



Л.Д. Тодоріко

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,  
Чернівці

## Імунопатогенез лікарсько-стійкого туберкульозу з позицій сьогодення

У огляді літератури наведено сучасні погляди на еволюцію імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛСТБ), проаналізовано результати досліджень особливостей формування і регуляції імунної відповіді, зокрема Т-клітинної, при резистентній туберкульозній інфекції. Підтверджено, що основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок реакцій специфічного і неспецифічного імунітету та їхня цитокінова регуляція. Показано, що еволюція імунопатогенезу ЛСТБ ґрунтується на гіпотезі подвійного розпізнавання інфекційного антигену за визначальної ролі реакцій Т-клітинного імунітету (Т-клітини відповідають за індукцію і супресію захисного імунітету, гіперчутливість сповільненого типу, цитоліз і продукцію АТ), контролюючої участі про- та протизапальних цитокінів, молекул клітинної адгезії та трансформівних факторів росту, що залежать від активності головного комплексу гістосумісності, детермінованого генетичною компонентою.

### Ключові слова

Імунопатогенез, клітинний імунітет, туберкульоз, хіміорезистентність, цитокіни, апоптоз.

Нині особливістю туберкульозу (ТБ) є зростання кількості хворих з хіміорезистентним варіантом збудника, що є основною причиною формування форм захворювання з гострим перебігом та високою летальністю. За результатами останніх епідеміологічних досліджень установлено, що серед нових випадків ТБ у третини пацієнтів діагностують мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), серед повторних ця цифра подвоюється [26, 33, 39].

Нова стратегія ВООЗ «Подолати туберкульоз» (END TB), яка приходить на зміну стратегії «STOP TB» і відповідатиме Цілям сталого розвитку (ціль № 3: здоров'я та добробут), передбачає амбітну мету щодо повного викорінення ТБ у світі до 2035 р. Візія цієї стратегії: 0 — смертей, випадків захворювання, страждань і витрат щодо ТБ, тобто досягнення кінцевої мети — повного подолання ТБ у світі. Цілей розвитку тисячоліття в Україні далеко не досягнуто: смертність майже у 6 разів перевищує цільовий показник (12,2 порівняно з 2,3 на 100 тис.); захво-

рюваність — у 1,5 разу (58,4 і 39,4 відповідно). Третій рік Україна утримується серед 5 країн, у яких зареєстровано 2/3 світового тягаря МРТБ. Особливу небезпеку становлять несвоєчасне звернення хворих по медичну допомогу, пізнє виявлення ТБ та поєднаних форм ВІЛ/ТБ, що зумовлює високий рівень смертності від ТБ та є наслідком браку комплексного підходу до поєднання профілактичних і лікувальних програм на державному і регіональному рівнях в єдину дієву систему протидії. В умовах соціально-економічної кризи, яка поглиблюється через військовий конфлікт на Сході країни, прогнозують погіршення епідемічної ситуації з ТБ, що потребуватиме додаткових організаційних та фінансових витрат [10, 17, 39].

З часу ідентифікації Р. Кохом збудника ТБ — *M. tuberculosis* — відбувається постійна еволюція його морфологічних, біохімічних і генетичних властивостей. У численних дослідженнях останніх років наголошено, що якраз біологічні фактори ризику є одним із чинників глобального поширення МРТБ [11, 16, 31]. Під дією загальнобіологічних законів, зокрема мутації та селекції,

відбувається постійна трансформація геному збудника, що сприяє не тільки появі різних варіантів резистентності, а й посиленню вірулентності [14].

Зміна імунного статусу населення України, яке останніми роками проживає в стані хронічного стресу, на тлі зростання вірулентності збудника призводить до збільшення циркуляції у популяції не просто високовірулентних штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ), а стійких до найефективніших антимікобактеріальних препаратів (АМБП) [6, 15, 16].

