

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СИТНИКОВА АНЖЕЛИКА ВЛАДИМИРОВНА
**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ФЕНОТИП, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ
ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ**

14.03.03 – патологическая физиология

Научно-квалификационная работа

Научный руководитель:

Елена Георгиевна Чурина

д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Томск – 2020

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Макрофаги представляют собой гетерогенную популяцию тканевых резидентных профессиональных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток. Они являются центральными эффекторными клетками в защите хозяина от патогенов и играют ключевую роль в организации как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций, регулируют ремоделирование и процессы репарации поврежденных тканей [Mosser D.M., Edwards J.P., 2008; Murray P.J., Wynn T.A., 2011]. Макрофаги – универсальные и пластичные клетки, они способны к быстрой конверсии функционального фенотипа в тканях [Gordon S., Taylor P.R., 2005; Mosser D.M., Edwards J.P., 2008; Stout R.D., Jiang C., Matta B., Tietzel I., et al., 2005].

Такая гетерогенность определяется способностью макрофагов реализовывать разные программы активации в ответ на различные стимулы: цитокиновые сигналы и сигналы, связанные с повреждением клетки или проникновением в организм паттернов патогенности (DAMPs/PAMPs). При классической активации макрофаги поддерживают течение острого воспалительного Th1-зависимого иммунного ответа, одновременно осуществляя эффекторную функцию (M1-активация). При альтернативной активации макрофаги приобретают толерогенный фенотип, в результате происходит их функциональная перестройка, и они начинают выполнять супрессорную функцию, способствуя фиброгенезу, пролиферативным процессам и регенерации тканей (M2-активация) [Swirski F.K., Nahrendorf M., 2013; Possamai L.A., et al., 2014].

Дисрегуляция иммунного ответа при развитии туберкулеза легких возникает уже на самых ранних его этапах, прежде всего на стадии активации макрофагов и презентации антигена Т-хелперам. Система мукозального иммунитета респираторного тракта морфологически представлена бронхоальвеолярной лимфоидной тканью (BALT),

структурными элементами которой являются альвеолярные макрофаги, дендритные клетки (DC), гамма-дельта-T-клетки, антимикробные пептиды, компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Очевидно, что макрофаги играют ключевую роль в успешной реализации механизмов мукозального иммунитета при проникновении PAMPs, в том числе и компонентов *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* в слизистые оболочки дыхательных путей.

Цель исследования

Установить функциональный фенотип, молекулярные механизмы дифференцировки макрофагов у больных туберкулезом легких в зависимости от клинической формы заболевания и чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

Задачи исследования

1) Оценить экспрессию молекул активации, костимуляции и скавенджер-рецепторов (CD204, HLA-DR, CD163, CD80) на CD14+ - моноцитах у больных туберкулезом легких в зависимости от клинической формы заболевания (инфильтративный и диссеминированный) и чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

2) Проанализировать особенности спонтанной и BCG-индуцированной секреции цитокинов *in vitro* (IL-2, IL-10, TGF β) мононуклеарными лейкоцитами крови в зависимости от клинической формы заболевания и лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

3) Охарактеризовать иммунофенотип макрофагов, трансформированных из CD14-позитивных моноцитов крови *in vitro*: определить экспрессию маркеров M1- (CD80, CD86, HLA-DR) и M2- макрофагов (CD204, CD206, CD163) у больных туберкулезом легких в зависимости от клинической формы заболевания и лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

4) Выявить патогенетические факторы направления дифференцировки моноцитов крови в субпопуляции провоспалительных (M1) и регуляторных (M2) макрофагов при туберкулезе легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня уже существует определенный прогресс в понимании сигнальных путей, экспрессии генов транскрипционных факторов и эпигенетических механизмов, лежащих в основе M1- или M2-активации макрофагов. Особенности дифференциации моноцитов крови у больных туберкулезом легких позволили нам прийти к заключению, что предшественники макрофагов, - моноциты, уже в кровотоке начинают экспрессировать маркеры, характерные для разных по функциям M1- и M2-макрофагов, с поляризацией в направлении M2-иммунофенотипа.