

## Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: влияние *M. tuberculosis* на течение иммунного ответа

Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Хасанова Р.Р., Кошкина А.А., Чурина Е.Г.

## The causes of dysregulation of immune response in pulmonary tuberculosis: the impact of *M. tuberculosis* on the course of immune response

Yesimova I.Ye., Urazova O.I., Novitsky V.V., Hasanova R.R., Koshkina A.A., Churina Ye.G.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Есимова И.Е., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др.

В обзоре рассматриваются наиболее вероятные механизмы формирования вторичной иммунологической недостаточности и дисрегуляции иммунного ответа на *M. tuberculosis*, связанные с биологическими особенностями возбудителя инфекции. Описана способность *M. tuberculosis* влиять на активность антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов, изменения которой проявляются дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, нарушением экспрессии основных молекул межклеточной кооперации, активацией супрессорных механизмов и апоптоза, приводящих к иммунной гипоплазии и анергии Т-лимфоцитов и нарушению формирования эффективного иммунного ответа в целом.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, вторичная иммунологическая недостаточность, антигенпрезентирующие клетки, Т-лимфоциты, цитокины, апоптоз.

The most plausible formation mechanisms of the secondary immunologic insufficiency and dysregulation of immune response to *M. tuberculosis* in relation to the biologic specificities of the infectious agent are discussed in this review. The ability of *M. tuberculosis* to affect the activity of antigen-presenting cells and T-lymphocytes, which manifests itself in disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines and the expression of the basic molecules of intercellular cooperation, the activation of the suppressing mechanisms and apoptosis resulting in immune hypo- and anergy of T-lymphocytes and the disorder of effective immune response formation in general, is also described.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, secondary immunological insufficiency, antigen-presenting cells, T-lymphocytes, cytokines, apoptosis.

УДК 616.24-002.5-097:612.017.1

Вторичная иммунологическая недостаточность (ВИН), сопровождающая течение туберкулеза легких и лежащая в основе его развития, существенно влияет на течение заболевания и качество этиотропной терапии. Нередко именно ВИН становится причиной усиления патологического процесса в легких, приводящего к летальному исходу. Длительное воздействие различных антигенных факторов экзо- и эндогенного происхождения, в первую очередь инфекционной природы, способствует формированию ВИН, которая прогрессирует в разгар заболевания и усугубляется на фоне проведения противотуберкулезной химиотерапии.

Довольно часто основным критерием ВИН при туберкулезе легких является гипопродукция интерлейкина-2 (IL-2) и, как следствие, снижение пролиферативной активности Т-хелперных клонов лимфоцитов типа 1 (Th1), абсолютно необходимых для формирования эффективной противотуберкулезной защиты [3, 17, 24]. Именно с низким пролиферативным ответом Т-лимфоцитов большинство авторов связывают прогрессирование ВИН при туберкулезе. Среди причин низкой пролиферации Th1-клеток выделяют основные: функциональную недостаточность антигенпрезентирующих клеток (АПС), низкую экспрессию рецеп-

торных белков, обеспечивающих передачу внеклеточного сигнала активации в процессе межклеточной кооперации, недостаточность самого активирующего сигнала (низкий уровень активирующих или гиперпродукция ингибирующих цитокинов регуляторными клетками с формированием медиаторного дисбаланса), блок трансдукции сигнала от мембраны к ядру клетки и, наконец, метаболическое истощение последней [10, 17, 19, 23, 24, 27]. Подобные нарушения могут присутствовать на любом этапе формирования противотуберкулезного иммунитета, в совокупности приводя к снижению количества и (или) функциональной неполноценности Th1-лимфоцитов.