У огляді літератури наведено сучасні погляди щодо еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛСТБ), проаналізовано результати досліджень особливостей формування і регуляції імунної відповіді, зокрема Т-клітинної, при резистентній туберкульозній інфекції, оскільки не викликає сумніву, що основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок реакцій специфічного і неспецифічного імунітету та їхня цитокінова регуляція.

Імунітет до туберкульозної інфекції може бути тільки набутим, тобто це специфічний процес в організмі, який виникає у відповідь на проникнення збудника. Імунологічна реактивність формується після одноразового штучного або природного зараження невеликою кількістю МБТ, а виразний клітинний імунітет з'являється через 8 тиж. Клітинна взаємодія при імунній відповіді забезпечується системою інтерлейкінів (ІЛ) цитокінової мережі (ЦК) [5, 19].

Традиційно вважають, що обов'язковою умовою для розвитку ТБ, з одного боку, є проникнення МБТ в організм людини та їхнє розмноження, а з іншого — недостатність імунологічної реактивності організму-носія, яка визначає особливості клінічного перебігу, характер і прогноз захворювання. За даними літератури [4], вперше виявлений ТБ легень, спричинений ЛСТБ-штамами МБТ, має низку особливостей функціонування імунної системи, що проявляються (на відміну від ТБ зі збереженою чутливістю) як ознаками імунодепресії (низька проліферативна активність лімфоцитів, пригнічення продукції Th1-цитокінів), так і дезрегуляцією Т-клітинної імунної відповіді (відсутність відповіді на специфічний антиген, анергія), зміщенням балансу цитокінів (ЦК) у напрямку проліферації Th2-медіаторів) [7, 9].

Безумовно, реалізація запальної реакції при ТБ пов'язується із впливом на різні гомеостатичні системи організму низки універсальних медіаторів, серед яких особливого значення набуває ЦМ, яка контролює процеси імунної та запальної

реактивності [8]. Імунна відповідь — це єдиний процес клітинної взаємодії, який включає реакцію клітин та їхню проліферацію у відповідь на дію специфічних і неспецифічних антигенів, експресію клітинних рецепторів, активізацію ферментів, розвиток сенсibiliзації і синтез анти-тіл (АТ).

Однією з найважливіших функцій системи ЦК є забезпечення узгодженої дії імунної, ендокринної та нервової систем організму у відповідь на стресову запальну реакцію. Основними продуцентами ЦК при ТБ є Т-клітини та активовані макрофаги, а також (певним чином) інші види лейкоцитів, ендотеліоцити посткапілярних венул, тромбоцити і різні типи резидентних стромальних клітин [23]. ЦК пріоритетно діють у вогнищі запалення і на території лімфоїдних органів, які реагують, виконуючи, зрештою, низку захисних функцій [38]. До найважливіших факторів міжклітинної кооперації, що підсилюють ріст та диференціацію ефекторних клітин при ТБ, належать: ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, ФНП- $\alpha$ , ІФ- $\gamma$ . Здійснювати функцію імунного захисту при ТБ дає змогу здатність клітин імунної системи до міграції, що реалізується за допомогою спеціальних молекул клітинної адгезії [31, 36].

Дослідники імунопатогенезу ТБ стверджують, що ключова роль у формуванні імунітету до туберкульозної інфекції належить кооперативній взаємодії альвеолярних макрофагів (Мф) з різними субпопуляціями Т-клітин [31]. Вірулентний штам МБТ у разі трансмісії лімфатичною системою зумовлює в одних випадках сенсibiliзацію організму до збудника, в інших — формування реакцій клітинного імунітету. Поряд із цим при ТБ зазвичай головні події розгортаються у вогнищі ураження. Отже, поєднання готового ефекторного потенціалу зі здатністю до швидкої мобілізації робить фагоцити периферичної крові одним із головних учасників реакції відповіді на зовнішній інфекційний стимул. Паракринна внутрішньосистемна регуляція, а також існування цитокін-опосередкованих зв'язків між моно- і поліморфноядерними фагоцитами забезпечують функціонування єдиного фагоцитарного домену, від активності якого значною мірою залежать маніфестація і вихід інфекційного запалення. Доведено, що за поширеного туберкульозного процесу лімфоцити виділяють медіатори, котрі гальмують міграцію макрофагів [30].

