan I, Maya A, Danusantoso H, et al. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infect Immun*. 2007; 75 (2): 820–9.
 49. Hirsch CS, Toossi Z, Othieno C, Johnson JL, Schwander SK, Robertson S, et al. Depressed T-Cell Interferon- γ Responses in Pulmonary Tuberculosis: Analysis of Underlying Mechanisms and Modulation with Therapy. *J Infect Dis*. 1999; 180 (6): 2069–73.
 50. Hasan Z, Jamil B, Ashraf M, Islam M, Dojki M, Irfan M, et al. Differential live *Mycobacterium tuberculosis*-, *M. bovis* BCG-, recombinant ESAT6-, and culture filtrate protein 10-induced immunity in tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2009; 16 (7): 991–8.
 51. Martinez V, Carcelain G, Badell E, Jouan M, Mauger I, Sellier P, et al. T-cell and serological responses to Erp, an exported *Mycobacterium tuberculosis* protein, in tuberculosis patients and healthy individuals. *BMC Infect Dis*. 2007; 7: 83.
 52. Rueda CM, Marín ND, García LF, Rojas M. Characterization of CD4 and CD8 T cells producing IFN γ in human latent and active tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010; 90 (6): 346–53.
 53. Morosini M, Meloni F, Marone Bianco A, Paschetto E, Uccelli M, Pozzi E, et al. The assessment of IFN-gamma and its regulatory cytokines in the plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7 (10): 994–1000.
 54. Verbon A, Juffermans N, Van Deventer SJH, Speelman P, Van Deutekom H, Van Der Poll T. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment. *Clin*

- Exp Immunol. 1999; 115 (1): 110–3.
55. Sahiratmadja E, Alisjahbana B, Buccheri S, Di Liberto D, de Boer T, Adnan I, et al. Plasma granulysin levels and cellular interferon-gamma production correlate with curative host responses in tuberculosis, while plasma interferon-gamma levels correlate with tuberculosis disease activity in adults. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007; 87 (4): 312–21.
 56. Nikitina IY, Pantelev A V., Sosunova E V., Karpina NL, Bagdasarian TR, Burmistrova IA, et al. Antigen-Specific IFN γ Responses Correlate with the Activity of *M. tuberculosis* Infection but Are Not Associated with the Severity of Tuberculosis Disease. *J Immunol Res*. 2016; 2016 (Recent Advances in the Host Immunity to Mycobacterium tuberculosis Infection): 1–9.
 57. Pantelev AV, Nikitina IY, Burmistrova IA, Kosmiadi GA, Radaeva TV, Amanshedov RB, et al. Severe Tuberculosis in Humans Correlates Best with Neutrophil Abundance and Lymphocyte Deficiency and Does Not Correlate with Antigen-Specific CD4 T-Cell Response. *Front Immunol*. 2017; 8: 1–16.
 58. Tan Q, Xie WP, Min R, Dai GQ, Xu CC, Pan HQ, et al. Characterization of Th1- and Th2-type immune response in human multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31 (6): 1233–42.
 59. Kagina BMN, Abel B, Scriba TJ, Hughes EJ, Keyser A, Soares A, et al. Specific T cell frequency and cytokine expression profile do not correlate with protection against tuberculosis after bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182 (8): 1073–9.
 60. Umemura M, Yahagi A, Hamada S, Begum MD, Watanabe H, Kawakami K, et al. IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin infection. *J Immunol*. 2007; 178 (6): 3786–96.
 61. Gopal R, Lin Y, Obermajer N, Slight S, Nuthalapati N, Ahmed M, Kalinski P, Khader SA. IL-23-dependent IL-17 drives Th1-cell responses following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination. *Eur J Immunol*. 2012; 42 (2): 364–73.
 62. Khader SA, Bell GK, Pearl JE, Fountain JJ, Rangel-Moreno J, Cilley GE, Shen F, Eaton SM, Gaffen SL, Swain SL, Locksley RM, Haynes L, Randall TD, Cooper AM. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol*. 2007; 8 (4): 369–77.