По данным литературы, нарушения иммунного ответа, регистрируемые при туберкулезе, затрагивают прежде всего индуктивную его фазу и проявляются в виде цитокиновой дисрегуляции, изменений функционирования фагоцитарной, клеточной и гуморальной систем иммунитета, снижения или отсутствия реакции Т-хелперных клонов лимфоцитов на стимулирующие сигналы, иммунной девиации (в направлении менее эффективного Th2-иммунного ответа), снижения числа иммунокомпетентных клеток за счет непосредственного их разрушения под действием микобактериальных агентов и токсинов и (или) активации программы апоптоза и др. [4, 12]. Нарушения индуктивной фазы иммунного ответа на *M. tuberculosis* в одних случаях проявляются снижением реакции Т-хелперных клонов лимфоцитов на стимулирующие сигналы, активацией механизмов супрессии и апоптоза Т-клеток, что приводит к патологии эффекторной фазы иммунного ответа. В других случаях отмечается выраженный Т-клеточный дефицит на фоне признаков активации иммунного ответа, что связывают с истощением антимикобактериального «резерва» иммунокомпетентных клеток [4, 24]. Причины гипо- и анергии Т-клеток, равно как и снижение их численности, могут зависеть как от исходного состояния иммунореактивности макроорганизма, так и от биологических свойств возбудителя туберкулеза.

Таким образом, среди основных причин несостоятельности иммунного ответа против *M. tuberculosis* и прогрессирования ВИН выделяют способность возбудителя инфекции влиять на свойства иммунной системы макроорганизма.

Установлено, что генетическая структура и физико-химические особенности *M. tuberculosis* формируют основу их вирулентности (патогенности) — основного видового признака. В литературе имеются данные о том, что характер специфического воспаления (фазы развития, выраженность изменений, клеточный состав очага и т.д.) во многом зависит от биологических свойств поражающего штамма *M. tuberculosis* [11, 26]. На данный момент отмечено несколько видов стратегии выживания бактериальных возбудителей в организме-хозяине: «тайное присутствие», позволяющее патогену избежать немедленного распознавания иммунной системой хозяина, «саботаж» (повреждение механизмов иммунной защиты) и «эксплуатацию», т.е. использование механизмов иммунитета «в своих интересах». По имеющимся на сегодняшний день данным, *M. tuberculosis*, владея механизмами укрывания от реакций иммунной системы и способностью вызывать их нарушение, чаще всего применяет стратегию «саботажа», включающую в себя разнообразные приемы ограничения реакций врожденного и адаптивного иммунитета с охватом основных форм иммунной защиты (клеточной и гуморальной). Именно эта стратегия лежит в основе индуцированной патогеном иммуносупрессии и анергии, препятствующей полной его элиминации в начальную фазу инфекции и способствующей хронизации инфекционного процесса [6].

Известно, что для запуска иммунного ответа при инфекциях с внутриклеточным характером паразитирования возбудителя, в том числе при туберкулезе, необходима активация макрофагов-дендритных клеток (DC) веществами микробного происхождения, а «стремление» возбудителя инфекции оказаться внутри фагоцитирующих клеток подразумевает его эндоцитоз (фагоцитоз), чему предшествует распознавание микобактериальных структур системой специфических Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов, являющихся мощным индуктором активации макрофагов-DC, запускающим иммунный ответ. Проникновение *M. tuberculosis* в макроорганизм, как правило, не остается незамеченным факторами неспецифической защиты. Однако до сих пор не ясны причины отсутствия активации APC при заражении некоторыми высоковирулентными штаммами *M. tuberculosis*. По всей видимости, данные штаммы *M. tuberculosis* способны «незаметно» (в той или иной мере) проникать внутрь

клетки-хозяина, минуя TLR-контакт (как вариант стратегии «тайного присутствия»), или обладают способностью быстро «гасить» запустившийся сигнальный каскад, «отменяя» активацию APC на начальной ее стадии [6, 27].