Аналіз даних літератури засвідчує, що факторами набутого імунітету при ТБ є субпопуляції Т- і В-лімфоцитів [7, 14, 25, 32]. Установлено, що в геномі МБТ є специфічна ділянка RD<sub>1</sub>, яка кодує два локуси синтезу специфічних білків CFP<sub>10</sub> та EAST<sub>6</sub>, що відповідають за вірулентність

МБТ й силу імунної відповіді. У разі туберкульозного запалення імунна відповідь на стимуляцію антигенами МБТ здійснюється комплексом клітин: презентуючими, тобто розпізнавальними (макрофаги, дендритні клітини, В-лімфоцити); ефекторними (Т- і В-лімфоцити, НК-клітини, фагоцити). Однак інтенсивність і спрямування імунної реакції визначає функціональний стан регуляторних клітин Т-хелперів ( $CD4^+$ ), зокрема 1-го і 2-го типів ( $Th_1$  і  $Th_2$ ). Безсумнівно, що взаємодія макрофагів і Т- та В-лімфоцитів є ключовим процесом формування ефективної імунної відповіді при ТБ [4, 5, 12, 21].

У літературі добре описано механізми клітинного імунітету при ТБ. Так, реакція гіперчутливості сповільненого типу (РГСТ) здійснюється сенсibiliзованими Т-лімфоцитами, зокрема їхніми субпопуляціями: Т-хелпери ( $CD4^+$ ) – активують макрофаги, Т-супресори ( $CD8^+$ ) – пригнічують їх; Т-кілери – можуть прилипати до клітин, що фагоцитували МБТ, і знищувати їх разом із інфектом. Основною характеристикою цих популяцій є експресія на поверхні Т-клітинного рецептора, що складається з ланцюжків  $\alpha$  і  $\beta$ . Лімфоцити  $CD4^+$  і  $CD8^+$  розпізнають антигени білкової природи, що представлені у вигляді пептидів у контексті молекул головного комплексу гістосумісності (ГКГС (HLA)) класу II та I відповідно. Після розпізнавання АГ незрілі (наївні) лімфоцити диференціюються у ефекторні клітини, що продукують ЦК та хемокіни, а також володіють цитотоксичністю стосовно інфікованих клітин-мішеней (у разі туберкульозної інфекції цей процес займає до 10–14 днів). Відносно невелика популяція Т-лімфоцитів представлена Т-клітинними рецепторами  $\gamma$  і  $\delta$ , які здатні розпізнавати ліпідні АГ, що не потребує, ймовірно, презентації АГ у контексті молекул ГКГС. Відповідь Т-клітин  $\gamma$  і  $\delta$  розвивається достатньо швидко (за годину). Т-лімфоцити-кілери (ТНК) представлені гетерогенною популяцією клітин, що поєднують у собі властивості природних кілерів і Т-лімфоцитів. Ці лімфоцити розпізнають як ліпідні, так і гліколіпідні АГ, володіють цитотоксичною активністю і здатні секретувати ефекторні ЦК. Отже, активність клітинного імунітету при ТБ залежить від співвідношення популяцій Т-лімфоцитів [19, 26, 37].