 63. Griffiths KL, Pathan AA, Minassian AM, Sander CR, Beveridge NER, Hill AVS, Fletcher HA, McShane H. Th1/Th17 Cell Induction and Corresponding Reduction in ATP Consumption following Vaccination with the Novel *Mycobacterium tuberculosis* Vaccine MVA85A. *PLoS One*. 2011; 6 (8): e23463.
 64. Arlehamn CL, Seumois G, Gerasimova A, Huang C, Fu Z, Yue X, et al. Transcriptional profile of tuberculosis antigen-specific T cells reveals novel multifunctional features. *J Immunol*. 2014; 193 (6): 2931–40.
 65. Strickland N, Müller TL, Berkowitz N, Goliath R, Carrington MN, Wilkinson RJ, et al. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis*-Specific Cells Using MHC Class II Tetramers Reveals Phenotypic Differences Related to HIV Infection and Tuberculosis Disease. *J Immunol*. 2017; 199 (7): 2440–50.
 66. Nikitina IY, Pantelev AV, Kosmiadi GA, Serdyuk YV, Nenashva TA, Nikolaev AA, et al. Th1, Th17, and Th1Th17 Lymphocytes during Tuberculosis: Th1 Lymphocytes Predominate and Appear as Low-Differentiated CXCR3 + CCR6 + Cells in the Blood and Highly Differentiated CXCR3 +/- CCR6 - Cells in the Lung. *J Immunol*. 2018; 200 (6): 2090–103.

References

1. Nechaeva O. B. Jepidemičeskaja situacija po tuberkulezu v Rossii v 2016 godu. *Otchet. M.: Federal'nyj Centr monitoringa protivodejstvija rasprostranjeniju tuberkuleza*. 2017. 69 s.
2. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Ann Rev Immunol*. 2001; 19: 93–129.
3. North RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22: 599–623.
4. Kaufmann SH. Tuberculosis: back on the immunologists' agenda. *Immunity*. 2006; 24 (4): 351–7.
5. 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.
6. Lyadova IV. Inflammation and Immunopathogenesis of Tuberculosis Progression. In: Pere-Joan Cardona, editor. *Understanding Tuberculosis - Analyzing the Origin of Mycobacterium Tuberculosis Pathogenicity*. InTech; 2012: 19–42. Available from: <http://www.intechopen.com/books/understanding-tuberculosis-analyzing-the-origin-of-mycobacterium-tuberculosis-pathogenicity>.
7. Lyadova IV, Pantelev AV. Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers. *Mediators Inflamm*. 2015; ID 854507.
8. Gallant JE, Ko AH, Joel E. Cavitory pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996; 22: 671–82.
9. Müller I, Cobbold SP, Waldmann H, Kaufmann SH. Impaired resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection after selective in vivo depletion of L3T4⁺ and Lyt-2⁺ T cells. *Infect Immun*. 1987; 55 (9): 2037–41.
10. Saunders BM, Cheers C. Inflammatory response following intranasal infection with *Mycobacterium avium* complex: role of T-cell subsets and gamma interferon. *Infect Immun*. 1995; 63 (6): 2282–87.
11. Ladel CH, Daugelat S, Kaufmann SH. Immune response to *Mycobacterium bovis* bacille Calmette Guérin infection in major histocompatibility complex class I- and II-deficient knock-out mice: contribution of CD4 and CD8 T cells to acquired resistance. *Eur J Immunol*. 1995; 25 (2): 377–84.
12. Flory CM, Hubbard RD, Collins FM. Effects of in vivo T lymphocyte subset depletion on mycobacterial infections in mice. *J Leukoc Biol*. 1992; 51 (3): 225–9.
13. Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, Griffin JP, Russell DG, Orme IM. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J Exp Med*. 1993; 178 (6): 2243–47.
14. Flynn JL. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med*. 1993; 178 (6): 2249–54.
15. Kamijo R, Le J, Shapiro D, Havell EA, Huang S, Aguet M, et al. Mice that lack the interferon-gamma receptor have profoundly altered responses to infection with *Bacillus Calmette-Guérin* and subsequent challenge with lipopolysaccharide. *J Exp Med*. 1993; 178 (4): 1435–40.
16. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995; 2 (6): 561–72.
17. MacMicking JD, North RJ, LaCourse R, Mudgett JS, Shah SK, Nathan CF. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94 (10): 5243–8.
18. Cooper AM, Segal BH, Frank AA, Holland SM, Orme IM. Transient loss of resistance to pulmonary tuberculosis in p47(phox-/-) mice. *Infect Immun*. 2000; 68 (3): 1231–4.
19. Jung Y-J, LaCourse R, Ryan L, North RJ. Virulent but not avirulent *Mycobacterium tuberculosis* can evade the growth inhibitory action of a T helper 1-dependent, nitric oxide Synthase 2-independent defense in mice. *J Exp Med*. 2002; 196 (7): 991–8.
20. Scanga CA, Mohan VP, Tanaka K, Alland D, Flynn JL, Chan J. The inducible nitric oxide synthase locus confers protection against aerogenic challenge of both clinical and laboratory strains of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Infect Immun*. 2001; 69 (12): 7711–7.
21. de Jong R, Altare F, Haagen IA, Elferink DG, Boer T, van Breda

- Vriesman PJ, et al. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*. 1998; 280 (5368): 1435–8.
22. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondaneche MC, Dupuis S, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet*. 1999; 21 (4): 370–8.
 23. Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2000; 11 (4): 321–33.
 24. Newport M. The genetics of nontuberculous mycobacterial infection. *Expert Rev Mol Med*. 2003; 5 (6): 1–13.
 25. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, et al. IRF8 Mutations and Human Dendritic-Cell Immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2011; 365 (2): 127–38.
 26. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc*. 2011; 110 (12): 750–8.
 27. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, Abhyankar A, Sanal O, Mansouri D, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN γ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science*. 2012; 337 (6102): 1684–8.
 28. Khan TA, Schimke LF, Amaral EP, Ishfaq M, Barbosa Bonfim CC, Rahman H, et al. Interferon-gamma reduces the proliferation of *M. tuberculosis* within macrophages from a patient with a novel hypomorphic NEMO mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63 (10): 1863–6.
 29. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova J-L. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN γ immunity. *Semin Immunol*. 2014; 26 (6): 454–70.
 30. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol*. 2010; 161(1): 1–9.
 31. Salgado E, Gómez-Reino JJ. The risk of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7 (3): 329–40.
 32. Rose RM, Fuglestad JM, Remington L. Growth Inhibition of *Mycobacterium avium* Complex in Human Alveolar Macrophages by the Combination of Recombinant Macrophage Colony-stimulating Factor and Interferon-gamma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991; 4 (3): 248–54.
 33. Byrd TF. Multinucleated giant cell formation induced by IFN-gamma/IL-3 is associated with restriction of virulent *Mycobacterium tuberculosis* cell to cell invasion in human monocyte monolayers. *Cell Immunol*. 1998; 188 (2): 89–96.
 34. Schaible UE, Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Russell DG. Cytokine activation leads to acidification and increases maturation of *Mycobacterium avium*-containing phagosomes in murine macrophages. *J Immunol*. 1998; 160 (3): 1290–6.
 35. Flesch IE, Kaufmann SH. Attempts to characterize the mechanisms involved in mycobacterial growth inhibition by gamma-interferon-activated bone marrow macrophages. *Infect. Immun*. 1988; 56 (6): 1464–9.
 36. Chan J, Xing Y, Magliozzo RS, Bloom BR. Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J. Exp. Med*. 1992. 175 (4): 1111–22.
 37. Yu K, Mitchell C, Xing Y, Magliozzo RS, Bloom BR, Chan J. Toxicity of nitrogen oxides and related oxidants on mycobacteria: *M. tuberculosis* is resistant to peroxynitrite anion. *Tuber Lung Dis*. 1999; 79 (4): 191–8.