Известно, что взаимодействие структурных компонентов *M. tuberculosis* (относящихся к категории так называемых pathogen-associated molecular pattern (PAMP)) с Toll-подобными рецепторами APC (TLR-2, TLR-4) приводит к инициации в клетках MyD88-зависимого пути активации, включающего в себя серию каскадных реакций, приводящих в конечном итоге к транскрипции генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины (IL-1 $\beta$ , IL-12 $\beta$ , IL-18, IL-27 и др.), а также к экспрессии на APC молекул главного комплекса гистосовместимости MHC II и костимулирующих молекул CD80/CD86, абсолютно необходимых для презентации антигена и передачи антигенного импульса CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитам через Т-клеточный рецептор [10]. В свою очередь, *M. tuberculosis*, оказавшись в агрессивной среде фагоцитирующей клетки, использует механизмы, направленные на выживание патогена внутри клетки-хозяина, защищающие его как от немедленной гибели в фаголизосомах APC, так и отсроченной гибели, связанной с активацией Th1-ответа. В частности, показана способность *M. tuberculosis* снижать бактерицидный потенциал мононуклеарных фагоцитов за счет подавления транскрипции генов индуцибельной NO-синтазы; инактивировать реактивные соединения кислорода благодаря синтезу собственной каталазы и пероксидазы; препятствовать формированию фаголизосомы; угнетать активность ферментов, связанных с циклом Кребса и окислительным фосфорилированием (сукцинатдегидрогеназы, НАДН<sub>2</sub>-диафразы); влиять на активность энзимов анаэробного гликолиза (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и глицерофосфатного шунта ( $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы), что ведет к истощению ферментных систем в APC, незавершенному фагоцитозу и выживанию микобактерий внутри инфицированных клеток [8, 17, 19, 21]. Кроме того, отмечена способность *M. tuberculosis* ингибировать в APC экспрессию костимуляторных молекул CD80/CD86, подавлять каскадные сигналы активации путем защелачивания внутриклеточной среды, нарушать созревание антигенов MHC II класса [35, 38].

В ряде экспериментов показана способность микобактерий переключать активационные каскады с продукции Th1-цитокинов (IL-12, IL-18, IL-27 и др.) на синтез Th2-цитокинов и индуцировать секрецию иммуносупрессорных цитокинов (IL-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ )) APC и регуляторными Т-клетками, ослаблять реакции цитотоксических Т-, NKT- и NK-лимфоцитов, настроенных на уничтожение зараженных *M. tuberculosis* клеток [5, 18].

Известно, что IL-10 способен регулировать Th1/Th2-баланс путем ингибирования продукции IL-2 и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и позитивной индукции регуляторных Т-клеток с иммуносупрессорной активностью; блокировать экспрессию CD80/CD86 APC, нарушая процесс презентации антигена Т-лимфоцитам и запуск Th1-иммунного ответа, опосредуя антигенспецифическую толерантность [10]. Кроме того, IL-10 ингибирует синтез реактивных соединений кислорода и азота макрофагами-DC, нарушает процессы фагоцитоза, предотвращает дифференцировку моноцитов в макрофаги и дендритные клетки. Таким образом, под влиянием IL-10 происходит изменение направленности иммунного ответа с переключением его с Th1- на Th2-зависимый. При этом формируемый Th2-цитокинами иммуномедиаторный фон оказывает негативное влияние на протекторные функции иммунокомпетентных клеток-эффекторов Th1-ответа. В частности, секретируемый В-лимфоцитами IL-4 ограничивает синтез макрофагами-DC провоспалительных цитокинов, а также образование высокоактивных метаболитов кислорода и азота, предотвращает апоптоз регуляторных Т-клеток, усиливает их пролиферацию и супрессорную активность [25, 37].

TGF- $\beta$  в иммунном ответе также играет роль негативного регулятора, ограничивая развитие гиперергических реакций. Он синтезируется клонами естественных и адаптивных регуляторных Т-лимфоцитов (Treg, Th3), вызывает усиление дифференцировки CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg и экспрессию ими транскрипционного фактора Foxp3 с последующим подавлением пролиферации Th1-лимфоцитов. В комплексе с IL-10 индуцированная микобактериальными антигенами гиперпродукция TGF- $\beta$  способна вызывать стойкое состояние анергии антигенспецифических CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, однако механизм такого влияния изучен недостаточно [23].

Обладающие плюрипотентностью макрофаги-DC способны не только активировать, но и подавлять Т-клеточные иммунные реакции в результате их альтернативной активации в присутствии Th2-цитокинов (IL-4, IL-13). Фенотипическим признаком альтернативно активированных макрофагов является низкая экспрессия молекул МНС II и CD80/CD86, а функциональной особенностью — усиление продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- $\beta$ ) и снижение антигенпрезентирующей функции. Подобный функциональный дефект макрофагов-DC может быть обусловлен не только прямым воздействием микобактерий, но и индуцируемой микобактериальными токсинами генерацией иммуносупрессорных макрофагов из моноцитов, которые рекрутируются в очаг туберкулезной инфекции из периферической крови [7, 18].

