
ЦИТОКИНЫ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМ ИММУНИТЕТЕ

М.В. Захарова, В.А. Стаханов

Кафедра фтизиатрии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава
Севастопольский проспект, 26, Москва, Россия, 113209
тел. +79114636467, эл. почта: zaxvmaria@rambler.ru

М.В. Мезенцева

НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи РАМН
ул. Гамалеи, 18, Москва, Россия, 123098

В статье рассмотрены некоторые особенности иммунного ответа макроорганизма на *m. tuberculosis*. Описаны механизмы воздействия *m. tuberculosis* на иммунокомпетентные клетки макроорганизма и ответные реакции на это воздействие. Освещена роль цитокинов в противотуберкулезном иммунитете.

Ключевые слова: туберкулез, *m. tuberculosis*, цитокины, интерферон.

До настоящего времени туберкулез остается проблемой для всего мирового сообщества. Ежедневно в мире выявляется 324 новых случая заболевания туберкулезом, 71 человек умирает от этой инфекции. Продолжает расти показатель заболеваемости туберкулезом среди населения трудоспособного возраста, увеличивается доля больных с бактериовыделением и количество рецидивов туберкулеза. Неблагоприятную обстановку отражают и высокие значения показателя смертности от туберкулеза [9].

В настоящее время известны многие особенности патогенеза туберкулеза. Фтизиатрам понятно, что успешность лечения туберкулеза зависит не только от правильного подбора противотуберкулезных препаратов, но и состояния защитных систем организма.

Возбудитель туберкулеза является внутриклеточным паразитом, поэтому развитие, течение и исход туберкулезного процесса зависят от состояния лимфоцитарно-макрофагального звена иммунной системы. Внутриклеточные микробы, как и вирусы, вызывают заболевания, протекающие по клеточному типу иммунитета, тогда как внеклеточные микробы влияют на гуморальное звено иммунитета. Но при многих заболеваниях, к которым можно отнести и туберкулез, могут нарушаться оба типа иммунного ответа. *M. tuberculosis* является серьезным противником макроорганизма. За свою многовековую эволюцию микроорганизм научился обеспечивать себе развитие в пораженном организме, способен защищаться и нападать.

МБТ уклоняется от иммунного ответа макроорганизма, используя следующие механизмы. Липопротеины клеточной стенки МБТ угнетают экспрессию генов HLA II и процессинг антигена для CD4+ Т-клеток. МБТ индуцируют макрофаги к продукции цитокинов, угнетающих функции Т-клеток. Под их воздействием усиливается синтез ИЛ-10, являющегося ингибитором цитокинеза [1].

Известны два механизма, которые использует МБТ для повреждения врожденной иммунной защиты макрофагов. МБТ способна взаимодействовать с рецепторами, опосредующими фагоцитоз. В результате возбудитель остается в пределах фагосомы и не проникает в цитоплазму. Кроме этого, *M. tuberculosis* способны предупреждать слияние фагосом с лизосомами, содержащими гидролазы, также активно включают везикулярные протонные АТФ-азы, что приводит к подъему рН до 6,3—6,5 (в нормальных лизосомах рН до 4,5). МБТ способны снижать чувствительность макрофагов к ИФН- γ , ослаблять пролиферацию Т-лимфоцитов.

Противостоят напору МБТ Т-лимфоциты и макрофаги. Макрофаги являются эффекторами, а Т-лимфоциты в основном выполняют роль индукторов иммунного ответа, возникающего при туберкулезной инфекции [8]. Успешность борьбы с инфекцией зависит от налаженного взаимодействия между этими клетками, которое обеспечивается цитокинами.

Цитокины являются гликопротеидами. Синтезируются всеми активированными клетками организма. Они включают в себя интерлейкины, хемокины, стимуляторы клеток, интерфероны, факторы супрессии. Строго специфичные рецепторы к цитокинам имеются на всех клетках организма. С помощью цитокинов осуществляется дифференцировка и взаимодействие клеток иммунной системы между собой и клетками других систем организма. Важнейшими из цитокинов являются интерлейкины — факторы межклеточного взаимодействия. Они полифункциональны, по отношению друг другу обладают однонаправленным и антагонистическим действием, способны оказывать свое воздействие в пикограммовых концентрациях [5].

Центральным звеном в цитокиновом каскаде, участвующем в борьбе с МБТ туберкулеза, является ИФН- γ . Именно действие ИФН- γ направлено на нейтрализацию описанных выше механизмов воздействия МБТ на макроорганизм. Его важная роль в антимикобактериальном иммунитете уже доказана многочисленными экспериментальными исследованиями, подтверждена на практике. Мыши, лишённые гена ИФН- γ или рецептора к нему («нокаутные мыши»), очень чувствительны к заражению МБТ. Дети с генетическим дефектом рецептора ИФН- γ заболевают туберкулезом чаще, чем дети с нормальным рецептором ИФН- γ . У большинства больных активным туберкулезом при исследовании особенностей иммунного ответа выявляются дефекты антигенспецифического Т-клеточного ответа, проявляющегося в угнетении пролиферации периферических Т-лимфоцитов и продукции цитокинов ИЛ-2 и ИФН- γ . У пациентов с мутациями в генах, кодирующих синтез ИФН- γ , ИЛ-12 и его рецептора, обнаруживается нарушение в формировании гранулем, снижение продукции ИФН- γ и выраженная депрессия противомикобактериального иммунитета.