 38. Majlessi L, Simsova M, Jarvis Z, Brodin P, Rojas M-J, Bauche C, et al. An increase in antimycobacterial Th1-cell responses by prime-boost protocols of immunization does not enhance protection against tuberculosis. *Infect Immun*. 2006; 74 (4): 2128–37.
 39. Mittrücker H-W, Steinhoff U, Köhler A, Krause M, Lazar D, Mex P, et al. Poor correlation between BCG vaccination-induced T cell responses and protection against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (30): 12434–9.
 40. Cowley C, Elkins KL. CD4+ T cells mediate IFN γ -independent control of *Mycobacterium tuberculosis* infection both in vitro and in vivo. *J Immunol*. 2003; 171 (9): 4689–99.
 41. Gallegos AM, van Heijst JW, Samstein M, et al., A gamma interferon independent mechanism of CD4 T cell mediated control of *M. tuberculosis* infection in vivo. *PLoS Pathog*, 2011; 7 (5): e1002052.
 42. Nandi B, Behar SM. Regulation of neutrophils by interferon- γ limits lung inflammation during tuberculosis infection. *J Exp Med*. 2011; 208 (11): 2251–62.
 43. Barber DL, Mayer-Barber KD, Feng CG, Sharpe AH, Sher A. CD4 T Cells Promote Rather than Control Tuberculosis in the Absence of PD-1-Mediated Inhibition. *J Immunol*. 2011; 186 (3): 1598–607.
 44. Sakai S, Kauffman KD, Sallin MA, Sharpe AH, Young HA, Ganusov VV, et al. CD4 T Cell-Derived IFN γ Plays a Minimal Role in Control of Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Must Be Actively Repressed by PD-1 to Prevent Lethal Disease. *PLoS Pathog*. 2016; 12 (5): e1005667.
 45. Rook GA, Steele J, Ainsworth M, Champion BR. Activation of macrophages to inhibit proliferation of *Mycobacterium tuberculosis*: comparison of the effects of recombinant gamma-interferon on human monocytes and murine peritoneal macrophages. *Immunology*. 1986; 59 (3): 333–8.
 46. Bermudez LE. Differential mechanisms of intracellular killing of *Mycobacterium avium* and *Listeria monocytogenes* by activated human and murine macrophages. The role of nitric oxide. *Clin Exp Immunol*. 1993; 91 (2): 277–81.
 47. Meyer CG, Intemann CD, Förster B, Owusu-Dabo E, Franke A, Horstmann RD, Thye T. No significant impact of IFN γ pathway gene variants on tuberculosis susceptibility in a West African population. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24 (5): 748–55.
 48. Sahiratmadja E, Alisjahbana B, de Boer T, Adnan I, Maya A, Danusantoso H, et al. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infect Immun*. 2007; 75 (2): 820–9.
 49. Hirsch CS, Toossi Z, Othieno C, Johnson JL, Schwander SK, Robertson S, et al. Depressed T-Cell Interferon- γ Responses in Pulmonary Tuberculosis: Analysis of Underlying Mechanisms and Modulation with Therapy. *J Infect Dis*. 1999; 180 (6): 2069–73.
 50. Hasan Z, Jamil B, Ashraf M, Islam M, Dojki M, Irfan M, et al. Differential live *Mycobacterium tuberculosis*-, *M. bovis* BCG-, recombinant ESAT6-, and culture filtrate protein 10-induced immunity in tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2009; 16 (7): 991–8.
 51. Martinez V, Carcelain G, Badell E, Jouan M, Mauger I, Sellier P, et al. T-cell and serological responses to Erp, an exported *Mycobacterium tuberculosis* protein, in tuberculosis patients and healthy individuals. *BMC Infect Dis*. 2007; 7: 83.
 52. Rueda CM, Marín ND, García LF, Rojas M. Characterization of CD4 and CD8 T cells producing IFN γ in human latent and active tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010; 90 (6): 346–53.
 53. Morosini M, Meloni F, Marone Bianco A, Paschetto E, Uccelli M, Pozzi E, et al. The assessment of IFN-gamma and its regulatory cytokines in the plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7 (10): 994–1000.