Таким образом, снижение экспрессии МНС класса II и костимуляторных молекул в совокупности с усилением продукции иммуносупрессорных цитокинов влечет за собой нарушение антигенпрезентирующей функции макрофагов-DC, «включение» иммуносупрессорных механизмов и (или) «переключение» на неэффективный (применительно к внутриклеточным паразитам) Th2-иммунный ответ, а следовательно, «отмену» активации Th1 и прогрессирование ВИН.

Недостаточность выработки Th1-профильных цитокинов APC во многом определяет реакции наивных Т-хелперных клеток, с которыми тесно связана дальнейшая судьба иммунного ответа. Известно, что IL-12 $\beta$  является гликопротеином с молекулярным весом 70 кДа, состоит из двух гликозилированных субъединиц (p40 и p35). Помимо обладающего биологической активностью p70-гетеродимера клетки, продуцирующие IL-12 $\beta$ , секретируют в большом количестве субъединицу p40, которая не является биологически активной, но является общей для интерлейкинов данного семейства (IL-12, IL-23). Установлено, что субъединица p40 участвует в связывании IL-12 с рецептором (IL-12R), а p35 необходима для трансдукции сигнала внутрь Т-хелперов [10]. Имеются предположения о том, что при хронических инфекционных процессах, в том числе и туберкулезе, нарушается синтез p35 субъединицы за счет снижения уровня экспрессии одноименного гена под непосредственным влиянием бактериальных агентов. Синтез p40, по всей видимости, остается неизменным. Количественное соотношение p35 и p40 резко увеличивается в сторону

последнего. Полагают, что высокие концентрации p40 способны формировать неактивные гомодимеры и блокировать рецепторы к цитокинам IL-12-семейства, тем самым нарушая процесс сигнальной трансдукции. Особую роль в формировании p40-гомодимеров играют высокие дозы фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), являющегося основным медиатором воспаления и продуцирующегося в большом количестве в качестве компенсаторной реакции NK-лимфоцитами при туберкулезе легких [3, 29, 30].

Установлено, что рецептор к IL-12 $\beta$  в своем строении также имеет две субъединицы — IL-12R $\beta_1$  и IL-12R $\beta_2$ . При этом IL-12R $\beta_1$  является связующей частью рецептора, а IL-12R $\beta_2$  — активационной при передаче сигнала внутрь клетки. На покоящихся Т-лимфоцитах рецептор к IL-12 $\beta$  конституционно представлен одной субъединицей ( $\beta_1$ ), что снижает его сродство к стимулирующим сигналам IL-12 $\beta$ . Значимым цитокином, индуцирующим экспрессию  $\beta_2$ -субъединицы рецептора к IL-12 $\beta$  на лимфоцитах, является IL-27, входящий в IL-12-семейство цитокинов [10, 39]. Процессы нарушения активации наивных Т-клеток посредством низкой продукции IL-27, по всей видимости, могут носить однотипный (как и в случае с IL-12) характер, что в общем сказывается на формировании неполноценного IL-12R $\beta_1\beta_2$ , снижении активации сигнальных каскадов в Т-лимфоцитах и угнетении их цитокинпродуцирующей способности [10, 39].

Следствием подобных нарушений является дефицит секреции Т-лимфоцитами IFN- $\gamma$  — фактора, индуцирующего «поляризацию» дифференцировки CD4<sup>+</sup>-Th0-лимфоцитов в Th1-клетки, созревание моноцитов в эффекторные клетки, активирующего нейтрофилы, усиливающего фагоцитоз, бактерицидную активность фагоцитов (за счет индукции синтеза iNOS и цитозольных компонентов НАДФН-зависимой оксидазы фагоцитов), синтез макрофагального протеина NRAMP1, который повышает резистентность макрофагов к внутриклеточным микроорганизмам. Под влиянием IFN- $\gamma$  усиливается экспрессия таких компонентов комплекса рекогниции микобактериальных липополисахаридов, как TLR-2, TLR-4, CD14. Дефицит данных молекул, несомненно, влияет на функции макрофагов-DC, их способность распознавать и захватывать инфицирующие агенты, тем самым нарушаются процес-

сы активации антигенпрезентирующих клеток и запуск иммунного ответа в целом [5, 10, 19].

