

POPULATION NK-CELLS IN PERIPHERAL BLOOD REFLECTS DELINEATED SPECIFIC PROCESSES IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Berdyugina O. V.^{1,2}, Yershova A. V.¹

¹Ural Research Institute of Phthisiopulmonology; ²Ural State Medical University,
Yekaterinburg, Russia

The purpose of the study was to examine the difference in the number of NK-cells in various forms of pulmonary tuberculosis. During the examined 124 people, of which 99 – have had a form of pulmonary tuberculosis, 25 – were practically healthy people. The study was performed by flow cytometry Coulter Epics XL (BeckmanCoulter, USA). Statistical analysis was performed with the use of programs Statistica for Windows v.6.1. It has been established that the presence of lung tuberculoma is associated with a decrease in the number of NK-cells compared to healthy people by 20 %. Reduced tuberculoma activity is accompanied by lowering of the agreed amount NK-cells by an average factor of two.

Key words: NK-cells, pulmonary tuberculosis, flow cytometry, tuberculoma, drug sensitivity

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕМОЙ ЛЕГКОГО В РАЗНЫХ ФАЗАХ АКТИВНОСТИ

Бердюгина О. В.^{1,2}, Ершова А. В.¹

¹ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

Целью исследования стало определение особенностей реагирования иммунной системы больных с туберкулезом легкого в активной фазе и фазе стихающей/умеренной активности для установления лабораторных критериев дооперационной оценки активности образования. Исследование выполнено с участием 160 человек, изучена популяционная, функционально-метаболическая активность нейтрофилов и моноцитов, популяционный состав клеток, экспрессия молекул адгезии и маркеров активности клеток, концентрация цитокинов. Тесты определения экспрессии CD11b и HLA-DR на моноцитах, CD11b – на нейтрофилах, оценки популяции CD3⁺HLA-DR⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high} могут быть рекомендованы для дооперационной оценки активности туберкулема легкого.

Ключевые слова: туберкулема, фаза активности, иммунология, молекулы адгезии, HLA-DR

Введение. Считается, что биологические свойства возбудителя туберкулеза являются определяющим фактором в возникновении заболевания. Однако, другой значимой причиной может стать индивидуальная реакция иммунной системы реципиента на *M. tuberculosis* [1, 2, 3]. Известно, что преимущественно, универсальным ответом на любую инфекцию является воспаление [4], сбалансированность комплекса составляющих воспалительный ответ реакций или, нарушение физиологического контроля над ним определяют развитие

и характер течения инфекционного процесса, приводящих в конечном итоге к формированию таких клинических форм заболевания как туберкулема, инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез [5]. Изучение вариантов иммунологической толерантности к *M. tuberculosis* является актуальной задачей, в частности, определяющей координацию усилий по выявлению иммунологических критериев оценки фазы активности туберкулема легкого до операции лабораторными методами.

Целью данного исследования стало определение индивидуальных особенностей реагирования иммунной системы больных с туберкулезом легкого в активной фазе и фазе стихающей/умеренной активности для установления лабораторных критериев дооперационной оценки активности образования в рутинной практике лечения больного.

Материалы и методы. Исследование выполнено с участием 160 человек, включая группу контроля (25 практически здоровых людей) и тестовую выборку (36 больных) для проверки статистически значимых гипотез. Основная когорта была представлена равным соотношением больных с туберкулезом легких в активной фазе и фазе стихающей или умеренной активности. Используемые в работе данные получены двумя методами: проточной цитофлуориметрии на приборе Coulter Epics XL (Beckman Coulter, USA) и иммуноферментного анализа на комплексе оборудования Stat Fax (Awareness Technology Inc, USA). Поглощительную и функционально-метаболическую активность фагоцитов оценивали с использованием наборов Phagotest и BurstTes (GlycoTep Biotechnology, GmbH). Для определения популяционного состава клеток и маркеров активности использовали моноклональные антитела фирмы Beckman Coulter (USA). Установление концентрации цитокинов проведено с применением реагентов фирм eBioscience (Austria), RayBiotech, Inc. (USA), IBL international (Germany), Biomedica Gruppe (Austria). Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ BioStat v.6 (AnalysSoft Inc, Canada) и «STATISTICA» v. 6.1 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что в целом у больных с туберкулезом выявлялось угнетение фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,05$), повышение концентрации IL-1 β ($p < 0,05$), вместе с тем, отмечено снижение функционально-метаболической активности этих клеток, оцениваемое по экспрессии маркера HLA-DR и на основании продукции ими супероксид-аниона. Также отмечено согласованное понижение концентрации TNF- α . На гранулоцитах возрастало количество молекул адгезии 11b и 11c. Выявленное увеличение популяции Т-лимфоцитов в периферической крови сопровождалось ростом на них экспрессии маркеров ранней активации CD25 и рецепторов

смерти CD95, а также снижением экспрессии HLA-DR; вместе с этим зафиксировано увеличение концентрации MIF (фактора ингибирования миграции макрофагов). Кроме того, у данной категории больных наблюдалось повышение количества Т-хелперов с родственным увеличением на них экспрессии маркеров CD25 и CD95, а также значимым повышением концентрации IL-2 (более, чем в 375 раз). У больных с туберкулезом был выявлен рост численности NKT-клеток ($p < 0,05$), $\gamma\delta$ -Т-клеток и Т-reg-клеток, сопровождаемый снижением числа NK-клеток. Повышалась концентрация IL-6.

