

О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська  
Запорізький державний медичний університет

## РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА КЛІТИН ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ ФОРМУЛИ КРОВІ У ФОРМУВАННІ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ

У статті проведено огляд літературних джерел. При хіміорезистентному туберкульозі легень основними прозапальними цитокинами, які визначають імунні реакції є TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6. Між цими цитокинами та клітинами лейкоцитарної формули існує тісний у взаємозв'язок, який відіграє важливу роль у формуванні імунних реакцій у протитуберкульозному захисті у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Рівень TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 та показники лейкоцитарної формули відображають специфічні імунні реакції, що може бути використано із діагностичною та прогностичною метою у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

**Ключові слова:** прозапальні цитокини, клітини лейкоцитарної формули крові, імунні реакції, хіміорезистентний туберкульоз легень.

Туберкульоз на сьогодні в світі є однією з головних загроз для здоров'я людства серед інфекційних хвороб, та є другою за значимістю причиною смерті від них [1, 2]. Хіміорезистентний туберкульоз легень (ТБЛ) є важким і дуже небезпечним інфекційним захворюванням з високим ризиком летального наслідку, високим рівнем епідемічної небезпеки [3]. Хворі на цю форму туберкульозу мають більш несприятливий прогноз, лікування викликає великі труднощі, що пов'язано зі значними економічними витратами [4,5].

Імунітет – це комплекс реакцій, спрямованих на підтримку гомеостазу, коли організм зустрічається з агентами, які розцінюються як чужорідні, незалежно від того, чи утворюються вони в самому організмі, чи надходять ззовні [6–8]. Розрізняють специфічний захист і неспецифічну резистентність організму. Остання спрямована на знищення будь-якого чужорідного агента. До неспецифічної резистентності відносяться: фагоцитоз і піноцитоз, система комплементу, природня цитотоксичність, інтерферони і інші гуморальні фактори захисту. Від стану неспецифічної резистентності організму залежить результат початкової стадії інфекційно-запального процесу. Тому, різке і тривале її пригнічення є несприятливою прогностичною ознакою.

На сьогодні добре вивчені особливості системного імунітету у хворих на туберкульоз [6–10], але питання регуляції цитокинів Т-лімфоцитами периферичної крові у хворих на хіміорезистентний ТБЛ висвітлені недостатньо [11, 12].

**Мета роботи:** провести огляд літературних джерел про взаємозв'язок прозапальних цитокинів та показників лейкоцитарної формули крові, встановити їх роль у формуванні імунних реакцій при хі-

міорезистентному ТБЛ. Встановити діагностичну цінність цих показників при даній патології.

### Результати та обговорення

Відомо, що у визначенні характеру перебігу туберкульозу ключову роль відіграють мікобактерії туберкульозу (МБТ), їх біологічні властивості та масивність інвазії [13, 44]. Проте, одним з важливих факторів у розвитку специфічного процесу мають механізми імунологічної дисрегуляції [6–12]. Доведено, що ступінь порушень імунологічної реактивності тісно корелює з клініко-рентгенологічними проявами туберкульозу та відображає тяжкість перебігу [10, 14, 15].

За даними літератури, зміни в імунологічному статусі хворих на туберкульоз асоційовані зі зниженням ефективності терапевтичних заходів [8, 16]. Тому не виключено, що поява і розмноження хіміорезистентних форм МБТ у процесі стандартної хіміотерапії, є наслідком ослаблення імунного статусу організму.

Встановлено, що у хворих на ТБЛ на стан імунітету впливає тривала специфічна поліхіміотерапія [8, 16]. Так, коли протитуберкульозна хіміотерапія неефективна, то, як правило, не відбувається нормалізації імунних показників, а у хворих із прогресуючим перебігом туберкульозу, стан значно погіршується. І навпаки, прогресуючий перебіг туберкульозного процесу з утворенням множинних порожнин розпаду, що погано піддаються терапії протитуберкульозними препаратами (ПТП), значною мірою обумовлено станом імунної системи, що визначає розвиток і перебіг захворювання [10, 11, 15].

Таким чином, розвиток порушення імунної сис-

теми у хворих на ТБЛ може бути зумовлене з одного боку токсичною дією МБТ на імунокомпетентні клітки та імунодепресивною дією ПТП, з другого.

Встановлено [7, 8, 17, 18], що бурхливе прогресування туберкульозу часто супроводжує ексудативний характер запалення, який характеризується гіперпродукцією антитіл і зниженням показників клітинної відповіді, а при переважанні продуктивного – негативною гуморальною відповіддю.