В ряде исследований у больных туберкулезом легких была зарегистрирована гиперпродукция IFN- $\gamma$  мононуклеарными лейкоцитами периферической крови, имеющая положительную корреляционную зависимость с количеством натуральных киллерных клеток в крови [3, 10]. Авторы полагают, что увеличение числа NK-клеток и усиление их цитокинпродуцирующей активности направлено на компенсацию недостаточной функциональной активности Т-хелперов типа 1. Тем не менее есть данные о том, что продуцируемый NK-клетками IFN- $\gamma$  не обладает специфическими эффектами своего Т-лимфоцитарного гомолога [4, 10, 27].

Таким образом, *M. tuberculosis* способны влиять на функциональную активность APC и баланс продуцируемых ими про- и противовоспалительных цитокинов, определяющих направленность и силу развития протективного антигенспецифического Т-клеточного ответа при туберкулезной инфекции.

Еще одним иммуномодулирующим свойством *M. tuberculosis*, приводящим к иммунной гипо- и анергии при туберкулезе, является индуцированная возбудителем дезорганизация хромосомного аппарата иммунокомпетентных клеток. Известно, что основную функцию гомеостатической регуляции в организме выполняют система ДНК-репарации, обеспечивающая внутриклеточное восстановление генетических структур, и апоптоз, участвующий в поддержании баланса между делением и гибелью клеток и элиминации стареющих, аберрантных и инфицированных клеток. В то же время цитогенетические повреждения и дисфункция ДНК-репаративной системы могут служить своего рода индукторами апоптоза [22, 31]. В частности установлено, что дефект Fas-индуцированного апоптоза макрофагов-DC и стимуляция экспрессии на макрофагальных клетках антиапоптозного гена *BCL2* при туберкулезе являются ключевыми факторами латенции микобактериальной инфекции [34]. В качестве одной из причин подавления Fas-индуцированного апоптоза инфицированных макрофагов-DC при туберкулезе рассматривается способность *M. tuberculosis* влиять на макро- и микроэлементный состав клеток, в частности на концентрацию цинка во внутриклеточной среде, дефицит которого способствует Fas-опосредованной апоптотической гибели клеток [9]. Так, в работе

Т.А. Шилько [28] было показано увеличение содержания цинка в мононуклеарных клетках крови больных туберкулезом легких. Одновременно было отмечено повышение индекса стимуляции ДНК-репарации в моноцитах и снижение данного показателя в лимфоцитах крови, что автор связывает с инфекционно-токсическим повреждением Т-лимфоцитов, которое может быть одной из причин запуска их Fas-индуцированного апоптоза и снижения численности данной популяции клеток.

Важная роль в регуляции клеточной гибели принадлежит и TNF- $\alpha$ , обладающему провоспалительным действием и являющемуся регулятором интенсивности иммунного ответа. Данный цитокин продуцируется активированными макрофагами, Т-лимфоцитами, NK-клетками и нейтрофилами в ответ на антигенную стимуляцию [10, 15]. Его действие на клетку, опосредованное взаимодействием со специфическим рецептором (TNFR1), неоднозначно. Так, в одних клетках итогом активации TNFR1 является запуск апоптоза, в других — защита от запрограммированной гибели. В условиях туберкулезной инфекции TNF-опосредованная гибель иммунокомпетентных клеток может иметь доминирующее значение в развитии ВИН ввиду индуцированной *M. tuberculosis* гиперсекреции данного цитокина. Известно, что от синтеза TNF- $\alpha$  зависит индуцированный *M. tuberculosis* апоптоз CD4<sup>+</sup>-субпопуляции Т-лимфоцитов, которые являются более чувствительными к апоптозу за счет высокой экспрессии ими рецепторов FasR и TNFR1 [14, 23]. Кроме того, установлено, что в индуктивной фазе иммунного ответа путем апоптоза удаляются Т-лимфоциты, не получившие одновременно адекватного костимулирующего сигнала при взаимодействии антигенспецифического рецептора с презентруемым антигеном. Как уже отмечалось ранее, вирулентные микобактериальные штаммы обладают способностью ингибировать экспрессию костимуляторных молекул CD80/CD86 на APC и таким образом отменять сигнал, «разрешающий» активацию Т-хелперных клеток, что также вносит вклад в уменьшение численности Т-лимфоцитов [20]. Механизм реализации апоптоза в данном случае зависит от NF-AT-индуцированной экспрессии на клетках Fas-лиганда (FasL) в ответ на «неправильный» антигенный стимул, определяющей дальнейшую судьбу наивного Т-лимфоцита — гибель [33].

