

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ *Mycobacterium tuberculosis*

Горецкая М.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С. И. Гельберга

Актуальность. Исследование состояния системы иммунитета человека при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* является актуальным, поскольку течение и исход заболевания в значительной степени определяется иммунным статусом пациента, а по данным Суханова Д.С. с соавторами (2009) у 98% больных туберкулезом легких выявляется иммунный дисбаланс.

Цель. Изучить особенности системы иммунитета человека при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis*.

Сотрудничество с кафедрой фтизиопульмонологии ГрГМУ не раз затрагивало вопросы оценки различных звеньев системы иммунитета у больных туберкулезом, что отражено в наших совместных публикациях с Кротковой Е.Н. (2002), Демидик С.Н. (2010).

Mycobacterium tuberculosis сосуществует с человеком около 70 000 лет. За этот период микобактерии научились не только противостоять механизмам иммунной защиты человека, но и регулировать их в целях своего выживания.

При инфицировании человека *M. tuberculosis* ведущее значение в развитии протективного иммунитета оказывает клеточное звено. Основная роль при этом принадлежит Т-лимфоцитам, полиморфно-ядерным лейкоцитам, моноцитам и макрофагам [5].

Макрофаги в развитии туберкулеза играют двойственную роль. С одной стороны, они сдерживают инфекцию в латентной форме, а с другой, выступают убежищем для микобактерий, в том числе и посредством формирования специфической туберкулезной гранулемы [1].

Ответом макрофагов, основных клеток врожденного иммунитета, на *M. tuberculosis* является запуск механизмов апоптоза, способствуя антимикобактериальной защите. У зараженных *M. tuberculosis* макрофагов целостность митохондриальной мембраны, активность каспаз и выброс митохондриального цитохрома С сопряжены с апоптозом. Апоптоз макрофагов является важнейшим защитным механизмом при микобактериальной инфекции, уменьшая жизнеспособность бактерий, изолируя их и предотвращая их распространение. Однако в процессе эволюции вирулентные микобактерии развили способность подавлять апоптоз макрофагов, индуцируя некроз. Это приводит к неконтролируемому размножению *M. tuberculosis* в

некротизированной ткани [3]. *M. tuberculosis* снижают чувствительность макрофагов к IFN- γ , ослабляют HLA-представление антигенов и пролиферацию Т-лимфоцитов, что отражается на характере и силе иммунного ответа [2]. Классическими активаторами макрофагов считаются IFN- γ и TNF- α , при этом процесс носит дискретный характер, т. е. IFN- γ праймирует макрофаги, а TNF- α уже активирует их. В результате перехода макрофагов в активное состояние изменяется экспрессия около 25% определяемых генов, повышается микробицидный потенциал за счет усиления синтеза активных форм кислорода и азота, которые на 90% определяют цитотоксическое действие фагоцитов. Активируется микробицидная функция макрофагов, одновременно угнетается апоптоз [1].

В дендритные клетки *M. tuberculosis* проникают, прикрепляясь к их лектиновым кальций-зависимым рецепторам С-типа. В цитоплазме этих клеток *M. tuberculosis* не размножаются. Однако, оставаясь живыми, *M. tuberculosis* выделяют продукты обмена. Дендритные клетки, мигрируя по организму, становятся мощными антигенпрезентирующими клетками, оказывая значительное влияние на взаимоотношение Th1/Th2 клеток [2].

Противотуберкулезный иммунитет связан преимущественно с Th1, повышением уровня цитокинов IL-2, TNF- α , IFN- γ . Клетки Th2 продуцируют IL-4, IL-5, IL-8, способствуя продукции В-клетками иммуноглобулинов, в том числе IgE. Следует уточнить, что формирование высокого протективного иммунитета при туберкулезе связывают с ответом Th1, которые продуцируют IFN- γ , а низкую сопротивляемость к инфекции – с активностью Th2, которые секретируют IL-4 [2, 5]. Иммунный статус больных туберкулезом отличается выраженной депрессией клеточного звена иммунитета со снижением общего уровня лимфоцитов, Т-лимфоцитов, снижением CD4, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, со значительным угнетением их функциональной активности [5].

Сенсибилизированные Т-клетки выделяют цитокины, которые активируют фагоциты, повышая их ферментативную и общую бактерицидную активность. При столкновении с макрофагом, инфицированным *M. tuberculosis*, Т-лимфоциты (CD8) продуцируют цитокины TNF- α , IFN- γ для стимуляции фагоцитов, способных уничтожать внутриклеточные бактерии через продукцию NO-соединений или другие механизмы. Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты могут лизировать инфицированные макрофаги с помощью перфорина и гранзимов [2].