Наразі для імунопатогенезу ТБ найімовірнішою є гіпотеза подвійного розпізнавання АГ [8, 18, 20]. Зокрема, за первинного інфікування МБТ зустрічаються з Мф і фагоцитами і піддаються фагоцитозу. У процесі фагоцитозу в Мф відбувається презентація АГ МБТ у вигляді пептидів на поверхні клітини з виділенням медіаторів, зокрема ІЛ-1 та ІЛ-4, які активізують проліфе-

рацію Т-хелперів, а ті своєю чергою продукують медіатори-лімфокіни: хемотаксин,  $\gamma$ -ІФН, ІЛ-2, які прискорюють міграцію Мф з інших тканин у зону локалізації МБТ та їхню ферментативну й бактерицидну активність щодо кислотостійких бактерій. Окремі дослідники стверджують, що Мф стимулюють В-лімфоцити до мітозу і утворення плазматичних клітин, які здатні продукувати Іг (G, M, A), а також формування клітин пам'яті. У разі руйнування Мф у міжклітинний простір виділяються МБТ та їхні уламки, з'єднані з J-білком, і медіатори (ІЛ-1), які також здатні активізувати Т-лімфоцити [14, 31].

Індукція імунної відповіді при ТБ має свої особливості, які залежать від структури генної продукції ГКГС, оскільки система АГ, презентованих Т-клітинам антигенпрезентуючими клітинами, чітко залежить від класу і субпопуляції Т-клітин, яким презентується АГ [7, 18]. Антигени МБТ, що потрапили до людського організму, обробляються антигенпрезентуючими клітинами, передусім такими, як дендритні клітини лімфатичних вузлів. Надалі відбувається презентація антигенспецифічним Т-лімфоцитам залежно від асоціації з генною продукцією відповідних класів ГКГС. Клас I ГКГС закодований генами HLA і HLA-B, клас II – генами HLA-D [11, 29, 34]. Ці класи визначають субпопуляції Т-лімфоцитів, яким презентується відповідний АГ. До першого класу належать Т-клітини із супресорними та цитотоксичними функціями ( $CD8^+$ ). Клітини II класу – це Т-клітини  $CD4^+$ , які запускають різні імунні функції. Дефіцит популяції  $CD4^+$ -лімфоцитів призводить до вкрай тяжкого перебігу туберкульозної інфекції. Експериментально доведено, що генетичний дефект експресії генів, необхідних для нормального диференціювання і функціонування  $CD4^+$ , не тільки супроводжується тяжким перебігом ТБ та високим вмістом МБТ в органах і тканинах з порушенням процесів грануломотворення, а й швидким летальним виходом. Такий варіант перебігу притаманний для коморбідності ВІЛ/ТБ у пацієнтів з низьким вмістом  $CD4^+$  або за ідіопатичної вираженої імуносупресії [20]. Дефіцит  $CD4^+$  може впливати на перебіг тубінфекції не тільки прямо, а й опосередковано, шляхом зниження функції  $CD8^+$  [30, 35]. Однак результати деяких досліджень свідчать на користь того, що вибіркоче виснаження  $CD8^+$ -лімфоцитів не має особливого впливу на перебіг туберкульозної інфекції [27]. Варто зазначити, що внесок лімфоцитів  $CD4^+$  і  $CD8^+$  у формування протитуберкульозного імунітету може змінюватися залежно від стадії патогенезу туберкульозної інфекції. Зазвичай у хворих на активний ТБ знижені вміст

циркулюючих CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. При ТБ може знижуватися і вміст CD8<sup>+</sup> [38]. Особливої виразності зміни співвідношень імункомпетентних клітин набувають у разі ЛСТБ і тривалого перебігу туберкульозної інфекції. Кількість природних кілерів за активного ТБ, навпаки, значно вища, ніж у здорових осіб. Практично доведено, що CD4<sup>+</sup>-лімфоцити відіграють значну роль на початкових стадіях інфекційного процесу, а CD8<sup>+</sup> — на пізніших і в разі хронічних форм ТБ [18, 20, 25].