Интересно, что апоптоз активированных в условиях туберкулезной инфекции Т-клеток, с одной стороны, позволяет элиминировать «отработавшие» их клоны, поддерживая тем самым клеточный гомеостаз, а с другой — формирует иммунную гиперергию, что может способствовать прогрессированию ВИН [1]. Апоптоз макрофагов, содержащих *M. tuberculosis*, предотвращает диссеминацию бактерий и, таким образом, является важнейшим защитным механизмом при микобактериальной инфекции [14, 36]. С иных позиций, апоптоз Т-лимфоцитов, опосредованный постоянной стимуляцией микобактериальными антигенами, является неблагоприятным фактором, поскольку приводит к угнетению антигенспецифического ответа, что завершается персистенцией инфекции, прогрессированием ВИН и усугублением течения болезни [14]. Описанные выше разнонаправленные проявления апоптотических процессов в иммунокомпетентных клетках можно рассматривать как один из способов стратегии «саботажа», применяемой *M. tuberculosis*, определяющей жизнеспособность фагоцитирующих клеток (являющихся резервуаром микобактериальной инфекции) и гибель Т-клеток-эффекторов (способствующих уничтожению патогена).

Полагают, что подобная стратегия «саботажа» чаще характерна для штаммов микобактерий, обладающих устойчивостью к противотуберкулезным препаратам (ППП) основного ряда (изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу). Фагоцитоз микобактерий, чувствительных к ППП, как правило, вызывает развитие иммунного ответа, эффективность или неэффективность которого зависит, вероятно, не столько от патологических воздействий бактериальных агентов на клетки иммунной системы, приводящих к иммунологической анергии, сколько от истощения защитных систем иммунитета на фоне длительного инфекционного воздействия. В пользу данного предположения свидетельствуют активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мононуклеарных клетках крови *in vitro* у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких и отсутствие выраженных процессов липопероксидации в лейкоцитах при его лекарственно-резистентном варианте [13]. В последнем случае отсутствие признаков активации процессов ПОЛ может быть обусловлено более высокой концентрацией в клеточной стенке ле-

карственно-резистентных микобактерий липоарабиномана (липидного компонента) и фенольных углеводов, способных предотвращать образование в фагоцитах фаголизосом, свободных радикалов кислорода и внутриклеточное переваривание микобактерий [24].

Показано, что степень угнетения секреции Т-клетками ИЛ-2 (основного ростового фактора Т-лимфоцитов) также зависит от чувствительности микобактерий к ППП [2]. Более низкий уровень продукции ИЛ-2 *in vitro* у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью по сравнению с пациентами с лекарственно-чувствительным вариантом заболевания свидетельствует о более выраженном повреждающем воздействии лекарственно-резистентных штаммов *M. tuberculosis* на Т-лимфоциты. Установлено, что наличие иммунологической толерантности, **связанной** с отсутствием или снижением пролиферативного ответа различных клонов CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов на специфические антигены и митогены *in vitro* у пациентов с туберкулезом легких, также ассоциировано с лекарственной устойчивостью возбудителя к ППП. В этой связи можно думать, что штаммы микобактерий, устойчивые к стандартной химиотерапии, обладают определенными свойствами в отношении реализации механизмов супрессии иммунного ответа, скорее всего, посредством индукции Т-клеточной анергии [16, 17, 24]. Кроме того, при туберкулезе легких возможна как гипо-, так и гиперсекреция ИЛ-12β мононуклеарными лейкоцитами крови *in vitro*, коррелирующая со спектром лекарственной резистентности *M. tuberculosis*, гипосекрецией ИЛ-2 и вариабельностью пролиферативной реакции лимфоцитов. При недостаточной секреции ИЛ-12β Т-клеточный дефицит носит более выраженный характер, чем в условиях гиперпродукции цитокина, которая, в свою очередь, сочетается с чувствительностью *M. tuberculosis* к ППП и пониженной реактивностью Т-клеток *in vitro* на ростовой и антигенный стимулы предположительно в связи с истощением их функционального резерва в условиях гиперергического воспаления [27].