Особенность иммунного ответа на *M. tuberculosis* заключается в одновременной активации и анергии иммунокомпетентных клеток.

Апоптоз Т-лимфоцитов, вызванный постоянной стимуляцией микобактериальными антигенами, является неблагоприятным фактором при туберкулезной инфекции. Потеря равновесия между пролиферацией Т-клеток и индуцированной активацией клеточной гибелью приводит к элиминации потенциально защищающих специфических клонов, завершающейся персистенцией инфекции и развитием вторичных иммунодефицитных состояний [3].

Гуморальный иммунитет при туберкулезе не оказывает решающее значение. Это связано с преимущественно внутриклеточным пребыванием *M. tuberculosis*, что защищает их от воздействия антител [2, 5]. Активация гуморального звена иммунитета, на фоне умеренного угнетения Т-системы, нарушения функции макрофагов, свидетельствует о прогрессировании туберкулезного процесса или его хронизации. Исследователи отмечают, что количество клеток, несущих маркеры CD3, CD4, CD8, мало отличается от нормы при ограниченном поражении легочной ткани и наблюдается выраженное их снижение при распространенных легочных процессах. Выявлено, что повышенное содержание общего сывороточного IgE при туберкулезе коррелирует с тяжестью заболевания и эффективностью терапии [5].

Туберкулез относят к цитокинзависимым иммунодефицитам [4]. Клетки крови больных туберкулезом активно вырабатывают IL-2, который оказывает активирующее влияние на Т-лимфоциты, предохраняет активированные клетки от апоптоза, усиливает выработку IFN- γ и служит дифференцирующим фактором для Т-киллеров [2].

Одной из причин прогрессирования патологического процесса туберкулеза легких является неконтролируемая, высокая продукция провоспалительных цитокинов. При инфицировании *M. tuberculosis* отмечается высокий уровень сывороточного IFN- γ [4]. Однако по данным других авторов имеются сведения о сниженной продукции сывороточного IFN- γ при туберкулезе [5]. Уровень индукции IFN- γ в образцах цельной крови больных туберкулезом в присутствии антигенов *M. tuberculosis* находится в обратной зависимости от распространенности и тяжести туберкулезного процесса. Восстановление уровня индукции IFN- γ у больных в процессе лечения коррелирует с положительной клинической динамикой [2]. IFN- γ играет важную роль среди Т-цитокинов. Известно, что IFN- γ стимулирует макрофаги и потенцирует гибель внутримакрофагальных бактерий. Также IFN- γ усиливает презентацию антигена, ведущую к накоплению CD4 Т-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов CD8, способных участвовать в киллинге микобактерий [2, 5].

Выявлено, что количество Т-лимфоцитов, содержащих внутриклеточный IFN- γ , у больных туберкулезом повышено по сравнению со здоровыми донорами и носителями латентной инфекции. Данные о высоком содержании IFN- γ -продуцирующих лимфоцитов у больных активным туберкулезом позволяют считать, что количество IFN- γ -продуцирующих клеток может являться мерой микобактериальной нагрузки и использоваться для диагностики туберкулеза [5].

Выводы. Таким образом, в развитии противотуберкулезного иммунитета принимают участие специфические и неспецифические факторы защиты организма. Высокий уровень сопротивляемости к *M. tuberculosis* развивается при кооперативном взаимодействии Т-лимфоцитов с макрофагами.

Изучение механизмов иммунного ответа при туберкулезе может помочь решить, в какой мере активация или гибель разных популяций клеток служит протективным или патологическим процессом в организме человека. Кроме того, уточнение механизмов, несомненно, повысит уровень диагностики.

Литература

1. Зенков, Н.К. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца / Н.К. Зенков [и др.] //Успехи современной биологии. – 2015. – № 6, Т. 135. – С. 554-574.
2. Мордык, А. В. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования/ А. В. Мордык, Е. А. Цыганкова, Л. В. Пузырева, А. А. Турица //Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 126-130.
3. Пичугин, А. В. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции / А. В. Пичугин, А. С. Апт //Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 12. – С. 3-7.
4. Суханов, Д.С. Биологические свойства микобактерий туберкулеза, иммунный ответ и подходы к иммуотропной терапии/ Суханов Д.С., Иванова А.К., Романцов М.Г., Гельберг И.С., Вольф С.Б., Коваленко А.Л. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – № 3. – С. 230-238.
5. Яковлева, А.А. Специфические иммунологические тесты в диагностике туберкулеза гениталий / А.А. Яковлева, А.В. Мордык // Инфекция и иммунитет. – 2014. – № 3, Т.4. – С. 207–212.