Ефекторні механізми дії Т-лімфоцитів реалізуються через як продукцію розчинних медіаторів запалення, так і пряму цитотоксичну дію [13, 22, 37]. У основі клітинної цитотоксичності можуть лежати різні механізми. Одним із основних є продукція цитолітичних (перфорин і гранзими) і антимікробних (гранулізин) молекул. Дія перфोरину пов'язана з утворенням у мембрані клітин-мішеней, що полегшують проникнення в клітину гранзимів і гранулізину. Гранзими, які потрапили в клітину, проникають у ядро і спричинюють апоптоз клітин-мішеней, а гранулізин зумовлює пошкодження клітинної стінки і осмотичний лізис мікобактерій, тобто володіє прямою бактерицидною дією. За результатами окремих досліджень, у хворих на ТБ від 5 до 50 % лімфоцитів CD4<sup>+</sup>, що циркулюють у периферичній крові, містять гранули гранзимів. Окремі експериментальні дослідження прямо вказують на місце перфोरину і гранулізину в контролі над туберкульозною інфекцією [22, 33].

Іншим механізмом цитотоксичності Т-лімфоцитів є апоптоз, індукований Fas-FasL-взаємодіями. Молекули Fas експресовані на поверхні цитотоксичних лімфоцитів. Їхня взаємодія з лігандом FasL, що перебуває на поверхні клітини-мішені, вмикає внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що призводять до синтезу каспаз і каспаз-опосередкованого апоптозу клітин-мішеней. Однак при ТБ цей механізм цитотоксичності має обмежене значення [2, 4, 24, 28, 33].

Таким чином, запальна відповідь макроорганізму на проникнення МБТ однозначно пов'язана з функціональною активністю CD4<sup>+</sup>. Основними протективними механізмами дії Т-лімфоцитів є продукція ЦК і хемокінів, яка спричинює стимуляцію антибактеріальної активності макрофагів і міграцію імункомпетентних клітин у вогнище інфекції, а клітинна цитотоксичність зумовлює пряму деструкцію МБТ та інфікованих ними клітин. Для реалізації цих функцій «наївні» Т-клітини, які раніше не зустрічали АГ, повинні диференціюватися в ефекторні лімфоцити.

Встановлено, що метод представлення АГ залежить від варіанта внутрішньоклітинного розташування МБТ [37]. Так, розташування МБТ у фагосомі презентується CD4<sup>+</sup>-клітинам, а АГ, що вільно перебуває у цитоплазмі, — CD8<sup>+</sup>-лімфоцитам. Така організація дає змогу імунній системі диференціювати подачу сигналу щодо експресії імункомпетентних клітин. Так, імунна система отримує макрофагаактивуючий сигнал для тих клітин, у яких внутрішньоклітинно розташована МБТ міститься в межах фагосомі, а для лізису МБТ, які уникнули фагосомі і вільно реплікуються у цитоплазмі, синтезуються цитоксичні імункомпетентні клітини.

Оскільки система АГ, презентованих Т-клітинам антигенпрезентуючими клітинами, визначається структурою генної продукції ГКГС, генетичні варіації можуть впливати на резистентність МБТ. Після зв'язування з комплексом антиген/ГКГС антигенспецифічні Т-клітини різних типів активізуються і клонально розмножуються, а потім беруть участь у широкому діапазоні можливих імунних реакцій [2, 19, 29, 31]. Отже, Т-клітини є відповідальними за індукцію і супресію захисного імунітету, гіперчутливість сповільненого типу, цитоліз і продукцію АТ так само, як і клітини пам'яті з різною кінетикою виникнення і зникнення, що продукуються у відповідь на появу *M. tuberculosis*. Слід наголосити, що контроль за туберкульозною інфекцією в організмі здійснюють імунологічно детерміновані «лімфоцити пам'яті», і у хворих на все життя зберігається як реактивність до туберкуліну, так і імунітет унаслідок первинного інфікування.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що МБТ можуть тривало залишатися в тканинах після першого інфікування і не завжди призводять до розвитку повноцінного захворювання. У зв'язку з персистуванням МБТ протитуберкульозний імунітет називають нестерильним. За концепцією мікобактеріальної персистенції, МБТ, що залишаються в організмі, підтримують популяцію сенсibiliзованих Т-лімфоцитів і забезпечують достатній рівень ефективності захисних імунологічних реакцій. Слід визнати, що і до сьогодні природу мікобактеріальної персистенції остаточно не вивчено. Деякі дослідники стверджують, що МБТ перебувають у метаболічно дрімаючому, неактивному стані, можливо, через адаптацію до цитотоксичної гіпоксії [12]. Інші вважають, що незначна кількість МБТ усе ж таки активно ділиться, але водночас і знищується в тій самій кількості механізмами специфічного імунного захисту [1, 3, 13, 19].