В модели экспериментального туберкулеза на животных выявлена способность ИФН- γ регулировать продукцию окиси азота, обладающую бактерицидным действием в отношении возбудителя туберкулеза.

ИФН- γ участвует в активации макрофагов и является самым сильным из известных индукторов синтеза и экспрессии молекул МНС-II [3]. Синтез этих моле-

кул приводит к увеличению функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, усилению сенсibilизации Т-хелперов, увеличению цитотоксичности моноцитов, повышению секреции других цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-2.

Кроме этого, ИФН- γ усиливает презентацию антигена, ведущую к накоплению CD4+ Т-лимфоцитов и/или цитотоксических Т-лимфоцитов. Но МБТ слишком серьезный противник, и один ИФН- γ не может выполнить всех защитных мероприятий. В этом ему активно помогают и другие интерлейкины. Продукция ИФН- γ находится под контролем множества цитокинов. От баланса цитокинов зависит успешность борьбы с инфекцией. Одни из цитокинов усиливают экспрессию ИФН- γ (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18), другие ингибируют (ИЛ-4, ИЛ-10). Известно, что ИЛ-10 угнетает продукцию ИЛ-12, ИФН- γ и вообще Th1-ответ. Избыток ИЛ-10 приводит к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций. В этот баланс между стимуляторами и ингибиторами протективного иммунитета активно вмешиваются микобактерии [1, 2, 3, 6].

Связывание микобактерий с поверхностной мембраной макрофага приводит к активации промоторной области гена ИЛ-12 и вызывает усиление его продукции [4]. Синтезируемый ИЛ-12 способен усиливать секрецию ИФН- γ . Активация макрофага также приводит к синтезу им провоспалительных цитокинов. Цитокины продуцируются и активированными Т-лимфоцитами. С продукцией ИФН- γ связаны ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-10, ИЛ-6. При отсутствии активности генов этих цитокинов не развивается необходимый антимикобактериальный иммунитет.

У большинства больных туберкулезом выявляется количественный дефицит и выраженная дисфункция Т-системы иммунитета. [2, 3, 7, 8, 9] Она проявляется снижением относительного содержания CD4+, CD8+, CD72+ лимфоцитов, индекса CD4/CD8, моноцитов, экспрессирующих антигены гистосовместимости II класса, при прогрессировании туберкулезного процесса наблюдается прогрессивное снижение синтеза интерферонов.

Дисбаланс соотношения CD4+/CD8+ связан с сочетанным нарушением внутриклеточных метаболических и клеточных мембранных этапов активации иммунокомпетентных клеток. Причиной является неотрегулированная экспрессия различных цитокинов.

Взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма человека — сложный процесс, в который вовлечены многие звенья иммунной системы. Слаженная работа всех участников этого процесса обеспечивается регуляторами межклеточного взаимодействия — цитокинами, одним из ключевых из них является ИФН- γ и цитокины, продуцируемые макрофагами/моноцитами (например, ИЛ-1, ИЛ-18).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бажора Ю.И., Кресюн В.И., Феценко Ю.И. и др. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции. — Одесса: Одесский государственный медицинский университет, 2005. — 296 с.
- [2] Гергерт В.Я., Космиади Г.А., Абрамова З.П. Цитокины в иммунопатогенезе туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 1995. — № 2. — С. 32—35.

- [3] *Еришов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарства). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.: ил
- [4] *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. — СПб: ООО «Издательство фолиант», 2008. — 552 с.
- [5] *Калинина Н.М.* Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. — М.: Эксмо, 2008. — 496 с.
- [6] *Кноринг Б.Е., Симбирцев А.С., Сахарова И.Я. и др.* Продукция цитокинов при различных формах туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 1998. — № 3. — С. 67—70.
- [7] *Салина Т.Ю., Морозова Т.И.* Продукция интерферон- γ мононуклеарными клетками крови больных при разных типах течения туберкулезного процесса // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 10. — С. 19—21.
- [8] Туберкулез. Патогенез, защита, контроль / Пер. с англ.; Под ред. Барри Р. Блума. — М.: Медицина, 2002. — 696 с.: ил.
- [9] *Цыбикова Э.Б., Сон И.М.* Динамика показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в России в 2005 году // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007.— № 3. — С. 8—11.

CYTOKINES IN ANTITUBERCULOSIS IMMUNITY

M.V. Zakharova, V.A. Stakhanov

Department of phthisiology RSMU
Sevastopolsky prospect, 26, Moscow, Russia 113209
tel. +79114636467, email: somvoz@live.ru

M.V. Mezentseva

Institute of Epidemiology and Microbiology RAMS
Gamaleya str, 18, Moscow, Russia 123098
tel. +79114636467, email: somvoz@live.ru

This article is about some peculiarities of the immunity response to the *m. tuberculosis*. Mechanisms of influence of *m. tuberculosis* on the immunocompetent cells and response there of are presented. The role of cytokines in the antituberculosis immunity is revealed.

Key words: tuberculosis, *m. tuberculosis*, cytokines, interferon.