Реакция иммунной системы на туберкулез в активной фазе характеризовалась снижением фагоцитарной и функционально-метаболической активности моноцитов ($p < 0,05$) с повышением экспрессии CD11b ($p < 0,05$) и HLA-DR, увеличением количества гранулоцитов с усилением их фагоцитарной активности и повышением экспрессии CD11b и CD11c. Клеточный иммунитет у больных с активной туберкулезом ассоциирован с ростом общего количества лимфоцитов ($p < 0,05$), повышением экспрессии CD25 и HLA-DR на Т-лимфоцитах, CD95 на Т-хелперах, снижением числа NK-, $\gamma\delta$ -Т-клеток, увеличением количества NKT-лимфоцитов и Т-reg-клеток ($p < 0,05$). Гуморальный иммунитет отличался нарастанием концентрации IL-4, INF- γ , MIF ($p < 0,05$) и снижением уровня TNF- α .

Иммунологические реакции при туберкулезе в фазе стихающей и умеренной активности связаны со снижением фагоцитарной и функционально-метаболической активности моноцитов ($p < 0,05$) с понижением экспрессии на них HLA-DR, снижением экспрессии этого же маркера на Т-лимфоцитах ($p < 0,05$) и увеличением экспрессии CD25 и CD95 на Т-лимфоцитах и Т-хелперах ($p < 0,05$). У этих пациентов отмечалось значительное снижение количества NK-клеток и увеличение $\gamma\delta$ -Т-клеток ($p < 0,05$), сопровождаемое повышением количества Т-reg-клеток. Цитокиновый профиль отличался ростом концентрации IL-1 β , IL-2, MIF, ($p < 0,05$), IL-2 ($p < 0,05$), снижением – INF- γ и TNF- α .

Выводы.

1. Существуют значительные различия иммунологических реакций периферической крови у больных с туберкулезом легкого в разных фазах активности.

2. Индивидуальные особенности реагирования иммунной системы больных с туберкулезом легкого в активной фазе и фазе стихающей/умеренной активности позволяют выделить лабораторные критерии дооперационной оценки активности образования.

3. Для оценки активности туберкулемы иммунологическими методами могут быть рекомендованы тесты определения экспрессии CD11b и HLA-DR на моноцитах, CD11b – на нейтрофилах, оценки популяции CD3⁺ HLA-DR⁺ и активированных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD25^{high}). Прогностическая ценность данных тестов варьирует в диапазоне от 80,3% до 91,0%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Doherty M. T. *Mycobacterium tuberculosis* survival strategies. *Immunotherapy*. 2012, 4(6), 629-647.
2. Suhail A. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. and Develop. Immunol.* 2011, 2011, 17.
3. Yew W. W., Leung C. C. Update in tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008, 177, 479-485.
4. Jiang L. N., Yao C. Y., Jin Q. L. et al. The enhancing effect of IL-12 on phagocytosis and killing of *Mycobacterium tuberculosis* by neutrophils in tuberculosis patients. *NCBI*. 2011, 11, 1191-1194.
5. Pieters J. *Mycobacterium tuberculosis* and the Macrophage: Maintaining a balance. *Cells Horst and Microbe*. 2008, 6, 399-407.

IMMUNOLOGICAL REACTIONS IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOMA IN DIFFERENT PHASES ACTIVITY

Berdyugina O. V.^{1,2}, Yershova A. V.¹

¹Ural Research Institute of Phthisiopulmonology; ²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

The purpose of the study is the definition of characteristics of the response of the immune system of patients with lung tuberculoma in the active phase and phase subsides / moderate activity for the establishment of the laboratory criteria for preoperative evaluation of educational activity. The study was performed with the participation of 160 people, We studied the absorption and functional metabolic activity of neutrophils and monocytes, population composition of cells, expression of adhesion molecules and markers of cell activity, the concentration of cytokines. Determine CD11b expression tests and HLA-DR on monocytes, CD11b – on neutrophils, evaluations populations CD3⁺HLA-DR⁺ and CD3⁺CD4⁺CD25^{high} can be recommended for preoperative assessment of activity tuberculoma lung.

Key words: tuberculoma, the active phase, immunology, adhesion molecules, HLA-DR

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ В НАЗАЛЬНЫХ СМЫВАХ РИНОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Гизингер О. А., Коркмазов А. М., Коркмазов М. Ю.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

Проанализировано состояние нейтрофильных гранулоцитов назального смыва пациентов, прооперированных по поводу искривления носовой перегородки. В процессе исследования установлено, что у пациентов в раннем послеоперационном периоде повышается содержание нейтрофильных гранулоцитов в назальных смывах, увеличиваются показатели НСТ-теста нейтрофильных гранулоцитов, снижается активность, интенсивность фагоцитарной реакции нейтрофильных гранулоцитов, снижается фагоцитарное число.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, назальные смывы, носовая перегородка