

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

© 2019 г. И. Ю. Никитина*, Я. В. Сердюк, Т. А. Ненашева, В. А. Шорохова, Т. Р. Багдасарян, И. В. Лядова

*E-mail: redwings2009@yandex.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
Москва, Россия

Поступила: 15.03.2019. Принята: 29.03.2019

Соотношение между содержанием воспалительных и регуляторных цитокинов, участвующих в реакциях иммунного ответа при инфекции *M. tuberculosis* (*Mtb*), определяет характер течения туберкулеза легких (ТБ). С помощью мультиплексного анализа с использованием технологии *X-map* мы исследовали содержание 44 цитокинов, связанных с врожденным и адаптивным иммунитетом, в индуцированной антигенами *Mtb* плазме (Аг-плазма) и сыворотке больных ТБ и здоровых доноров, контактировавших с больными ТБ («контакты»). У больных ТБ по сравнению с «контактами» было повышено содержание IL-2, IFN- γ , IP-10 ($p < 0.005$) в Аг-плазме. Для больных ТБ с исходно высоким содержанием 12 из 44 цитокинов в Аг-плазме были характерны более тяжёлое течение ТБ и медленная отвечаемость на противотуберкулезную терапию по сравнению с пациентами с исходно низким содержанием данных цитокинов. Полученные результаты позволяют заключить, что при активном ТБ происходит увеличение содержания воспалительных цитокинов IL-2, IFN- γ , и IP-10. Оценка исходного уровня реактивности иммунного ответа у больных ТБ позволяет прогнозировать тяжесть течения заболевания и отвечаемость больного на противотуберкулезную терапию.

Ключевые слова: туберкулез, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210006644-3

Адрес: 107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», лаборатория биотехнологии отдела иммунологии, Никитина Ирина Юрьевна.
Тел./факс: +7(499) 785 90 35, 8 926 948 27 27 (моб.).
E-mail: redwings2009@yandex.ru

Авторы:

Никитина И. Ю., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии отдела иммунологии ФГБНУ «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза», Москва, Россия;

Сердюк Я. В., младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии отдела иммунологии ФГБНУ «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза», Москва, Россия;

Ненашева Т. А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии отдела иммунологии ФГБНУ «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза», Москва, Россия;

Шорохова В. А., врач-фтизиатр отдела фтизиатрии ФГБНУ «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза», Москва, Россия;

Багдасарян Т. Р., к.м.н., врач-фтизиатр, зав. первым терапевтическим отделением отдела фтизиатрии ФГБНУ «Цен-

трального научно-исследовательского института туберкулеза», Москва, Россия;

Лядова И. В., д.м.н., зав. лабораторией биотехнологии ФГБНУ «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза», Москва, Россия.

Туберкулёз (ТБ) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире [1]. Предупреждение распространения ТБ требует эффективных методов диагностики и прогнозирования инфекции. На сегодняшний день активно разрабатываются подходы, направленные на количественную и качественную оценку состояния иммунного ответа организма при инфекции *M. tuberculosis* (*Mtb*). Считается, что эффективный протективный иммунный ответ, обусловленный взаимодействиями между Т-лимфоцитами CD4 и макрофагами, способствует полному «клиренсу» патогена и/или устояновлению латентной туберкулезной инфекции

(ЛТИ), а различные повреждения Т-клеточного звена иммунитета могут приводить к развитию активного ТБ и его прогрессированию [2]. Однако, по данным, полученным на экспериментальной модели туберкулеза, повышенный уровень иммунного ответа также может стать причиной тяжёлого течения заболевания [3], а при исследовании Т-клеточного ответа у больных активным ТБ не было выявлено его недостаточности [4]. Таким образом, нет четкого понимания того, какие иммунологические механизмы, определяют активность ТБ и тяжесть его течения. В связи с этим мы предположили, что одним из механизмов, обуславливающим полиморфизм ТБ, является соотношение между различными провоспалительными и регуляторными цитокинами, связанными с клеточными взаимодействиями между врожденным и адаптивным иммунным ответом.

Целью данной работы явилось исследование взаимосвязи между содержанием различных растворимых факторов (цитокинов, хемокинов, растворимых рецепторов) и течением ТБ.

В исследование было включено 37 больных с впервые выявленным туберкулезом легких (средний возраст составил $33,2 \pm 1,4$; мужчин – 20, женщин – 17) и 26 здоровых доноров с установленным контактом с больными ТБ («контакты»). Наиболее распространенной легочной формой ТБ у больных был инфильтративный ТБ (68%). Тяжесть течения ТБ оценивали фтизиатры при поступлении пациентов в ФГБНУ «ЦНИИТ» и через 2 месяца после лечения по следующим показателям: степень деструкции и распространенности поражения в легочной ткани, уровень бактериовыделения, клиническая тяжесть (температура, жалобы на кашель, одышку и общее состояние). Иммунологические показатели определяли с помощью мультиплексного анализа. При поступлении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в сыворотке и антиген-индуцированной плазме («Аг-плазма») больных ТБ определяли уровень продукции 44 провоспалительных и регуляторных цитокинов.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad и R-studio и применением непараметрических методов: сравнительный анализ Манн-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену с поправкой на множественность Бенджамини-Хохберга и иерархическая кластеризация с визуализацией *heatmap*.

