

# ПОКАЗАТЕЛИ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К *M. TUBERCULOSIS*

Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И.,  
Филинюк О.В., Теплова Н.В., Есимова И.Е.

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития России», г. Томск

**Резюме.** В работе проанализированы показатели пролиферативной активности и апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в зависимости от клинической формы заболевания и чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам. Показано, что у пациентов с инфильтративной и диссеминированной формами туберкулеза, а также в случае множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* отмечается значительная активация апоптоза лимфоцитов на фоне угнетения их пролиферативной активности. У пациентов с фиброзно-кавернозной формой заболевания и туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя число апоптотических и пролиферирующих лимфоцитов сохраняется в норме.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, лекарственная устойчивость, лимфоциты, пролиферация, апоптоз.

*Churina E.G., Novitsky V.V., Urazova O.I., Filinyuk O.V., Teplova N.V., Esimova I.E.*

## LYMPHOCYTE APOPTOSIS AND PROLIFERATIVE ACTIVITY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND MULTIPLE DRUG RESISTANCE OF *M. TUBERCULOSIS*

**Abstract.** The work concerned some parameters of proliferation and apoptosis in peripheral blood lymphocytes in patients with primary pulmonary tuberculosis (Tbc), as dependent on clinical form of the disease and sensitivity of *M. tuberculosis* to specific medical drugs. It was shown that, in patients with infiltrative and disseminated Tbc, as well as in cases of multi-drug resistance of *M. tuberculosis*, an increased apoptosis of lymphocytes is observed, accompanied by inhibition of their proliferative activity. The numbers of apoptotic and proliferating lymphocytes remain within normal ranges in patients with fibrous/cavernous form of the disease, and in cases of drug-sensitive *M. tuberculosis*. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 1-2, pp 119-126)

**Keywords:** lung tuberculosis, drug resistance, lymphocytes, proliferation, apoptosis.

### Адрес для переписки:

Чурина Елена Георгиевна  
634029, г. Томск, ул. Никитина, 17-5.  
Тел.: (3822) 52-63-25.  
E-mail: lena1236@yandex.ru

### Введение

Апоптоз — запрограммированная гибель клеток с фрагментацией ядра и процессом отделения цитоплазмы, плазматической мембраны и оргanelл в апоптотические тельца, — важнейший меха-

низм элиминации ненужных организму клеток, в том числе селекции лимфоцитов в процессе их развития, способствующий поддержанию гомеостаза иммунной системы [8].

В связи с ростом интереса к исследованию значения процессов апоптоза и пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток в патогенезе многочисленных инфекционных заболеваний, появлением новых данных о роли гибели иммунокомпетентных клеток в формировании осложненного течения туберкулеза легких (ТЛ) с выраженной иммунологической недостаточностью и тяжелым обструктивным синдромом, остается актуальным исследование активности апоптоза и факторов его инициации и реализации у больных ТЛ [11, 13].

Повышенная готовность к апоптозу, как причина подавления Т-клеточного ответа, описана при различных формах инфекционной патологии, включая как бактериальную, так и вирусную инфекции [10]. В иммунопатогенезе ТЛ тесно взаимосвязаны механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. Макрофаг является основным элементом первой линии защиты организма от инфекции. Однако принято считать, что роль макрофагов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции неоднозначна, поскольку, с одной стороны, они выполняют фагоцитарную и антигенпредставляющую функции, в то время как с другой стороны, служат основным резервуаром патогена в тканях, так как особенностью *M. tuberculosis* является способность инфицировать макрофаги и размножаться внутри них за счет разобщения механизмов фагоцитоза и внутриклеточного переваривания [6].