## Висновки

Таким чином, аналіз доступних наукових джерел свідчить, що еволюція імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу ґрунтується на гіпотезі подвійного розпізнавання інфекційного антигену за визначальної ролі реакцій Т-клітинного імунітету (Т-клітини відповідальні за індукцію і супресію захисного імунітету, гіперчутливість сповільненого типу, цитоліз і продукцію АТ), контролюючої участі про- та проти-запальних цитокінів, молекул клітинної адгезії та трансформівних факторів росту з різною кінетикою виникнення і зникнення, що продукуються у відповідь на появу *M. tuberculosis*, та залежать від активності головного комплексу гістосумісності, детермінованого генетичною компонентою. Запальна відповідь макроорганізму у відповідь на проникнення туберкульозної

інфекції однозначно пов'язана з функціональною активністю CD4<sup>+</sup>. Основними протективними механізмами дії Т-лімфоцитів є продукція ЦК і хемокінів, яка зумовлює стимуляцію антибактеріальної активності макрофагів і міграцію імунокомпетентних клітин у вогнище інфекції, а клітинна цитотоксичність спричинює пряму деструкцію МБТ та інфікованих ними клітин. Оскільки система антигенів, презентованих Т-клітинам антигенпрезентуючими клітинами, визначається структурою генної продукції ГКГС, генетичні варіації можуть впливати на резистентність МБТ.

Аналіз стану імунологічної реактивності в разі лікарсько-стійкого туберкульозу є важливим не тільки для розуміння патогенезу формування захворювання, а й успішного етіотропного та патогенетичного лікування.

Конфлікту інтересів немає.

