

РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Е.Г. Чурина^{1,2}, О.И. Уразова¹, Р.Р. Хасанова¹, А.В. Ситникова¹

¹ - г. Томск, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

² - г. Томск, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Введение. Заболеваемость туберкулезом легких (ТБ) приобретает широкие масштабы в связи с расширением спектра резистентности *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к противотуберкулезным средствам и высокой вирулентностью инфицирующих штаммов МБТ. Антигены МБТ способны вызывать дисфункцию рецепторного аппарата дендритных клеток, индуцировать генерацию регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью (Treg), модулировать цитокинсекреторную функцию клеток врожденного и адаптивного иммунитета. **Цель исследования:** определить количество субпопуляций дендритных клеток (DC), Treg и их цитокинсекреторную активность во взаимосвязи с полиморфизмом генов цитокинов у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами ТБ.

Дизайн исследования. Обследовано 98 пациентов с впервые выявленным ТБ до лечения: 36 с инфильтративным ТБ и 62 с диссеминированным ТБ, из них 48 больных с лекарственно-чувствительным ТБ (ЛЧ ТБ) и 50 больных с лекарственно-устойчивым ТБ (ЛУ ТБ). Материалом исследования являлась венозная кровь, ДНК и супернатанты культуральных суспензий мононуклеарных лейкоцитов крови и DC, трансформированных из моноцитов крови. Культивирование моноцитов *invitro* осуществлялось в течение 7 суток с использованием индукторов трансформации моноцитов в DC и их последующего созревания. Исследование субпопуляций DC проводили на 7-е сутки культивирования методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (eBioscience, USA), определяли количество клеток, несущих маркеры DC: CD209, TLR2, CD80, CD86, HLA-DR. При иммунофенотипировании Treg определяли количество клеток, экспрессирующих поверхностные маркеры CD4, CD25 и внутриклеточный транскрипционный фактор Foxp3. Концентрацию цитокинов (IL-12, IL-18, IL-10 и TGFβ) измеряли в культуральных супернатантах мононуклеарных лейкоцитов периферической крови и DC, полученных на 7-й день культивирования, с помощью иммуноферментного анализа (eBioscience, USA). Для исследования полиморфных участков генов цитокинов использовали аллельспецифичную амплификацию специфических участков генома. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica версия 2012 (StatSoft Inc., США).

Результаты оригинальных исследований. У больных ТБ число CD209⁺ миелоидных DC, трансформированных *invitro* из моноцитов крови, оказалось выше, чем у здоровых доноров вне зависимости от клинико-патогенетического варианта инфекции. Дисбаланс

субпопуляционного состава DC при ТБ проявлялся увеличением количества клеток, экспрессирующих молекулы костимуляции CD80 и HLA-DR, и одновременным снижением численности TLR2⁺, CD86⁺ и CD80⁺CD86⁺ иммуногенных DC, что опосредует нарушение индуктивной стадии противотуберкулезного иммунитета. Установлено, что продукция IL-12 и IL-18 DC *in vitro* больных ТБ варьирует в зависимости от клинической формы ТБ и лекарственной чувствительности МБТ. Так, понижение секреции IL-12 отмечалось при инфильтративном ТБ, а IL-18 – при монорезистентном и множественно лекарственно-устойчивом ТБ. В то же время для диссеминированного и лекарственно-чувствительного ТБ характерным было увеличение секреции DC обоих цитокинов – IL-12 и IL-18. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии МБТ на цитокинсекреторную активность DC. Исследование субпопуляционного состава регуляторных Т-лимфоцитов у больных ТБ позволило установить увеличение количества Foxp3-позитивных CD4⁺CD25⁺ и CD4⁺CD25⁺Treg, ассоциированное с гиперсекрецией *in vitro* цитокинов с противовоспалительной и иммуносупрессорной активностью (IL-10, TGFβ). При этом у больных с ЛУ ТБ данные изменения были более выраженными, чем у больных с ЛЧ ТБ. Молекулярно-генетический анализ показал, что увеличение секреции IL-10 и TGFβ *in vitro* больных ТБ связано с носительством аллеля А и генотипа АА полиморфного варианта rs1800872 (C-592A) гена IL10 и аллеля Т и генотипа ТТ полиморфного варианта rs1800469 (C-509T) гена TGFB. Следовательно, гиперсекреция IL-10 и TGFβ у больных ТБ является генетически детерминированной и способствует формированию супрессорного режима иммунорегуляции.

Вывод: Дисрегуляция иммунного ответа у больных ТБ обусловлена нарушениями его индуктивной фазы, которые связаны с доминирующим влиянием супрессорных факторов как на стадии презентации антигена (снижение числа иммуногенных DC и секреции провоспалительных цитокинов), так и на стадии дифференцировки Т-хелперов с реализацией адаптивного иммунного ответа в направлении Treg (конверсия Т-хелперов в Treg, повышение секреции иммуносупрессорных цитокинов).