

## Уровень продукции IL-12 $\beta$ мононуклеарными лейкоцитами периферической крови в зависимости от клинической формы туберкулеза легких

Хасанова Р.Р., Уразова О.И., Хаитова З.К., Воронкова О.В., Новицкий В.В.

## The production of IL-12 $\beta$ by mononuclear leucocytes of peripheral blood depending on clinical forms of pulmonary tuberculosis

Khasanova R.R., Urazova O.I., Khaitova Z.K., Voronkova O.V., Novitsky V.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Хасанова Р.Р., Уразова О.И., Хаитова З.К. и др.

Проведена оценка уровня секреции IL-12 $\beta$  мононуклеарными лейкоцитами крови при инфильтративном и диссеминированном туберкулезе легких (ТЛ). Мононуклеары выделяли градиентным центрифугированием, культивировали в полной питательной среде, уровень продукции IL-12 $\beta$  определяли методом ИФА (ELISA). Установлено, что при инфильтративном ТЛ уровень базальной, белок- и липидиндуцированной продукции IL-12 $\beta$  значительно ниже, чем у здоровых доноров и больных диссеминированным ТЛ. При диссеминированном ТЛ базальная продукция IL-12 $\beta$  была в пределах нормы, при стимуляции белковым антигеном увеличивается, при действии липидного антигена — понижается.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, антигенпрезентирующие клетки, IL-12 $\beta$ .

The aim of this study was to evaluate the level of secretion of IL-12 $\beta$  by mononuclear leukocytes of peripheral blood under infiltrative and disseminated pulmonary tuberculosis. Blood mononuclear cells were isolated by gradient centrifugation, then cultured in complete culture medium; the level of IL-12 $\beta$  production was determined by the ELISA (ELISA). Peripheral blood served as the material of the research. It has been established, that under infiltrative pulmonary tuberculosis the levels of basal, protein and lipid-induced IL-12 $\beta$  production were significantly lower than in healthy donors and patients with disseminated pulmonary tuberculosis. Under disseminated pulmonary tuberculosis basal IL-12 $\beta$  production varies within normal limits; when stimulated by protein antigen, it increases, when influenced by lipid antigen — decreases.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, antigen-presenting cells, IL-12 $\beta$ .

УДК 616.24-002.5:616.15-008.853.3

Активный интерес исследователей к изучению роли антигенпрезентирующих клеток в антимикобактериальном иммунном ответе основан на способности последних синтезировать ключевой иммуноцитокин IL-12 $\beta$ , с которым связывают запуск и формирование клеточных механизмов защиты при инфекционном процессе, индуцированном *Mycobacterium tuberculosis*. Особое внимание в данном аспекте стоит уделить механизму инициации трансформации Th0 в Т-хелперы 1-го типа (Th1), способных в условиях активации антигеном продуцировать IFN- $\gamma$ , индуцирующий каскад последовательных реакций, включающий секрецию

IL-12 $\beta$  антигенпрезентирующими клетками с последующей IL-12 $\beta$ -опосредованной активацией интактных Th1-клеток и продукцией ими IFN- $\gamma$  [2, 4, 6]. При этом IFN- $\gamma$  способен костимулировать дифференцировку Th1 и повышать чувствительность Th0 (наивных Т-хелперов) к стимулирующему влиянию IL-12 $\beta$  [3, 7]. Несмотря на это, оценка роли различных цитокинов в антимикобактериальном иммунитете представляет трудности, связанные с многообразием проявлений туберкулезной инфекции. Данные об участии про- и противовоспалительных цитокинов в реализа-

ции иммунного ответа при различных формах туберкулеза малочисленны и противоречивы.

Под наблюдением находились 60 пациентов (39 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 18 до 55 лет с впервые выявленным туберкулезом легких (ТЛ). Диагноз ТЛ устанавливался на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования легких, данных микроскопического и бактериологического исследования мокроты. Были сформированы две группы больных ТЛ: первую составил 41 пациент с инфильтративным ТЛ, во вторую вошли 19 больных диссеминированной формой заболевания. В группу сравнения были включены 30 здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту, не имеющих в анамнезе хронических инфекционных заболеваний, аллергических реакций, заболеваемость которых острыми респираторными вирусными и бактериальными инфекциями составляла не чаще 3—4 раза в год.