Сравнительный анализ с использованием непараметрического критерия Манн-Уитни пока-

зал, что уровень продукции 43 цитокинов (98%) у больных ТБ был выше в «Аг-плазме», чем в сыворотке ($p < 0.05$). У больных отмечали высокий уровень продукции IL-2, IFN- γ , IP-10 в «Аг-плазме» по сравнению с «контактами». При многопараметрическом исследовании уровня продукции 44 цитокинов с помощью корреляционного анализа и иерархической кластеризации удалось разделить больных на группы, различающиеся низким и высоким содержанием 12 цитокинов в «Аг-плазме»: больные с «гипореактивным» и «гиперреактивным» иммунным ответом. Для «гиперреактивных» больных было характерно более тяжелое течение ТБ легких по сравнению с «гипореактивными» пациентами: более высокий уровень бактериовыделения (80% против 27% у «гипореактивных») и наличие полостей распада в легких (65% против 47%). Кроме того, для пациентов с «гиперреактивным» иммунным ответом была характерна медленная отвечаемость на 2-месячный курс противотуберкулезной терапии: медленное заживление полостей распада (80% против 38% у «гипореактивных») и сохранение бактериовыделения (27% против 0%). Таким образом, активный ТБ сопровождается повышенным уровнем продукции воспалительных факторов, связанных с Т-клеточным иммунным ответом. Тяжесть течения ТБ обусловлено иммунологической реактивностью больных ТБ, оценка которой на начальной стадии болезни позволяет прогнозировать течение заболевания и отвечаемость больного на противотуберкулезную терапию.

Работа поддержана грантом РНФ № 17-75-10197

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. WHO. Global tuberculosis report 2018. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013, 31, 475–527.
3. Lyadova I.V. Inflammation and immunopathogenesis of tuberculosis progression. In: Cardona PJ, editor. *Understanding Tuberculosis.* Moscow: Intechopen, 2012, 19–42.
4. Panteleev A., Nikitina I., Burmistrova I., Kosmiadi G., Radaeva T., Amansahedov R., Sadikov P., Serduk Y., Larionova E., Bagdasarian T., Chernousova L., Ganusov V., Lyadova I. Severe tuberculosis in humans correlates best with neutrophil abundance and lymphocyte deficiency and does not correlate with antigen-specific CD4 T cell response. *Frontiers in Immunology,* 2017, 8:963.

**THE INFLUENCE OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY
TO THE MYCOBACTERIAL INFECTION PROCESS IN PATIENTS
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS**

**© 2019 I. Y. Nikitina*, Y. V. Serduk, T. A. Nenasheva, V. A. Shorochova,
T. R. Bagdasarian, I. V. Lyadova**

**E-mail: redwings2009@yandex.ru*

FSBRI «Central Tuberculosis Research Institute», Moscow, Russia

Received: 15.03.2019. **Accepted:** 29.03.2019

The ratio between the inflammatory and regulatory cytokines involved in immune response during infection *M. tuberculosis* (*Mtb*) determines the course of pulmonary tuberculosis (TB). We analyzed the production levels of 44 cytokines associated with innate and adaptive immunity by multiplex analysis in antigen-induced plasma (Ag-plasma) and serum of TB patients (TBP) and healthy donors who had contacted with TBP («TBC»). In TBP, the production levels of IL-2, IFN- γ , IP-10 in Ag-plasma were higher than in TBC ($p < 0.005$). TBP with initially increased production levels of 12 cytokines in Ag-plasma were characterized by severe TB and slow responsiveness to anti-TB therapy compared to patients with initially low production levels of these cytokines. In conclusion, the production levels of IL-2, IFN- γ , and IP-10 were increased in patients with active TB. The immune reactivity evaluation of TBP with recently diagnosed TB can predict the TB severity and patients' responsiveness to anti-TB therapy.

Key words: tuberculosis, cytokines

Authors:

Nikitina I. Y., ✉ PhD, Senior Staff Researcher, Central tuberculosis Research Institute, Immunology Department, Moscow, Russia.

E-mail: redwings2009@yandex.ru;

Serdyuk Y. V., PhD student, Junior Staff Researcher, Central tuberculosis Research Institute, Immunology Department, Moscow, Russia;

Nenasheva T. A., PhD, Senior Staff Researcher, Central tuberculosis Research Institute, Immunology Department, Moscow, Russia;

Shorochova V. A., phthisiatrician, PhD student, Central tuberculosis Research Institute, Phthisiology Department, Moscow, Russia;

Bagdasaryan T. R., PhD, phthisiatrician, Head of 1st Phthisiology Department, Central tuberculosis Research Institute, Phthisiology Department, Moscow, Russia;

Lyadova I. V., Doctor of Medical Sc., Head of Biotechnology Laboratory, Central tuberculosis Research Institute, Immunology Department, Moscow, Russia.