На сьогодні доведено, що патологічні відхилення в реакціях імунітету та, у зв'язку з цим, особливості патогенезу багатьох захворювань можуть бути пов'язані значною мірою з порушенням продукції цитокінів [19–22].

Цитокіни – це ендogenous медіатори, які регулюють інтенсивність і тривалість імунозапальної відповіді [23–27]. У нормі цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічною резистентністю організму та специфічним захистом [25–27]. Їх нормальний рівень підсилює резистентність організму до інфекцій. Цитокіни забезпечують тісний зв'язок між різними групами клітин. Стимуляторами їх утворення можуть бути різні подразники, а дія самих цитокінів неспецифічна.

На сьогодні описано більше 300 різноманітних цитокінів, які утворюють самостійну систему регуляції імунної системи [27]. Встановлено, що вони забезпечують послідовність та завершеність імунної відповіді. Кожний цитокін має певну спрямованість дії; дефект одного компенсується наявністю інших, які виконують подібну функцію, чим визначається збалансованість цитокінового спектру.

Доведено, що дефіцит цитокінів сприяє розвитку ряду захворювань [19–27]. Важливим є той факт, що більшість цитокінів є не лише ендogenous регуляторами імунних реакцій, але і ключовими факторами, що індують запальну реакцію та гострофазну відповідь організму, можуть чинити імунопатологічну дію на клітини та тканини.

При цьому, особливістю цитокінів є те, що вони самі не можуть проявляти вплив на чужорідні антигени і служать винятково для передачі інформації від однієї імунної клітки іншим. Тому без участі цитокінів неможливий розвиток нормальної імунної відповіді [7–8].

Таким чином, цитокіни є тією системою, яка регулює весь комплекс захисних реакцій організму при проникненні патогенів.

Спеціальних клітин, функціями яких було б лише пригнічення імунної відповіді, не існує. При цьому через продукцію цитокінів з протилежним характером дії Т-хелперів 1-го типу (Th1) пригнічують функції Т-хелперів 2-го типу (Th2) і стримують розвиток гуморальної відповіді, а Th2 пригнічують прояв функції Th1 і підтримку реакцій хронічного запалення [28, 29]. Тобто, Th1 є супресорами для Th2 і навпаки. Така динаміч-

на рівновага функцій Th1 і Th2 забезпечує значну гнучкість і пластичність імунної відповіді. З іншого боку, одночасне включення функцій Th1 і Th2 гальмує розвиток будь-якої форми імунної відповіді і приводить до зовнішніх ознак імунологічної недостатності. Імунітет типів 1 і 2 не суворо відповідає клітинно-опосередкованому та гуморальному імунітету, оскільки функції Th1 стимулюють помірний рівень антитілоутворення, а функції Th2 – активно пригнічують фагоцитоз. Встановлено [29], що хронізація захворювання супроводжується активацією Th2 типу, яка сполучається із синтезом антитіл і формуванням імунопатологічних проявів.

Доведено, що переважно Th1 тип клітинної відповіді асоціюється із захистом та контролем за туберкульозною інфекцією, в той же час Th2 відповідь переважає у хворих, які неспроможні належним чином відповісти на інфекцію і захворюють на активну його форму [30, 31, 34, 53, 54].

Туберкульоз відносять до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів з вираженими змінами в цитокіновій мережі, у результаті чого порушується кількісний баланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів [7, 8, 21, 22, 51, 52, 54]. Встановлено, що основна протективна роль в імунній відповіді, спрямованій проти внутрішньоклітинних паразитів (у тому числі й МБТ), належить клітинним механізмам [34, 35]. Тому на цьому етапі від цитокінів залежить за яким шляхом імунна система людини реагуватиме на проникнення МБТ [21, 22, 33, 36]: з перевагою антитіл (гуморальної) або з перевагою клітинних реакцій.

За даними літератури, різні форми розповсюдженого деструктивного туберкульозу легенів є самостійними процесами, які розвиваються на тлі початкововираженої імунної недостатності, що створює передумови для швидкого формування великих казеозно-деструктивних змін і бурхливого розмноження високовірулентної бактеріальної популяції [8–10, 12]. У цей час одним із ключових факторів схильності до розвитку туберкульозної інфекції вважається зниження ефективності імунного нагляду організму. При цьому, провідна роль у формуванні специфічних і неспецифічних реакцій організму, визначенні його резистентності й реактивності належить системі крові.