Таким образом, в процессе эволюции *M. tuberculosis* сформировали ряд свойств, позволяющих модулировать реакции клеточного иммунитета и программу гибели иммунокомпетентных клеток в соответствии с собственной стратегией выживания,

обуславливая тем самым формирование иммунопатологических реакций.

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

### Литература

1. Бойчук С.В., Яушев М.В., Мустафин И.Г. Изучение механизмов апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных инфильтративным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. 2003. № 6. С. 36—39.
2. Васильева О.А., Уразова О.И., Серебрякова В.А. и др. Оценка влияния противотуберкулезных препаратов на цитохимический статус лимфоцитов *in vitro* // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 3. С. 27—30.
3. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких // Бюл. сиб. медицины. 2010. № 3. С. 42—50.
4. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 194 с.
5. Горлова Е.Е. Патология иммунитета при туберкулезе // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2010. № 35. С. 37—44.
6. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон // Мед. иммунология. 2006. Т. 8, № 5—6. С. 579—614.
7. Ильинская А.Н., Пичугина Л.В., Олиферук Н.С. и др. Сравнительная оценка некоторых функциональных изменений при стимуляции РPD макрофагов и дендритных клеток, полученных из периферической крови здоровых доноров // Иммунология. 2006. № 4. С. 209—211.
8. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В. и др. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. 2009. № 11. С. 40—48.
9. Карзакова Л.М. Иммуногенетические исследования популяции здоровых людей и больных инфекционно-воспалительными заболеваниями легких, проживающих в регионе естественного дефицита цинка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 40 с.
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
11. Ковальчук Л.В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И.И. Мечникова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008. № 5. С. 10—15.
12. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. М.: Мед. книга, 2003. 443 с.
13. Новицкий Н.Н., Стрелис А.К., Ткаченко С.Б. и др. Активность процессов перекисного окисления липидов и апоптоза при туберкулезе легких // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2005. Т. 140, № 11. С. 497—499.
14. Пичугин А.В., Ант А.С. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 12. С. 3—7.
15. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Особенности продукции фактора некроза опухоли  $\alpha$  при туберкулезе легких и внелегочных локализациях // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9, № 1. С. 45—48.
16. Сахно Л.В., Тихонов М.А., Останин А.А. и др. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. № 1. С. 48—51.
17. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганов Е.В. и др. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004. № 5. С. 23—28.
18. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Никонов С.Д. и др. Дисфункция макрофагов, генерированных из моноцитов крови больных туберкулезом легких // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30, № 2. С. 101—108.
19. Свирицевская Е.В., Митрофанов В.С., Шендерова Р.И. и др. Иммунитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) // Проблемы мед. микологии. 2005. Т. 7, № 1. С. 3—13.
20. Сибиряк С.В., Капулер О.М., Курчатова Н.Н. и др. Апоптоз и иммунная система // Мед. вестник Башкортостана. 2006. Т. 1, № 1. С. 127—133.
21. Стрелис А.К., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др. Продукция оксида азота мононуклеарами крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Бюл. сиб. медицины. 2006. Т. 5, № 4. С. 57—61.
22. Суханова Г.А., Акбашева О.Е. Апоптоз. Томск: Изд-во ТПУ. 2006. 172 с.
23. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашиба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. 2008. № 11. С. 48—55.
24. Уразова О.И. Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 5. С. 5—13.
25. Учанкин П.Н., Учанкина О.Н., Тобин Б.В. и др. Нейроэндокринная регуляция иммунитета // Вестник РАМН. 2007. № 9. С. 26—31.
26. Фрейдлин И.С. Предвидение И.И. Мечниковым современных направлений развития фагоцитарной теории // Аллергология и иммунология. 2008. Т. 9, № 4. С. 411—413.
27. Хасанова Р.Р. Роль генотипа инфицирующего штамма *Mycobacterium tuberculosis* в иммунопатогенезе туберкулеза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. 24 с.
28. Шилько Т.А. Патогенетические факторы модуляции апоптоза мононуклеарных лейкоцитов крови при туберкулезе легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2009. 44 с.
29. Bhatt K., Salgame P. Host innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* // J. of Clinical Immunology. 2007. V. 27, № 4. P. 347—362.
30. Brombacher F., Kastelein R.A., Alber G. Novel IL-12 family members shed light on the orchestration of Th1 responses // Trends in Immunology. 2003. V. 24, № 4.