## Список літератури

- Абдулаев Р., Каминская Г., Комиссарова О. Сдвиги в системе гемостаза — компонент системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Врач. — 2012. — № 2. — С. 7—11.
- Антоненко П.Б., Кресюк В.Й., Бажора Ю.І. та ін. Генотипування *Mycobacterium tuberculosis* за шістьма локусами // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 3. — С. 15—18.
- Бажора Ю.М. и др. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции. — Одесса: Одесский государственный мединститут, 2005. — 259 с.
- Варченко Ю.А. Вплив інтерферону на динаміку закриття порожнин розпаду у хворих з інфільтративним вперше діагностованим туберкульозом легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 1. — С. 26—29.
- Дзюблик Я.О. Антибіотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: огляд результатів дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 3. — С. 33—35.
- Каминская Г.О., Абдулаев Р.Ю., Мартынова Е.В. и др. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 40—48.
- Карачунский М.А. Молекулярная эпидемиология туберкулеза // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 4. — С. 3—7.
- Лядова И. В., Гергерт В.А. Реакция Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 9—18.
- Мельник В.М., Приходько А.М., Ареф'єва Л.В. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу // Укр. пульмонол. журн. — 2012. — № 2. — С. 59—61.
- Новицкий В.В., Воронкова О.В., Уразова О.И. и др. К вопросу о патологии иммунитета при туберкулезе легких // Патол. физиол. и экспер. терап. — 2008. — № 1. — С. 15—18.
- Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2014. — № 3. — С. 16—20.
- Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Гришин М.М. Резистентність мікобактерій туберкульозу — міфи та реальність // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 1. — С. 60—67.
- Уразова О. И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. и др. Апоптоз лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких // Тру-
- ды Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием: Вопросы патогенеза типовых патологических процессов. — Новосибирск, 2009. — С. 392—396.
- Фещенко Ю.І., Гуменюк М.І., Денисов О.С. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: стан проблеми та шляхи її вирішення // Укр. хіміотер. журн. — 2011. — № 1—2. — С. 4—10.
- Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турчинов Л.В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні // Укр. пульмонол. журн. — 2016. — № 3. — С. 5—10.
- Филинюк О.В. Факторы риска, ассоциированные с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом: автореф. ...дис. д-ра мед. наук (14.01.16.— фтизиатрия). — Новосибирск, 2011. — 36 с.
- Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г. и др. Свойства штаммов *M. tuberculosis* кластера W // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 10. — С. 45—49.
- Чернушенко Е.Г., Процюк Р.Г. Противотуберкулезный иммунитет (часть I) // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 4. — С. 53—58.
- Actor J.K., Hunter R., Jagannath C. Immunopathology of tuberculosis // Molecular pathology of lung diseases. — New York: Springer New York, 2008. — P. 419—428.
- Becq J., Gutierrez M., Rosas-Magallanes V. et al. Contribution of horizontally acquired genomic islands to the evolution of the tubercle bacilli // J. Mol. Biol. Evol. — 2007. — Vol. 24. — P. 1861—1871.
- Caws M., Thwaites G., Dunstan S. et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis* // PLoS Pathog. — 2008. — Vol. 4. — P. 450—457.
- Crane M., Iser D., Lewin S.R. Human immunodeficiency virus infection and the liver // World J. Hepatol. — 2012. — Vol. 4, N 3. — P. 91—98.
- Ejele O.A. A comparative study of CD4 positive lymphocyte count and the ESR of HIV sero-positive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital // Pmjumu Pioneer Med. J. Umuhia. — 2012. — Vol. 2, N 1. — P. 13—21.
- Hanekom M., van der Spuy G.D., Streicher E. et al. A recently evolved sublineage of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain family is associated with an increased ability to spread and cause disease // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45. — P. 1483—1490.
- Jonna Idh, Mekidim Mckonnen, Ebba Abate et al. Resistance to

- First-Line Anti-TB Drugs Is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis* // PLoSOne. — 2012. — Vol. 7, N 6. — P. 39891.
26. Kleinnijhuis J., Oosting M., Joosten L.A. et al. Innate Immune Recognition of *Mycobacterium tuberculosis* // Clin. Dev. Immunol. — 2011: [Электронный ресурс]. — Режим доступа к документу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3095423>.
  27. Kruuner A., Yates M.D., Drobniowski F.A. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. — 2006. — N 44. — P. 811–818.
  28. Liu X., Gutacker M.M., Musser J.M. et al. Evidence for recombination in *Mycobacterium tuberculosis* // J. Bacteriol. — 2006. — Vol. 188. — P. 8169–8177.
  29. Miller T.I. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children // HIV Med. — 2012. — N 5. — P. 264–275.
  30. Mi-Sun Koo., Subbian S., Kaplan G. Strain specific transcriptional response in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages // Cell Communication and Signaling. — 2012. — N 10. — P. 2.
  31. Moreland N.J., Charlier C., Dingley A.J. et al. Making sense of a missense mutation: characterization of MutT2, a Nudix hydrolase from *Mycobacterium tuberculosis*, and the G58R mutant encoded in W-Beijing strains of *M. Tuberculosis* // Biochemistry. — 2009. — Vol. 8. — P. 699–708.
  32. Moreland N.J., Charlier C., Dingley A.J. et al. Phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Strains Constructed from Polymorphisms in Genes Involved in DNA Replication, Recombination and Repair // PLoS One. — 2011. — Vol. 6, N 1: [Электронный ресурс]. — Режим доступа к документу: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0016020>.
  33. Novitsky V.V., Urazova O.I., Voronkova O.V. et al. The molecular-genetic bases of management of human adaptable blood system reactivity during infection // Internationaler congress Fachmesse: moderne aspekte der prophylaxe, behandlung und rehabilitation, Hannover, 2008. — P. 65–66.
  34. Parida S.K., Kaufmann S.H.E. Novel tuberculosis vaccines on the horizon // Curr. Opin. Immunol. — 2010. — Vol. 22 (3). — P. 374–384.
  35. Ralph A.P., Anstey N.M., Kelly P.M. Tuberculosis into the 2010s: Is the glass half full? // CID. — 2009. — Vol. 49. — P. 574–583.
  36. Rocha-Ramirez L.M., Estrada-Garcia I., Lopez-Marin L.M. et al. *Mycobacterium tuberculosis* lipids regulate cytokines, TLR-2/4 and MHC class II expression in human macrophages // Tuberculosis. — 2008. — Vol. 88. — P. 212–220.
  37. Thaiss C.A., Kaufmann S.H.E. Toward novel vaccines against tuberculosis: current hopes and obstacles // Yale J. Biol. Med. — 2010. — Vol. 83. — P. 209–215.
  38. Todoriko L.D. Генетические аспекты формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium Tuberculosis* // 21 century: fundamental science and technology III Create Space / North Charleston, SC, USA. — 2014. — Vol. 1. — P. 52–54.
  39. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. — 2016. — Geneva, Switzerland. — 273 p.