При туберкульозній головна роль належить у першу чергу макрофагам та лімфоцитам [32, 38, 39, 43, 49, 51, 52, 55]. Макрофагам властива поліфункціональність у регуляції багатьох систем організму. Імунорегуляторні можливості макрофагів реалізуються шляхом продукції і секреції цитокінів, та за допомогою експресії на клітинній мембрані рецепторів для цитокінів. Тому цитокіни модулюють властивості і активність макрофагів, а макрофаги контролюють роботу цитокінової мережі. Основними цитокінзалежними функціями макрофагів є імуностимулююча, прозапальна, гемопоетична, імуносупресивна та протизапальна [27].

До макрофагальних цитокінів відносяться клітини субпопуляції Th1, які продукують прозапальні цитокіни – IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  та беруть участь в неспецифічному ланцюгу протитуберкульозного захисту організму. Ці цитокіни є медіаторами запалення та деструкції тканин, посилюють клітинний та інгібують гуморальний імунітет [26, 27, 40, 41]:

- сприяють хемотаксису клітин запалення, збільшують їх адгезивність до ендотелію капілярів, які оточують місце проникнення патогенів,
- активують мікробіцидність і цитотоксичність макрофагів і лейкоцитів,
- перешкоджають поширенню збудника інфекцій в організмі шляхом тромбування капілярів,
- підвищують температуру тіла,
- зменшують поріг реактивності ЦНС,
- викликають продукцію гострофазних білків,
- активують гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи,
- сприяють неоваскуляризації та утворенню рубцевої тканини.

Встановлено, що однієї з головних причин несприятливого перебігу туберкульозу легень є неконтрольована, висока продукція прозапальних цитокінів, з дією яких пов'язують прогресування специфічного процесу, розвиток бактеріально-токсичного шоку [42, 48, 59, 64, 67].

Виявлено, що IL-6 та TNF- $\alpha$  здатні підсилити експресію тканинних факторів, знижувати експресію тромбомодуліна, стимулювати синтез плазміногена, що на тлі вазоконстрикції артерій призводить до порушення мікроциркуляції, розвитку гіпоксії та недостатності енергозабезпечення тканин, некротичним і апоптичним процесам у вогнищі запалення [45–49, 59–64]. Так цитокіни втягуються у інфекційно-запальний процес на рівні імунних механізмів і ефекторної ланки, запускаючи послідовний ланцюг реакцій, що проявляється у порушенні мікроциркуляції, виникненні гіпоксії, альвеолярного та інтерстиціального набряку, ушкодженні метаболічної функції органів. Вказані порушення визначають перебіг, тяжкість і результат патологічного процесу.

Прозапальні цитокіни здійснюють активуючий вплив на нові популяції клітин (моноцити, нейтрофіли, природні кілери), залучаючи їх у вогнище запалення [55].

Встановлено, що при туберкульозі з одного боку спостерігається активація моноцитів периферичної крові, з іншого виражене порушення їх регуляторної активності, що розглядається у якості однієї з причин дефекту антиген специфічної Т-клітинної відповіді.

У протитуберкульозному захисті IL-2 приймає участь у реакціях гіперчутливості вповільненого типу, індукуює проліферацію В-лімфоцитів, активує цитотоксичні Т-клітини, моноцити, макрофаги, які підвищують синтез і секрецію IL-6, TNF- $\alpha$  [65–67]. Основним результатом дії IL-2 на стимульова-

ні антигеном клітини є забезпечення їх проліферації, що визначає даний цитокін в якості типового ростового фактора кліток лімфо-міелоїдного комплексу. Встановлена пряма залежність між рівнем антитіл до IL-2 і активацією Т-клітин в сироватці хворих на туберкульоз [20, 78].

За даними дослідження Хасанова Р. Р. с соавт. (2009) [37], встановлено, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень рівень стимульованої продукції IL-2 нижчий, а резерв IL-2-секретуючої реактивності лімфоцитів крові вищий, ніж у хворих на туберкульоз легень зі збереженою чутливістю МБТ. Також, ними виявлено, що стимуляція продукції ендогенного IL-2 лімфоцитами крові досягається лише при хіміорезистентному туберкульозі легень.

Дані Сахаровой И. А. с соавт. (2006) [12], також свідчать про те, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень визначається зниження продукції IL-2, що вказує на пригнічення у цих хворих клітинної імунної відповіді. При цьому, такі зміни в більшій мірі спостерігаються при дисемінованому туберкульозі легень, що є імунологічним обґрунтуванням частішої реактивації специфічного процесу і відповідає відсутності клініко-рентгенологічної динаміки в умовах інтенсивної хіміотерапії у 40,9% хворих на дисемінований туберкульоз легень.