Известно, что в основе иммунного дисбаланса при туберкулезной инфекции лежит неэффективность антигенспецифического иммунного Th1-ответа. Поскольку среди CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов наибольшей чувствительностью к активационному апоптозу обладают Th1-клетки, то запуск программированной их гибели может являться одним из ведущих механизмов, способствующих Th2-поляризации иммунного ответа, что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором в аспекте клинического течения и исходов ТЛ [1]. Кроме того, при распространенных остро прогрессирующих формах ТЛ активацию апоптоза можно наблюдать и со стороны других Т-клеток (CD8<sup>+</sup>,  $\gamma\delta$ T) и CD16<sup>+</sup> естественных киллеров [3, 15], которые также играют важную роль в иммунологическом надзоре и обеспечении

адекватного протективного иммунитета и в наибольшей степени страдают при попадании в организм микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Очевидно, что проблема МЛУ *M. tuberculosis* (МБТ) к основным противотуберкулезным препаратам (ПП) становится с каждым годом все более актуальной. Согласно данным ВОЗ, основанным на информации, поступившей из 114 стран мира, первичная МЛУ *M. tuberculosis* составляет около 4%; на территории стран СНГ данный показатель выше в 3-6 раз. При этом частота распространения лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий в 2010 году составила 18,6 на 100 тысяч населения [7].

**Цель работы:** исследовать параметры апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов у больных ТЛ с учетом клинической формы заболевания и лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам.

## Материалы и методы

Было обследовано 38 пациентов с впервые выявленным ТЛ (29 мужчин и 9 женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст — 38±8 лет). Диагноз ТЛ устанавливали на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования легких, данных микроскопического и бактериологического исследования мокроты. Возбудитель туберкулеза выявляли методом прямой световой микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Цилю–Нильсену, а также методом люминесцентной микроскопии с использованием флуорохромов (аурамина). Для видовой идентификации *M. tuberculosis* производили посев мокроты на плотные питательные среды Левенштейна–Йенсена и Финн-2. Спектр устойчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам определялся методом абсолютных концентраций.

В соответствии с целью исследования все обследованные пациенты были разделены:

– на три группы в зависимости от клинической формы заболевания: группу с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) составили 24 человека, группу с диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ) — 8 человек, с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТЛ) — 6 человек;

– на две группы в зависимости от устойчивости возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам: 20 пациентов с лекарственной чувстви-

тельностью возбудителя туберкулеза (ЛЧТЛ), выделяющих *M. tuberculosis*, чувствительные к основным противотуберкулезным препаратам, и 18 пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза (ЛУТЛ), выделяющих *M. tuberculosis*, устойчивые к противотуберкулезным препаратам основного ряда (изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу).

Критериями исключения больных туберкулезом легких из исследования служили возраст менее 18 или более 50 лет, проведение вакцинации или ревакцинации BCG (в течение менее 3 лет до момента начала исследования) и другими вакцинами, недавно (менее 3 месяцев назад) перенесенная инфекция, острые и хронические (в стадии обострения) инфекционные и соматические заболевания, отягощенный аллергологический анамнез.

В группу сравнения были включены 16 здоровых доноров с аналогичными характеристиками по полу и возрасту (10 мужчин и 6 женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст —  $38 \pm 8$  лет), не предъявлявшие на момент обследования жалоб соматического характера.

Материалом исследования являлась периферическая венозная кровь, взятая у больных ТЛ до назначения специфической химиотерапии. Забор крови проводили утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл. Оценка апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов проводилась с помощью наборов APO-BRDU™ Apoptosis Detection KIT (фирмы BD Pharmingen™ Technical Data Sheet). APO-BRDU™ Kit является двухцветным методом

маркирования ДНК-разрывов и общей клеточной ДНК и служит для детекции апоптозных и пролиферирующих клеток методом проточной цитометрии. Метод основан на том, что одной из поздних стадий апоптоза является фрагментация ДНК в результате активации эндонуклеаз при прохождении клеткой апоптозной программы. Эндонуклеазы разрушают структуру высокоорганизованного хроматина на фрагменты сначала длиной около 300 kb (300000 пар оснований), а затем около 50 bp (50 пар оснований). В основе метода определения тотальной и фрагментированной ДНК лежит реакция, катализируемая экзогенной деоксинуклеотидилтрансферазой (ТДТ), функция которой заключается в случайном добавлении бромированных дезоксиуридинтрифосфатов (Br-dUTP) к свободным 3'-ОН гидроксильным концам фрагментов двухцепочечной и одноцепочечной ДНК. После встраивания Br-dUTP сайты встраивания окрашиваются FITC мечеными (зелёный цвет, FL-1) моноклональными антителами к BrdU, тотальная (целая, двуцепочечная) ДНК окрашивается при помощи пропидия йодида (красный цвет, FL-2). Затем с помощью проточной цитометрии определяется популяция клеток, несущих фрагментированную ДНК (зеленая и красная метка одновременно), и популяция клеток, несущих тотальную ДНК (только красная метка).

