

# АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ НАРУШЕНИЯ АНТИГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Хонина Н.А., Сахно Л.В., Норкин М.Н., Норкина О.В.,  
Мостовая Г.В.\*, Никонов С.Д.\*, Огиренко А.П.\*,  
Останин А.А., Черных Е.Р.

*Научно-исследовательский институт клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск*

*\* Легочно-хирургическая специализированная больница №1, г. Новосибирск*

**Резюме.** Возникновение и характер течения туберкулезной инфекции во многом зависит от эффективности функционирования иммунной системы, в том числе формирования антигенспецифического ответа. Больные туберкулезом (ТБ) легких характеризуются нарушением антигенспецифического ответа, что проявляется дефектом пролиферативного ответа периферических лимфоцитов и продукции интерлейкина-2 и интерферона-гамма при стимуляции PPD (туберкулиновый очищенный белковый дериват) и формированием кожной туберкулиновой анергией. Настоящая работа посвящена характеристике проявления туберкулиновой ареактивности у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких и исследованию PPD-индуцированного апоптоза как одного из возможных механизмов нарушения антигенспецифического ответа. Оценка PPD-стимулированного пролиферативного ответа в культурах мононуклеарных клеток (МНК) больных ТБ выявила наличие двух противоположных типов реагирования. В 52,3% случаев больные характеризовались повышенным ответом на PPD по сравнению со здоровыми донорами. Напротив, у 46,7% больных регистрировалось глубокое угнетение ответа. Нарушение антигенспецифического ответа ассоциировалось с наличием неспецифической иммуносупрессии, которая проявлялась подавлением пролиферативной активности МНК при стимуляции конканавалином А или анти-CD3-антителами. Снижение пролиферации при поликлональной стимуляции отмечалось также в группе PPD-реактивных больных, что ставит под сомнение роль неспецифической иммуносупрессии в качестве ведущей причины нарушения антигенспецифического ответа. С другой стороны, исследование апоптоза выявило существенное усиление спонтанной и PPD-индуцированной гибели лимфоцитов в группе PPD-ареактивных больных и наличие достоверной обратной корреляционной зависимости между уровнем апоптоза и PPD-стимулированным ответом. Повышенный апоптоз был сопряжен с увеличением относительного содержания Fas<sup>+</sup>-лимфоцитов, причем содержание Fas<sup>+</sup>-клеток обратно коррелировало с уровнем PPD-стимулированной пролиферации. Наличие PPD-ареактивности ассоциировалось с более тяжелым клиническим течением туберкулеза легких (преобладание фиброзно-кавернозной формы, наличие синдрома эндогенной интоксикации, большая давность заболевания). Оценка кожной туберкулиновой пробы выявила угнетение реакции ГЗТ у 28% больных, в том числе ее полное отсутствие в 8% случаев. Сопоставление уровня PPD-стимулированного пролиферативного ответа с выраженностью кожной туберкулиновой реакции не выявило прямой достоверной корреляционной зависимости. Тем не менее, у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом более выраженное угнетение кожной туберкулиновой пробы ассоциировалось с большим угнетением пролиферативного ответа на PPD. Характерно, что, в отличие от PPD-ареактивности периферических лимфоцитов, снижение кожной туберкулиновой реакции не коррелировало с уровнем апоптоза. Полученные данные позволяют предположить, что угнетение анти-

## **Адрес для переписки:**

6300091, г. Новосибирск, Ядринцевская ул., д. 14,  
Институт клинической иммунологии СО РАМН,  
Черных Е.Р.

Тел.: 3832-282101, факс: 3832-227028

E-mail: [ctlab@drbit.ru](mailto:ctlab@drbit.ru)

генспецифического ответа периферических лимфоцитов связано с усилением апоптоза PPD-реактивных лимфоцитов, в то время как нарушение ГЗТ реализуется с участием иных, апоптоз-независимых механизмов.

**Ключевые слова:** апоптоз, лимфоциты, PPD, туберкулиновая анергия, туберкулез.

*Khonina N.A., Sahno L. K., Norkin M.N., Norkina O. V., Mostovaya G. V. \*, Nikonov S.D. \*, Ogirenko A.P. \*, Ostanin A.A., Chernykh H.R.*

#### **APOPTOSIS AS A POSSIBLE MECHANISM OF IMPAIRED ANTIGEN-SPECIFIC RESPONSE IN PULMONARY TUBERCULOSIS**

**Abstract.** Infection with *Micobacterium tuberculosis* and clinical outcome of tuberculosis is known to depend on protective immunity involving interactions between antigen-specific CD4 and CD8 T lymphocytes and cells of monocyte-macrophage lineage. Antigen-specific T cell response is often impaired in active pulmonary tuberculosis as evidenced by both in vitro depressed proliferative response and production of interferon- $\gamma$  and interleukin-2 to tuberculin purified protein derivative (PPD) and decreases tuberculin skin test reactivity in vivo. To investigate the phenomenon of tuberculin unresponsiveness and its possible mechanisms we studied PPD-stimulated proliferative response and lymphocyte apoptosis in patients with different forms of pulmonary tuberculosis. Patients with pulmonary tuberculosis displayed two opposite kinds of response to PPD. In 52,3% of cases the response to PPD was increased as compared to healthy tuberculin-reactive individuals. In 46,7% of cases the proliferative response was depressed. Antigen-specific unresponsiveness was accompanied by the signs of non-specific immune depression indicated by the increased response to ConA or to anti-CD3-mAb. PPD-reactive patients also exhibited depressed proliferative response to polyclonal stimulation. That is why we believe that alteration of PPD-reactivity reflects intrinsic T-cell defect rather than non-specific immunosuppression. Actually, in PPD-unresponsive patients fresh isolated and PPD-stimulated lymphocytes displayed a significantly enhanced apoptosis. Moreover, a reverse correlation between apoptosis and PPD-stimulated was revealed. Increased apoptosis could be linked to the Fas system. Increased apoptosis levels correlated with the enhanced level of Fas<sup>+</sup>-lymphocytes. At the same time increased Fas<sup>+</sup>-lymphocyte levels negatively correlated with reduced proliferative response to PPD. In vitro PPD-unresponsiveness was associated with more severe disease course. Decreased dermal reactivity to intradermal injection with PPD (tuberculin skin test < 10 mm) or its absence occurred in 28% and 8% of patients correspondently. There was no direct correlation between tuberculin skin test and PPD-proliferative response. Nevertheless, in patients with more advanced pulmonary tuberculosis decreased delayed-type hypersensitivity reaction was associated with decreased proliferation in response to PPD. In contrast to PPD-unresponsiveness of peripheral blood mononuclear cells, tuberculin skin anergy did not correlate with spontaneous or PPD-stimulated apoptosis. These findings suggest that in vitro PPD-unresponsiveness may be associated with the increased apoptosis whereas tuberculin skin anergy underlying mechanism(s) are apoptosis independent. (*Med.ImmunoL*, 2001, vol.3, N1, pp 51-59)