За даними, інших авторів, при розповсюджених легеневиких процесах з вираженими симптомами туберкульозної інтоксикації визначається супресія продукції IL-2 і підвищення IL-6 [12, 17, 18, 21].

По різноманіттю клітинних джерел продукції та мішеней біологічної дії IL-6 є одним з найбільш активних цитокінів, що бере участь у реалізації імунної відповіді й запальної реакції (IL-6 відповідає за синтез таких гострофазних білків, як С-реактивний білок та фібриноген, що створює умови для активації фагоцитозу). При цьому активний синтез IL-6 починається відразу після впливу на клітки бактерії та різних медіаторів вказуючи на те, що даний цитокін належить до категорії ранніх медіаторів. Така властивість має особливе значення у швидкому формуванні реакції організму на впровадження бактерії або при ушкодження тканини.

IL-6 продукується активованими макрофагами, ендотеліальними клітинами, активованими Т-клітинами та рядом клітин, які не є імунітетами. Він є багатифункціональним цитокіном та впливає на різні органи і системи: кров, печінку, імунну систему, має пірогенний ефект та ін. Підвищення рівня IL-6 в крові спостерігається при багатьох патологічних станах, тяжких запальних процесах [19]. Його використовують в якості маркера для ранньої оцінки тяжкості багатьох захворювань.

IL-6 інгібує продукцію TNF- $\alpha$  та завершує розвиток запального процесу. За даними літератури,

спонтанна секреція ІЛ-6 підвищується уже на ранніх етапах розвитку туберкульозу та зберігається на протязі всього його розвитку [49, 64]. Доведено, що однією з причин при туберкульозі легень переважання гуморальної відповіді є підвищена секреція ІЛ-6.

TNF- $\alpha$  проявляє подібну активність як і ІЛ-2 стосовно запальної реакції, імунних і пухлинних процесів. TNF- $\alpha$  – це піроген. Під його впливом різко збільшується синтез макрофагами та нейтрофілами перекиси водню та інших вільних радикалів. TNF- $\alpha$ , являючись хемоатрактантом для гранулоцитів, забезпечує їх міграцію у вогнище запалення з активацією функцій нейтрофілів: фагоцитоз, окислювальний вибух, де грануляцію лізосомальних ферментів і бактерицидних факторів. При хронічному запаленні TNF- $\alpha$  активує катаболічні процеси, чим і сприяє розвитку кахексії [62]. Тому, нейтралізація TNF- $\alpha$  призводить до втрати контролю за розвитком хронічної інфекції. Цей цитокін є основним у контролі за внутрішньоклітинно розташованими збудниками.

Секретується TNF- $\alpha$  активованими макрофагами і моноцитами, Т-лімфоцитами, нейтрофілами. Активація макрофагів лімфоцитами може сприяти обмеженню інфекції [28, 57]. За даними літератури [45, 46] TNF- $\alpha$  зв'язується зі специфічними рецепторами (рецепторами клітинної загибелі), що ініціює апоптоз.

З TNF- $\alpha$  пов'язують розвиток механізмів захисту при туберкульозному процесі [47, 48, 59–63]. Він стимулює міграцію клітин запалення у місце інфекції, формування специфічної гранульоми.

За даними Lin P.L. et al. (2007) [62], при зниженому рівні TNF- $\alpha$  у людини підвищується чутливість до туберкульозу. Експериментально доведено, що у мишей з генетично відсутнім TNF- $\alpha$  не відбувається міграція запальних клітин у зону інфекції та не утворюється гранульома, а розвивається генералізований туберкульоз, який призводить до швидкої смерті. Також він безпосередньо стимулює макрофаги, які поглинають та вбивають МБТ шляхом продукції оксиду азоту та інших факторів.

Тому, TNF- $\alpha$  є критичним цитокіном для контролю за мікобактеріальною інфекцією і його роль не може виконуватися іншими цитокінами. Збільшений його синтез може викликати імунопатологію, але його нейтралізація реактивує латентні та хронічні інфекції.

За даними літератури, високі концентрації TNF- $\alpha$  з одного боку є проявом захисної реакції імунної системи, а з іншого – мають негативну дію, що проявляється лихоманкою, тканинними ушкодженнями, лейкоцитозом у хворих на туберкульоз. Також, за даними Jacobs M. [et al.] (2007) [61], високі концентрації TNF- $\alpha$  часто викликає мікросудинну гіперкоагуляцію та гемодинамічні порушення.