Пробоподготовка проводилась согласно протоколу, предложенному фирмой-производителем набора (BD Pharmingen™ Technical Data Sheet, APO-BRDU™ Apoptosis Detection KIT).

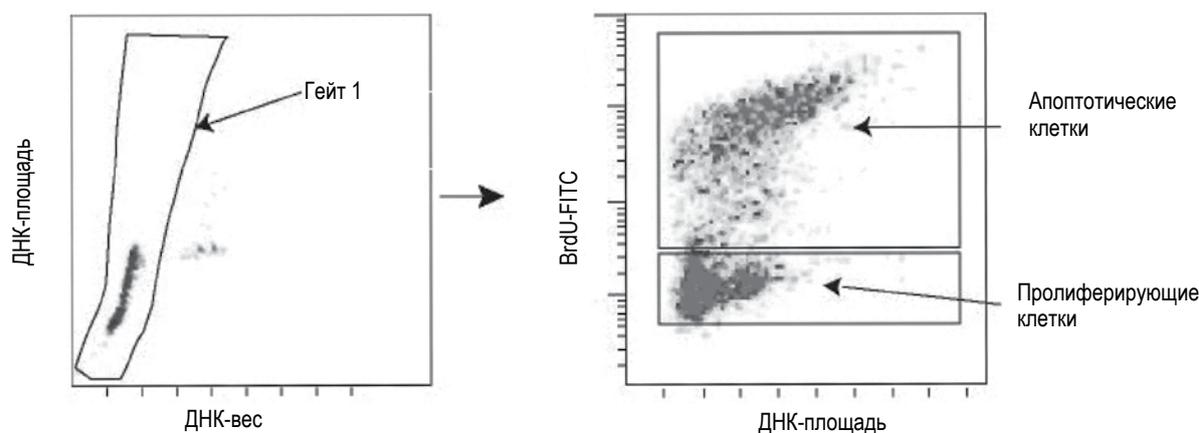


Рисунок 1. Гистограмма распределения лимфоцитов, меченных неспецифическим ДНК-красителем и Anti-BrdU-FITC, по интенсивности флуоресценции каналов FL-1 и FL-2. Отражает количество лимфоцитов, находящихся в стадии пролиферации, и количество лимфоцитов, несущих фрагментированную ДНК и находящихся на последней стадии апоптоза

Анализ проводили на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США), оборудованном аргоновым лазером с длиной волны 488 нм. В программе CellQuest открывали точечный график (dot-plot). В качестве параметров, по которым оценивалась популяция клеток, выбирались DNA area / DNA weight (ДНК-площадь / ДНК-вес). На графике гейтом 1 выделяли область, соответствующую популяции клеток, затем переносили этот гейт на график, построенный в параметрах FITC-BrdU / DNA area (FL-1 / FL-2). ДНК пролиферирующих клеток окрашивалась только неспецифическим красителем – PI. Такие клетки выделяли в гейт, расположенный в нижнем левом квадранте цитограммы. Апоптотические клетки, имеющие фрагментированную ДНК, несли двойную метку. Их популяция находилась в верхнем левом квадранте.

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS v. 11.0. Для всех имеющих-

ся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Шапиро–Уилка. Так как распределение выборок отличалось от нормального, рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>). Для оценки достоверности различий выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерии Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

При оценке результатов проведенного исследования у больных ТЛ вне зависимости от клинической формы заболевания и чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП) было зарегистрировано достоверное увеличение общего количества лейкоцитов (ОКЛ) и выраженная лимфоцитопения (табл. 1, 2). В таблице 1 представлены показатели апопто-

**ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛИ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ (Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>))**