Полученные данные анализировали в программе Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Количественные признаки исследовали, применяя непараметрический критерий Манна—Уитни. Для количественных признаков в сравниваемых группах вычисляли медиану, 25%-й и 75%-й квартили. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

В ходе исследования выявлено, что базальный уровень секреции IL-12 $\beta$  мононуклеарными лейкоцитами в группе больных инфильтративным ТЛ составил 34,05 (20,51—38,33) пг/мл и оказался в 2 раза ниже относительно такового у здоровых доноров и больных диссеминированным ТЛ. При этом белок- и липидиндуцированная стимуляция мононуклеарных лейкоцитов у пациентов с инфильтративной формой заболевания приводила к еще более значимому снижению наработки IL-12 $\beta$  (до 26,15 (19,67—38,50) и 4,05 (1,67—8,56) пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ —0,001) относительно показателей в группах сравнения.

Известно, что выраженность и динамика воспалительной реакции при инфильтративном туберкулезе легких зависят от степени нарушения иммунологиче-

ской реактивности и типов роста бактерий, что способствует появлению популяции бацилл Коха, характеризующихся высоковирулентными свойствами — лекарственной устойчивостью. Компоненты высоковирулентных микробов (сульфатида, липоарабиноманнан, галактан-пептидогликановый комплекс) способствуют выживанию *M. tuberculosis* в антигенпрезентирующих клетках и приводят в конечном итоге к угнетению функций исследуемых клеток, как результат, к снижению уровня продукции IL-12 $\beta$  — главного иммуноцитокина в запуске антимикобактериального иммунного ответа [1, 2, 4, 6].

Спонтанная продукция IL-12 $\beta$  мононуклеарами крови при диссеминированном ТЛ была в пределах нормальных значений (79,55 (68,64—107,30) пг/мл). Обращало на себя внимание увеличение белокиндуцированной продукции и, напротив, угнетение секреции IL-12 $\beta$  при стимуляции липидным микобактериальным антигеном (до 37,20 (24,11—46,37) пг/мл,  $p < 0,05$ ) относительно базального уровня образования исследуемого цитокина. С точки зрения иммунопатологии диссеминированный ТЛ относят к ареактивной форме, которая характеризуется резким угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов, что, вероятно, обусловлено не только снижением продукции IL-12 $\beta$ , но и неспособностью лимфоцитарных клеток воспринимать от него активационные сигналы [5].

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

#### Литература

1. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Кноринг Б.Е. и др. Некоторые закономерности иммунного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий // Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2008. № 12. С. 22—27.
2. Чикилева И.О., Караулов А.В., Анисимов Н.Ю., Киселевский М.В. Двойственная роль толлподобных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета // Иммунология. 2010. № 1. С. 52—55.
3. Coombes J.L., Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation // Nature reviews immunology. 2008. V. 8. P. 435—446.
4. Coutanceau E., Jessen S.S., Gad M. et al. Selective suppression of dendritic cell function by mycobacterium ulcerans

*Хасанова Р.Р., Уразова О.И., Хаитова З.К. и др.*

*Уровень продукции IL-12 $\beta$  мононуклеарными лейкоцитами...*

toxin mycolactone // The J. of experimental medicine. 2007. V. 6, № 1. P. 395—403.  
5. *Hamza T., Barnett J.B., Li B.* Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications // Intern. J. of Molecular Sciences. 2010. V. 11. P. 789—806.

6. *Kopp E., Medzhitov R.* Recognition of microbial infection by Toll-like receptors // Current opinion in immunology. 2003. V. 15. P. 396—401.  
7. *Steinman R.M., Banchereau J.* Taking dendritic cells into medicine // Nature. 2007. V. 449, № 27. P. 419—426.

Поступила в редакцию 02.03.2012 г.  
Утверждена к печати 05.03.2012 г.

#### Сведения об авторах

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

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

*З.К. Хаитова* — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

*О.В. Воронкова* — 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).

#### Для корреспонденции

*Хасанова Резеда Рахматулловна*, тел. 8-906-957-6573; e-mail: hasanova\_rezeda@mail.ru

---

### Уважаемые рекламодатели!

На страницах журнала можно разместить рекламу о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, информацию о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем вас разместить информацию о деятельности вашего учреждения на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

#### Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 210 × 280 мм (A4)	4000	10000
1/2	2500	7500
1/4	1500	5000
1/8	1000	2500
1/16	800	1000
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см	

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%.