Існують дані, що TNF- $\alpha$  може бути маркером

прогресування активного туберкульозного процесу [63]. Деякі дослідники отримали дані, що рівень продукції TNF- $\alpha$  корелює з наявністю деструктивного процесу в легенях та асоціюється з переважанням клітинного типу імунної відповіді. Деякі автори вважають [47], що недостатність TNF- $\alpha$  призводить до розвитку дисемінації. На думку багатьох авторів, ІЛ-6 і TNF- $\alpha$  накопичуються в крові при інтенсивних запальних процесах і адекватно відображають їх перебіг.

За даними досліджень Сахаровой И. А. с соавт. (2006) [12], при зростанні хіміорезистентності МБТ імунна відповідь розвивається переважно за гуморальним типом, тоді як клітинна імунна відповідь пригнічується. При цьому, вони встановили, що максимальне пригнічення клітинної імунної відповіді спостерігається у хворих з мультирезистентними штамами МБТ. Такі зміни імунної відповіді і зміни цитокінового профілю при зростанні хіміорезистентності МБТ відображають тяжкість специфічного процесу.

Доведено, що у протитуберкульозному захисті важливу роль відіграють і нейтрофільні гранулоцити [50, 56, 58], які захищають організм від проникнення в нього МБТ. Зараження нейтрофілів МБТ викликає їх швидку загибель внаслідок апоптозу, який є важливим захисним механізмом і призводить до видалення заражених клітин з вогнища запалення та посилює активність тканинних макрофагів. Активовані нейтрофільні гранулоцити здатні синтезувати широкий спектр цитокінів, які беруть участь у взаємодії клітин імунної системи, проявляючи паракринну та аутокринну дію. Встановлено, що вони, під каскадним впливом цитокінів, здатні змінювати свій кількісний і субпопуляційний склад, перебудувати свою функціональну активність, продукувати численні медіатори запальних реакцій, за допомогою яких вони чинять імунорегуляторний вплив на компетентні імуніцити. Активно втручаючись в роботу системного та місцевого імунітету. В літературі описані синтез і продукція активованими нейтрофілами TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 [50].

Оскільки кінетика та кількість продукції цитокінів різні в залежності від мікросередовища, то диференціація їх може впливати на шлях, яким клітини відповідають на проникнення МБТ.

Підсумовуючи вище сказане, можна стверджувати, що у хворих на туберкульоз легень продукція цитокінів тісно пов'язана з особливостями перебігу специфічного процесу. Так, у хворих з найбільш тяжким перебігом туберкульозу відбуваються глибокі цитоморфологічні і функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи, наслідком чого є значне уповільнення процесів регресії патологічних змін у легенях. Прозапальний макрофагальний цитокін ІЛ-6 забезпечує формування гранульоми та елімінації МБТ [64]. ІЛ-2 – є важливим прозапальним цитокіном, який стимулює проліферацію та диферен-

ціювання активованих Т-лімфоцитів у цитотоксичні клітини, стимулює природні кілери [65–67]. Гіперпродукція цитокінів є причиною розвитку ряду патологічних станів, що супроводжуються розвитком масивної деструкції тканин.

### Висновки

Враховуючи дані літератури, можна зробити висновок, що на сьогодні багато дослідників вивчали цитокінову регуляцію імунної відповіді при туберкульозі легень. При цьому при інфекційних ураженнях легень, в тому числі і тубер-

кульозі, основними прозапальними цитокінами, які визначають імунні реакції є TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6. Між цими цитокінами та клітинами лейкоцитарної формули існує тісний взаємозв'язок, який відіграє важливу роль у формуванні імунних реакцій при протитуберкульозному захисті у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Рівень TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 та показники лейкоцитарної формули відображають специфічні імунні реакції, що може бути використано із діагностичною (оцінка ступеня тяжкості) та прогностичною (прогресування захворювання) метою у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