Группы исследования	Общее количество лейкоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л	Содержание лимфоцитов (в числителе – в %, в знаменателе – в абсолютных числах (× 10 <sup>9</sup> /л))	Количество апоптотических лимфоцитов (%)	Количество пролиферирующих лимфоцитов (%)
Здоровые доноры	6,40 (5,40-6,95)	<u>33,50 (31,50-36,50)</u> 2,04 (1,88-2,44)	17,33 (14,22; 19,75)	82,77 (79,52; 88,52)
Больные инфильтративным туберкулезом легких	8,80 (7,10-11,00) $p_1 < 0,001$	24,00 (19,00-30,00) $p_1 < 0,05$	21,92 (19,59; 27,85) $p_1 < 0,05$	78,01 (68,15; 81,41) $p_1 < 0,05$
		2,03 (1,53-2,55)		
Больные диссеминированным туберкулезом легких	9,20 (8,30-10,80) $p_1 < 0,05$	23,00 (18,00-28,00) $p_1 < 0,05$	34,46 (29,39; 40,32) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	65,54 (59,65; 70,61) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
		1,07 (1,47-2,50) $p_1 < 0,015$ $p_2 < 0,049$		
Больные фиброзно-кавернозным туберкулезом легких	14,20 (12,30-14,60) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	22,00 (21,00-25,00) $p_1 < 0,05$	18,28 (17,78; 18,4) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	81,72 (81,61; 82,22) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
		2,58 (1,90-3,55) $p_3 < 0,01$		

**Примечание.**  $p_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с соответствующими показателями у здоровых доноров;  $p_2$  – по сравнению с больными инфильтративным туберкулезом легких;  $p_3$  – по сравнению с больными диссеминированным туберкулезом легких.

**ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛИ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ (Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>))**

Группы исследования	Общее количество лейкоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л	Содержание лимфоцитов (в числителе – в %, в знаменателе – в абсолютных числах (× 10 <sup>9</sup> /л))	Количество апоптотических лимфоцитов (%)	Количество пролиферирующих лимфоцитов (%)
Здоровые доноры	6,40 (5,40-6,95)	<u>33,50 (31,50-36,50)</u> 2,04 (1,88-2,44)	17,33 (14,22-19,75)	82,77 (75,52-88,52)
Больные туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя туберкулеза	9,60 (8,40-12,80) p <sub>1</sub> < 0,001	18,00 (13,00-23,00) p <sub>1</sub> < 0,001	17,78 (11,59-23,85)	82,22 (78,15-88,41)
		1,68 (1,35-1,94) p <sub>1</sub> < 0,05		
Больные туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза	9,20 (8,30-10,50) p <sub>1</sub> < 0,05	19,00 (17,00-24,00) p <sub>1</sub> < 0,001	27,66 (22,66-36,95) p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05	72,35 (63,05-77,35) p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05
		1,75 (1,24-2,30)		

**Примечание.** p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий по сравнению с соответствующими показателями у здоровых доноров; p<sub>2</sub> – по сравнению с больными туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя туберкулеза.

за и пролиферации лимфоцитов крови у больных с различными клиническими формами ТЛ.

У пациентов с ИТЛ отмечалась значимая активация апоптоза и снижение количества пролиферирующих лимфоцитов по сравнению с группой здоровых доноров (на 10-12%). В группе пациентов с ДТЛ увеличение числа апоптотических клеток было более существенным как в сравнении с контролем (в 4 раза), так и с группой пациентов с ИТЛ. На фоне столь значительной активации апоптоза доля пролиферирующих клеток снижалась на 18%. У больных ФКТЛ количество апоптотических и пролиферирующих лимфоцитов сохранялось в пределах нормы.

В таблице 2 представлены результаты оценки показателей апоптоза и пролиферации лимфоцитов у больных ТЛ с учетом лекарственной чувствительности возбудителя к ПТП. Из полученных результатов следует, что количество апоптотических и пролиферирующих клеток у больных с ЛЧТЛ не отличалось от соответствующих показателей в группе здоровых доноров. Интересен тот факт, что у пациентов с ТЛ с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза к ПТП, напротив, мы наблюдали значительное (на 40-50%) увеличение количества апоптотиче-

ских клеток, доля пролиферирующих клеток при этом снижалась.

Таким образом, у пациентов с инфильтративной и особенно диссеминированной формами ТЛ, а также в случае МЛУ возбудителя туберкулеза к ПТП отмечается значительная активация апоптоза лимфоцитов на фоне угнетения пролиферативной активности клеток. У пациентов с фиброзно-кавернозной формой ТЛ и ЛЧТЛ число апоптотических и пролиферирующих клеток сохраняется в норме.