- Р. 207—212.
31. *Camensisch U., Naegeli H.* Role of DNA repair in the protection against genotoxic stress // *EXS.* 2009. V. 99. P. 111—150.
32. *Das G., Vohra H., Saha B.* Apoptosis of Th1-like cells in experimental tuberculosis (TB) // *Clin. Exp. Immunol.* 1999. V. 115, № 2. P. 324—328.
33. *Gwack Y., Feske S., Srikanth S. et al.* Signalling to transcription: store-operated Ca<sup>2+</sup> entry and NFAT activation in lymphocytes // *Cell Calcium.* 2007. V. 42, № 2. P. 145—156.
34. *Mustafa T., Bjune T.G., Jonsson R. et al.* Increased expression of fas ligand in human tuberculosis and leprosy lesions: a potential novel mechanism of immune evasion in mycobacterial infection // *Scand J. Immunol.* 2005. V. 54, № 6. P. 630—639.
35. *Noss E.H., Pai R.K., Sellati T.J. et al.* Toll-like receptor 2-dependent inhibition of macrophage class II MHC expression and antigen processing by 19-kDa lipoprotein of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Immunol.* 2001. V. 167, № 2. P. 910—918.
36. *O'Sullivan M.P., O'Leary S., Kelly D.M. et al.* A caspase-independent pathway mediates macrophage cell death in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Infect Immun.* 2007. V. 75, № 4. P. 1984—1993.
37. *Pace L., Pioli C., Doria G.* IL-4 modulation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cell-mediated suppression // *J. Immunol.* 2005. V. 174, № 12. P. 7645—7653.
38. *Pieters J., Gatfield J.* Hijacking the host: survival of pathogenic mycobacteria inside macrophages // *Trends Microbiol.* 2002. V. 10, № 3. P. 142—146.
39. *Sophie L., Ghilardi N., Li J.F.J. et al.* IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naïve CD4<sup>+</sup> T cells through Stat1-dependent and -independent mechanisms // *Sauvage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100, № 25. P. 15047—15052.

Поступила в редакцию 27.02.2012 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

#### Сведения об авторах

**И.Е. Есимова** — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**О.И. Уразова** — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**В.В. Новицкий** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**А.А. Кошкина** — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**Р.Р. Хасанова** — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**Е.Г. Чурина** — канд. мед. наук, ассистент кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Есимова Ирина Евгеньевна**, тел. 8-906-199-1573; e-mail: orevi@mail.ru

---

## Порядок рецензирования статей в журнале «Бюллетень сибирской медицины»

Все поступающие в редакцию рукописи после регистрации проходят этап обязательного двойного конфиденциального рецензирования членами редакционного совета либо внешними рецензентами. Рецензенты не имеют права копировать статью и обсуждать ее с другими лицами (без разрешения главного редактора).

При получении положительных рецензий работа считается принятой к рассмотрению редакционной коллегией журнала, которая окончательно решает вопрос о публикации материала в «Бюллетене сибирской медицины».



Редакция журнала извещает основного автора о результатах прохождения рецензирования и сроках публикации.

Редакция не принимает рукописи научно-практического характера, опубликованные ранее в других изданиях.

Все полученные редакцией журнала «Бюллетень сибирской медицины» рукописи будут рассмотрены без задержек и при получении положительных рецензий и решения редакционной коллегии опубликованы в течение одного года.

С правилами оформления работ можно ознакомиться в Интернете на сайте СибГМУ: <http://ssmu.tomsk.ru>.

Статьи и информация для журнала принимаются в редакционно-издательском отделе СибГМУ.