### Список літератури

1. Александріна Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т. А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7–12.
2. МОЗ України. Центр медичної статистики МОЗ України. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2000–2011 роки) [Текст] / За ред. О. К. Толстоганова. – К., 2012. – 98 с.
3. Феценко Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення [Текст] / Ю. І. Феценко // Укр. хіміотерап. журн. – 2011. – № 4. – С. 41–43.
4. Комиссарова О. Г. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – глобальная угроза для человечества [Текст] / О. Г. Комиссарова, Р. Ю. Абдуллаев, В. В. Ерохин // Врач. – 2010. – № 5. – С. 25–27.
5. Вишневикий Б. И. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания [Текст] / Б. И. Вишневикий, Л. Н. Стеклова // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2008. – № 2. – С. 5–7.
6. Воронкова О. В. Иммунопатология туберкулеза легких [Текст] / О. В. Воронкова, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, А. К. Стрелис. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 194 с.
7. Чернушенко Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть I) [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 4. – С. 53–58.
8. Чернушенко Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть II) [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 29–32.
9. Тюлькова Т. Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции [Текст] / Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Э. А. Кашуба // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 48–54.
10. Корж Е. В. Состояние иммунной системы у больных деструктивным туберкулёзом лёгких в период эпидемии [Текст] / Е. В. Корж, О. А. Трунова, Е. В. Дмитриенко // Укр. пульмон. журн. – 2004. – № 2. – С. 35–38.
11. Малиев Б. М. Характеристика механизмов защиты у больных с лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких [Текст] / Б. М. Малиев, Р. П. Селицкая, М. П. Грачёва [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – № 6. – С. 33–35.
12. Сахарова И. Я. Особенности иммунного ответа при диссеминированном туберкулезе легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий [Текст] / И. Я. Сахарова, Г. Ю. Васильева, Б. Е. Кноринг [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – № 2–3. – С. 287–288.
13. Маянский А. Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты) [Текст] / А. Н. Маянский // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 53–63.
14. Кисина Т. Е. Нарушения специфического иммунного ответа у больных туберкулезом легких [Текст] / Т. Е. Кисина, И. С. Фрейдлин, Б. Е. Кноринг [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – № 2–3. – С. 270–271.
15. Кисина Т. Е. Особенности специфического иммунного ответа у отдельных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [Текст] / Т. Е. Кисина, И. С. Фрейдлин, Б. Е. Кноринг [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 4. – С. 501–510.
16. Новицкий В. В. Патология иммунитета: причина или следствие туберкулезной инфекции? [Текст] / В. В. Новицкий, О. И. Уразова, А. К. Стрелис [и др.] // Бюлл. сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 70–75.
17. Воронкова О. В. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких [Текст] / О. В. Воронкова, О. И. Уразова, В. В. Новицкий [и др.] // Бюлл. сибир. медицины. – 2010. – № 4. – С. 42–50.
18. Комогорова Е. Э. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких [Текст] / Е. Э. Комогорова, Е. В. Костенко, В. Ф. Стаханов [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 45–49.
19. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы [Текст] / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26–34.
20. Маркелов Е. В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях [Текст] / Е. В. Маркелов, А. В. Костюшко, В. Е. Красников // Тихоокеанский мед. журнал. – 2008. – № 3. – С. 24–29.
21. Суркова Л. К. Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью [Текст] / Л. К. Суркова, Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич [и др.] // Весті Національної академії наук Білорусі. – 2007. – № 4. – С. 102–107.
22. Шаповалов В. П. Роль цитокінів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / В. П. Шаповалов // Укр. пульман. журн. – 2006. – № 2. – С. 53–55.