## Обсуждение

Увеличение ОКЛ в периферической крови является закономерной защитной реакцией организма на внедрение инфекционного агента, направленной на элиминацию возбудителя. Развитие выраженной лимфоцитопении у обследованных нами больных связано, прежде всего, со специфической тропностью микобактерий к лимфоидной ткани. Лимфоцитопения является признаком иммунодефицитного состояния, инициированного *M. tuberculosis*, формирующегося за счет повреждающего действия компонен-

тов бактерий (корд-фактора, сульфатидов и др.) на лимфоциты, возможно, с последующим запуском запрограммированной их гибели. Однако возможен и другой вариант развития событий, когда манифестация туберкулезного процесса происходит уже на фоне сформировавшейся иммунологической недостаточности, связанной со снижением количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности [1, 12].

Несомненный интерес представляют полученные нами данные относительно апоптоза и пролиферации лимфоцитов крови в зависимости от клинической формы ТЛ и лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к ПТП. Примечательно то обстоятельство, что при оценке указанных параметров наиболее показательные их изменения были зарегистрированы у больных ДТЛ — резкое повышение количества апоптотических лимфоцитов в крови на фоне снижения пролиферативной активности лимфоцитарных клеток.

По-видимому, это объясняется тем, что с точки зрения иммунопатологии ДТЛ является клинической формой заболевания, для которой характерно глубокое угнетение антигенспецифического Th1-иммунного ответа. При этом, как указывалось выше, происходит активация апоптоза Th1-лимфоцитов. По всей видимости, в такой ситуации усиливается метаболическая активность В-лимфоцитов за счет повышения продукции цитокинов Th2-профиля, в том числе IL-4 и IL-10, обладающих проапоптотической и иммуносупрессорной активностью [6], что приводит к включению гуморальных механизмов иммунного ответа, и, как следствие, к отрицательной клинической динамике патологического процесса. Кроме того, по данным M. Aleman et al., активация циркулирующих моно- и полиморфноядерных лейкоцитов, полученных от больных с активными формами ТЛ, к которым, несомненно, относится ДТЛ, ассоциируется с индукцией рецептор-зависимого апоптоза данного типа клеток. Авторы установили, что биологические эффекты *M. tuberculosis* проявляются ускорением апоптоза мононуклеарных лейкоцитов и гранулоцитов и предположили взаимосвязь данного факта с процессами избыточной активации макрофагов и колонизации их *M. tuberculosis* [14].

В отличие от ДТЛ ФКТЛ характеризуется резким снижением количества и функциональной активности клеток-участников иммунного ответа на микобактериальный антиген, как различных субпопуляций Т-лимфоцитов (в том числе Th1,

Th2, Th-активированных), так и моно- и полиморфноядерных лейкоцитов, что свидетельствует о формировании частичной либо полной иммунологической толерантности на воздействие антигенного стимула и в большинстве случаев приводит к массивной бактериемии и деструкции легочной ткани с казеозным некрозом [4].

Ранее проведенные нами экспериментальные исследования позволили установить значимую роль регуляторных Т-клеток (Treg) в иммунопатогенезе ТЛ с МЛУ возбудителя туберкулеза к ПТП [2]. В частности, было установлено значительное увеличение количества в крови больных ТЛ вне зависимости от лекарственной чувствительности к ПТП Treg с иммунофенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> как при ИТЛ, так и при ДТЛ на фоне гиперпродукции иммуносупрессорных цитокинов, — IL-10 у больных ИТЛ и TGF-β — у больных ДТЛ соответственно.

Как известно, Treg могут подавлять иммунный ответ на любой из его стадий, активируя перфорин-гранзимовый и Fas/FasL-индуцированный апоптоз и угнетая пролиферацию практически всех идентифицированных на сегодня клонов Т-хелперов [8, 9]. Кроме того, Л.В. Сахно и соавт. (2004) показали, что лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis* могут способствовать активации апоптоза лимфоцитов и индукции Treg [5].