Л.Д. Тодорико

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

## Имунопатогенез лекарственно-устойчивого туберкулеза с позиций сегодняшнего дня

В обзоре литературы приведены современные взгляды на эволюцию иммунопатогенеза лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУТБ), проанализированы результаты исследований особенностей формирования и регуляции иммунного ответа, в частности Т-клеточного, при резистентной туберкулезной инфекции. Подтверждено, что основным фактором противотуберкулезного иммунного ответа является четко детерминированное взаимодействие ключевых звеньев реакций специфического и неспецифического иммунитета и их цитокиновой регуляции. Показано, что эволюция иммунопатогенеза ЛУТБ основывается на гипотезе двойного распознавания инфекционного антигена при определяющей роли реакций Т-клеточного иммунитета (Т-клетки ответственны за индукцию и супрессию защитного иммунитета, гиперчувствительность замедленного типа, цитотоксичность и продукцию АТ), контролирующего участие про- и противовоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и трансформирующих факторов роста, зависящих от активности главного комплекса гистосовместимости, детерминированного генетической компонентой.

**Ключевые слова:** иммунопатогенез, клеточный иммунитет, туберкулез, химиорезистентность, цитокины, апоптоз.

L.D. Todoriko

HSEI Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

## Immunopathogenesis of resistant tuberculosis from the positions of the today

The review of the literature presents current views on the evolution of immunopathogenesis of drug-resistant tuberculosis (LUTB), analyzes the results of studies on the fundamental issues of the formation and regulation of the immune response and, in particular, T-cell resistance in resistant tuberculosis

infection. It has been confirmed that the main factor of the antituberculous immune response is the clearly determined interaction of the key links in the reactions of specific and nonspecific immunity and their cytokine regulation. It is shown that the evolution of immunopathogenesis of drug-resistant tuberculosis is based on the hypothesis of double recognition of the infectious antigen with the determining role of T-cell immunity responses (T cells are responsible for induction and suppression of protective immunity, delayed type hypersensitivity, cytolysis and AT production) and anti-inflammatory cytokines, cell adhesion molecules and transforming growth factors that depend on the activity of the major histocompatibility complex, determinism Genetic component.

**Key words:** immunopathogenesis, cellular immunity, tuberculosis, chemoresistance, cytokines, apoptosis.

---

**Контактна інформація:**

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології  
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2  
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 2 червня 2017 р.