23. Бережная Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояния вопроса [Текст] / Н. М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18–23.
24. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник. – Киев, 2010. – 547 с.
25. Александрова Ю. Н. О системе цитокинов [Текст] / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Том 86, № 3. – С. 124–128.
26. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма [Текст] / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–16.
27. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции [Текст] / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 16–22.
28. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции [Текст] / И. С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 2005. – № 4. – С. 347–354.
29. Никонова М. Ф. Пролиферативный статус Th-1 и Th-2-клеток человека [Текст] / М. Ф. Никонова, А. А. Ярилин // Иммунология. – 2006. – № 4. – С. 203–207.
30. Новицкий В. В. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких [Текст] / В. В. Новицкий, А. К. Стрелис, О. И. Уварова [и др.] // Иммунология. – 2006. – № 2. – С. 76–79.
31. Гнида С. С. Характеристика Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые *Mycobacterium tuberculosis* [Текст] / С. С. Гнида [и др.] // Материалы VII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез сегодня». – М., 2003. – С. 42.
32. Лядова И. В. Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования [Текст] / И. В. Лядова, В. Я. Гергерт // Пробл. туберкулеза. – 2009. – № 11. – С. 9–18.
33. Марущак М. І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень [Текст] / М. І. Марущак // Вісник. наук. досліджень. – 2011. – № 3. – С. 108–111.
34. Макарова О. В. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при Th1- и Th2-типе иммунного ответа [Текст] / Макарова О. В., Михайлова Л. П. // Арх. патологии. – 2008. – № 6. – С. 48–53.
35. Фрейдлин И. С. Современные представления о фагоцитарной теории [Текст] / Фрейдлин И. С. // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 4–10.
36. Еремеев В. В. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию [Текст] / В. В. Еремеев, К. Б. Майоров // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 54–57.
37. Хасанова Р. Р. Реактивность лимфоцитов крови при туберкулезе легких [Текст] / Р. Р. Хасанова, О. В. Воронкова, О. В. Уразова [и др.] // Мед. иммунология. – 2009. – № 1. – С. 26–28.
38. Найда І. В. Фагоцитуючі клітини та їх роль при туберкульозу [Текст] / І. В. Найда // Укр. пульмонол. журн. – 2001. – № 3. – С. 67–71.
39. Макарова О. П. Функциональная активность альвеолярных макрофагов при обострении туберкулеза легких [Текст] / О. П. Макарова, Л. Н. Шишкина, А. П. Огиренко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 11. – С. 29–32.
40. Гольдберг Е. Д. Динамическая теория регуляции кровотока и роль цитокинов в регуляции гемопоза [Текст] / Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Жданов В. В. // Мед. иммунология. – 2001. – № 4. – С. 487–497.
41. Воронкова О. В. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных туберкулезом легких до и на фоне химиотерапии [Текст] / О. В. Воронкова, В. А. Синецкина // Вестник РТМУ. – 2005. – № 31421. – С. 159–160.
42. Колобовникова Ю. В. Показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при туберкулезе легких, сопровождающемся эозинофилией [Текст] / Ю. В. Колобовникова, О. И. Уразова, В. В. Новицкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 1. – С. 39–45.
43. Савоненкова Л. Н. Показатели периферической крови у больных гастроинтестинальным туберкулезом [Текст] / Савоненкова Л. Н. // Клинич. лаб. диагностика. – 2003. – № 12. – С. 35–38.
44. Аутеншлюс А. И. Антитела к антигенам микобактерии у больных туберкулезом легких [Текст] / А. И. Аутеншлюс, А. Н. Шкунов // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2004. – № 11. – С. 37–49.
45. Белецкий И. П. Пути передачи цитотоксического сигнала рецепторами семейства TNF-Rs (обзор) [Текст] / И. П. Белецкий, И. П. Белецкий, А. Б. Мошникова, О. В. Прусакова // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 3. – С. 343–353.
46. Бажанова, Е.Д. Роль TNF в механизмах апоптоза [Текст] / Е.Д. Бажанова // Естественные науки. – 2010. – № 4. – С. 100–109.
47. Марущак М. І. Система фактора некрозу пухлин альфа в патогенезі експериментального гострого ураження легень [Текст] / М. І. Марущак // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 27–31.
48. Салина Т. Ю. Особенности продукции фактора некроза опухоли при туберкулезе легких и внелегочных локализаций [Текст] / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 1. – С. 45–18.
49. Титов В. Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действия интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы [Текст] / В. Н. Титов // Клини. лабораторная диагностика. – 2003. – № 11. – С. 40–43.
50. Швыдченко И. Н. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов [Текст] / И. Н. Швыдченко, И. В. Нестерова, Е. Ю. Синельников // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 31–34.
51. Boras Z. Cytokine profile of T lymphocytes from peripheral blood and bronchoalveolar lavage in patients with active pulmonary tuberculosis [Text] / Z. Boras, A. Juretic, A. Gargo [et al] // Scand. J. Immunol. – 2007. – Vol. 65 (3). – P. 257–264.
52. Mazzarella G. T lymphocyte phenotypic profile in lung segments *A. fumigatus* infected by cavitary and non-cavitary tuberculosis [Text] / G. Mazzarella, A. Bianco, F. Perna [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol.132 (2). – P. 283–288.
53. Handzel Z. T. Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis [Text] / Z. T. Handzel, V. Barak, Y. Altman [ et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2007. – Vol. 9 (6). – P. 479–483.
54. Forbes E. K. Multifunctional, high-level cytokine-producing Th1 cells in the lung, but not spleen, correlate with protection against *Mycobacterium tuberculosis* aerosol challenge in mice [Text] / Forbes E. K., Sander C., Ronan E. O. [et al.] // The Journal of Immunology. – 2008. –Vol. 181. – P. 4955–4964.
55. Tan B. H. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens [Text] / B.H. Tan [ et al.] // J. Immunol. – 2006. –