 54. Verbon A, Juffermans N, Van Deventer SJH, Speelman P, Van Deutekom H, Van Der Poll T. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment. *Clin Exp Immunol*. 1999; 115 (1): 110–3.
 55. Sahiratmadja E, Alisjahbana B, Buccheri S, Di Liberto D, de Boer T, Adnan I, et al. Plasma granulysin levels and cellular interferon-gamma production correlate with curative host responses in tuberculosis, while plasma interferon-gamma levels correlate with tuberculosis disease activity in adults. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007; 87 (4): 312–21.
 56. Nikitina IY, Panteleev A V., Sosunova E V., Karpina NL, Bagdasarian TR, Burmistrova IA, et al. Antigen-Specific IFN γ Responses Correlate with the Activity of *M. tuberculosis* Infection but Are Not Associated with the Severity of Tuberculosis Disease. *J Immunol Res*. 2016; 2016 (Recent Advances in the Host Immunity to *Mycobacterium tuberculosis* Infection): 1–9.
 57. Panteleev AV, Nikitina IY, Burmistrova IA, Kosmiadi GA, Radaeva TV, Amansahedov RB, et al. Severe Tuberculosis in Humans

- Correlates Best with Neutrophil Abundance and Lymphocyte Deficiency and Does Not Correlate with Antigen-Specific CD4 T-Cell Response. *Front Immunol.* 2017; 8: 1–16.
58. Tan Q, Xie WP, Min R, Dai GQ, Xu CC, Pan HQ, et al. Characterization of Th1- and Th2-type immune response in human multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31 (6): 1233–42.
 59. Kagina BMN, Abel B, Scriba TJ, Hughes EJ, Keyser A, Soares A, et al. Specific T cell frequency and cytokine expression profile do not correlate with protection against tuberculosis after bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182 (8): 1073–9.
 60. Umemura M, Yahagi A, Hamada S, Begum MD, Watanabe H, Kawakami K, et al. IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin infection. *J Immunol.* 2007; 178 (6): 3786–96.
 61. Gopal R, Lin Y, Obermajer N, Slight S, Nuthalapati N, Ahmed M, Kalinski P, Khader SA. IL-23-dependent IL-17 drives Th1-cell responses following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination. *Eur J Immunol.* 2012; 42 (2): 364–73.
 62. Khader SA, Bell GK, Pearl JE, Fountain JJ, Rangel-Moreno J, Cilley GE, Shen F, Eaton SM, Gaffen SL, Swain SL, Locksley RM, Haynes L, Randall TD, Cooper AM. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol.* 2007; 8 (4): 369–77.
 63. Griffiths KL, Pathan AA, Minassian AM, Sander CR, Beveridge NER, Hill AVS, Fletcher HA, McShane H. Th1/Th17 Cell Induction and Corresponding Reduction in ATP Consumption following Vaccination with the Novel *Mycobacterium tuberculosis* Vaccine MVA85A. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e23463.
 64. Arlehamn CL, Seumois G, Gerasimova A, Huang C, Fu Z, Yue X, et al. Transcriptional profile of tuberculosis antigen-specific T cells reveals novel multifunctional features. *J Immunol.* 2014; 193 (6): 2931–40.
 65. Strickland N, Müller TL, Berkowitz N, Goliath R, Carrington MN, Wilkinson RJ, et al. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis*-Specific Cells Using MHC Class II Tetramers Reveals Phenotypic Differences Related to HIV Infection and Tuberculosis Disease. *J Immunol.* 2017; 199 (7): 2440–50.
 66. Nikitina IY, Panteleev AV, Kosmiadi GA, Serdyuk YV, Nenasheva TA, Nikolaev AA, et al. Th1, Th17, and Th1Th17 Lymphocytes during Tuberculosis: Th1 Lymphocytes Predominate and Appear as Low-Differentiated CXCR3 + CCR6 + Cells in the Blood and Highly Differentiated CXCR3 +/- CCR6 - Cells in the Lung. *J Immunol.* 2018; 200 (6): 2090–103.