## Заключение

Таким образом, в свете представленных выше сведений и анализа современной литературы, полученные нами в настоящей работе данные можно охарактеризовать неоднозначно. С одной стороны, мы можем рассматривать активацию апоптоза клеток при ДТЛ как фактор угнетения дифференцировки и клональной экспансии антигенспецифических Th1-лимфоцитов, либо связать ее с индукцией гибели клеток антигенами *M. tuberculosis*, равно как и с реализацией описанных выше иммуносупрессорных эффектов Treg. С другой стороны, в случае избытка антигена при ДТЛ, возможно, имеет место антигениндуцированный апоптоз Т-лимфоцитов, выступающий как механизм ограничения гиперактивации антигенспецифического клона эффекторных клеток.

Отсутствие видимых отклонений от нормы показателей запрограммированной гибели и пролиферации лимфоцитов крови при ФКТЛ, скорее всего, объясняется инактивацией рецепторного

апоптоза вследствие анергии клеток-эффекторов иммунного ответа на фоне длительного (хронического) течения инфекционного процесса. Возможно, что у обследованных нами больных с ФКТЛ значительно индуцирована иммунологическая толерантность к *M. tuberculosis*, связанная со стабильной рециркуляцией антигена в организме. В этом случае логично предположить включение негативных активаторов сигнальной трансдукции (CD39, CD73, CD152), блокирующих рецепторный апоптоз. Вероятно, на фоне деструктивного распространенного воспалительного процесса пролиферация отдельных клонов лимфоцитов частично компенсирует глубокий комбинированный иммунодефицит, характерный для ФКТЛ, и поддерживает функционирование иммунной системы в целом во избежание гибели организма.

Активацию апоптоза на фоне угнетения пролиферативной активности клеток у больных ТЛ с МЛУ возбудителя туберкулеза к ПТП можно связать со способностью лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* стимулировать апоптоз иммунокомпетентных клеток, а также с активацией и индукцией Treg. Иммуносупрессорные эффекты Treg и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* являются взаимонаправленными в аспекте активации процессов апоптоза и угнетения пролиферации лимфоцитов.

## Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2013 годы» (ГК № 16.512.11.2046 от 14 февраля 2011 г.) и РФФИ (проект № 11-04-98057 – р).

## Список литературы

1. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 194 с.
2. Колосова А.Е. Факторы супрессии иммунного ответа при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2011. – 22 с.
3. Пичугин А.В. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции // Про-

блемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – № 12. – С. 3-7.

4. Руководство по лёгочному и внелёгочному туберкулёзу / под ред. Ю.Н. Левашова, Ю.М. Репина. – СПб., 2008. – 544 с.

5. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганова Е.В., Шевела Е.Я., Никонов С.Д., Жданов О.А., Мостовая Г.В., Останин А.А., Черных Е.Р. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 11. – С. 23-28.

6. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2011. – 480 с.: ил.

7. Филинюк О.В. Факторы риска, ассоциированные с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2011. – 47 с.

8. Хайтов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.: ил.

9. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные) // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 7-16.

10. Хонина Н.А., Никонов С.Д., Шпилевский С.В., Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Останин А.А., Сахно Л.В. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2000. – № 1. – С. 30-32.

11. Черных Е.Р., Останин А.А., Кожевников В.С., Никонов С.Д., Сахно Л.В., Тихонова М.А., Жданов О.А., Хонина Н.А. Субпопуляционная принадлежность Т-клеток, подверженных анергии и апоптозу у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2002. – № 7. – С. 43-47.

12. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Воронкова О.В., Новицкий В.В., Наследникова И.О., Колосова А.Е., Никулина Е.Л. Роль Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 3-7.

13. Яушев М.Ф., Бойчук С.В., Визель А.А., Садыкова Т.Н. Сравнительное исследование апоптоза лимфоцитов и вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 5. – С. 10-13.

14. Aleman M., Garcia A., Saab M. Mycobacterium tuberculosis – induced activation accelerates apoptosis in peripheral blood neutrophils from patients with active tuberculosis // American Journal Respir Cell. Mol. Biol. – 2002. – Vol. 27. – P. 583-592.
15. Hirsch C. S., Toossi Z., Vanham G. Apoptosis and T cell hyporesponsiveness in pulmonary tuberculosis // The Journal of Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 179. – P. 945-953.

*поступила в редакцию 20.07.2011  
отправлена на доработку 06.10.2011  
принята к печати 10.10.2011*