- Vol. 177. – P. 1864–1871.
56. Fiorenza G. Functional characteristics of neutrophils and mononuclear cells from tuberculosis patients stimulated in vitro with heat killed *M. tuberculosis* [Text] / G. Fiorenza, M. A. Farroni, C. Boguñ [et al.] // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38(50). – P. 526–533.
  57. Manca C. Differential monocyte activation underlies strain-specific *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis [Text] / C. Manca, M.B. Reed, S. Freeman [et al.] // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72 (9). – P. 5511–5514.
  58. Speirs R. S. A Role for eosinophils in adaptive humoral immunity [Text] / R. S. Speirs, E. E. Speirs, N. M. Ponzio // The Open Immunology Journal. – 2009. – Vol. 2. – P. 168–186.
  59. Calabrese L. The yin and yang of tumor necrosis factor inhibitions [Text] / L. Calabrese // Cleveland Clinic journal of medicine. – 2006. – Vol. 73 (3). – P. 251–256.
  60. Harris J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity [Text] / J. Harris, J. Keane // Clin Exp Immunol. – 2010. – Vol. 161, № 1. – P. 1–9.
  61. Jacobs M. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection [Text] / M. Jacobs, D. Togbe, C. Fremont [et al.] // Microbes Infect. – 2007. – Vol. 9 (5). – P. 623–628.
  62. Lin P. L. Tumor necrosis factor and tuberculosis [Text] / P. L. Lin, H. L. Plessner, N. N. Voitenok [et al.] // J. Investig. Dermatol Symp. Proc. – 2007. – Vol. 1 (12). – P. 22–25.
  63. Saliu O. Y. Tumor-Necrosis-Factor Blockers: Differential Effects on Mycobacterial Immunity / O. Y. Saliu, C. Sofer, D. S. Stein [et al.] // J Infect Dis. – 2006. – Vol. 194, № 4. – P. 486–492.
  64. Koksall D. The relation of serum interleukin-6 and C-reactive protein to clinical parameters in pulmonary tuberculosis [Text] / D. Koksall // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 35 s.
  65. Canner S. S. The relation of serum interleukin-2 and C-reactive protein levels with clinical and radiological findings in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / S. S. Canner // Tuberk. Toraks. – 2007. – Vol. 55 (3). – P. 238–245.
  66. Millington K. A. Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells and antigen load [Text] / K. A. Millington, J. A. Innes, S. Hackforth [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178 (8). – P. 5217–5226.
  67. Turgut T. Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis [Text] / T. Turgut, H. Akbulut, F. Deveci [et al.] // Tohoku I. Exp. Med. – 2006. – Vol. 209 (4). – P. 321–328.

Стаття надійшла до редакції 02.03.2014 р.

*А. С. Шальмин, Е. Н. Разнатовская*

*Запорожский государственный медицинский университет*

## РОЛЬ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И КЛЕТОК ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ КРОВИ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

В статье проведен обзор литературных источников. При химиорезистентном туберкулезе легких основными провоспалительными цитокинами, которые определяют иммунные реакции, являются TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6. Между этими цитокинами и клетками лейкоцитарной формулы существует тесная взаимосвязь, которая играет важную роль в формировании иммунных реакций в противотуберкулезной защите у больных химиорезистентным туберкулезом легких. Уровень TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 и показатели лейкоцитарной формулы отражают специфические иммунные реакции, которые можно использовать с диагностической и прогностической целью у больных химиорезистентным туберкулезом легких.

**Ключевые слова:** провоспалительные цитокины, клетки лейкоцитарной формулы крови, иммунные реакции, химиорезистентный туберкулез легких.

*A. S. Shalmin, E. N. Raznatovskaya*

*Zaporizhzhia State Medical University*

## THE ROLE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND LEUKOCYTE BLOOD CELLS IN THE FORMATION OF IMMUNE REACTIONS IN DRUG-RESISTANT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

The article provides a review of the literature. When drug-resistant pulmonary tuberculosis major pro-inflammatory cytokines, that can influence the immune response, are TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6. Between these cytokines and leukocyte cells, there is a close relationship, which plays an important role in the formation of immune responses in TB patients with drug-resistant of pulmonary tuberculosis. The level of TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 and figures leukocyte reflect specific immune responses. These indicators can be used with the purpose of the diagnostic and prognostic in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** pro-inflammatory cytokines, leukocyte cell blood, immune responses, drug-resistant pulmonary tuberculosis.