

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის

სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ლანა საჯაია

Vδ1და Vδ2 γδ Tქვეტიპების როლის შესწავლა Mycobacterium tuberculosis–ის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხებში ქართულ პოპულაციაში

სამაგისტრო პროგრამა ბიოლოგია

ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის მაგისტრის ხარისხის

მოსაპოვებლად იმუნოლოგიაში

ხელმძღვანელები: ნინო ფორაქიშვილი, ბმდ, პროფესორი, თსუ

ნუნუ მიცკევიჩი, ბმდ, ასოცირებული პროფესორი, თსუ

კონსულტანტი: პიტერ ლიდიარდი, ბმდ, ვესტმისტერის უნივერსიტეტი

თბილისი

2019

# სარჩევი

ანოტაცია .....	3
Annotation.....	4
შესავალი .....	5
თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა .....	7
1. ძირითადი ცნობები ტუბერკულოზის შესახებ .....	7
1.1.1. ტუბერკულოზი და მისი ეპიდემიოლოგია საქართველოში .....	7
1.1.2. ტუბერკულოზის გამომწვევის ზოგადი დახასიათება .....	9
1.1.3. ტუბერკულოზის ფორმები .....	10
1.1.4. ტუბერკულოზის გადაცემის გზები .....	12
1.1.5. ტუბერკულოზის კლინიკური სურათი .....	14
1.1.6. ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკა .....	14
1.1.7. ტუბერკულოზის მკურნალობა და პროფილაქტიკა .....	16
2. ტუბერკულოზის იმუნოპათოგენეზი .....	17
2.1. მიკობაქტერიის მიმართ ორგანიზმის იმუნური დაცვის მექანიზმები .....	19
2.1.1. γδT უჯრედები და ტუბერკულოზი .....	21
2.1.2. γδT უჯრედების ქვეპოპულაციები და მათი როლი ტუბერკულოზში .....	22
2.1.3. Vδ1 და Vδ2 ქვეპოპულაციების ციტოკინებით ტუბერკულოზური ინფექციის კონტროლი .....	24
თავი II. კვლევის ობიექტი და მეთოდები .....	28
თავი III. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა .....	31
დასკვნა .....	38
გამოყენებული ლიტერატურა .....	39

## ანოტაცია

საქართველო ტუბერკულოზის (TB) მაღალი სიხშირის მქონე ქვეყნების რიცხვს მიეკუთვნება, მათ შორის წამლებისადმი მულტირეზისტენტული ფორმების მაღალი წილით. შესაბამისად, *Mycobacterium tuberculosis* (MTb)-ის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხების შესწავლა ქართულ პოპულაციაში მეტად მნიშვნელოვანია. ბოლო პერიოდის მონაცემები გამოხატავს, რომ γδT უჯრედებს და მათ შორის განსაკუთრებით Vδ2 γδ T ქვეტიპს მეტად მნიშვნელოვანი როლი აკისრია in vivo MTb-ის საპასუხოდ განვითარებულ რეაქციებში. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა γδ T უჯრედების ქვეტიპების რაოდენობრივი და ფენოტიპური შეფასება, მათი მოქმედების მექანიზმის ახსნა და როლის შეფასება ფილტვის ტუბერკულოზის აქტიური ფორმის იმუნოპათოგენეზში ქართულ პოპულაციაში.

γδ T უჯრედები პერიფერიული T უჯრედების საერთო რაოდენობის 1-დან 10%-ია, რომელთა დაახლოებით 70% აექსპრესირებს T უჯრედული რეცეპტორის Vδ2 ჯაჭვს და 30% Vδ1-ს (Fahl et al., 2014). უჯრედები, რომლებიც Vδ2-ს აექსპრესირებენ გამოიწობენ მცირე ზომის ფოსფოლიპიდურ ანტიგენებს (PAg). ეს ანტიგენები კი ჭარბად ექსპრესირდება ზოგ სიმსივნურ უჯრედზე და რიგი ინფექციური დაავადებების დროს. მნიშვნელოვანია მოლეკულა (E)-4-ჰიდროქსი-3-მეთილ-ბუთ-2-ენილპიროფოსფატის ჭარბი ექსპრესია *Mycobacterium tuberculosis*-ით ინფიცირებულ უჯრედებში (MTb, Chen et al., 2013). მექანიზმი, რომლითაც γδ T უჯრედი ამოიცნობს PAg-ს ამჟამად კვლევის პროცესშია, მაგრამ ფიქრობენ, რომ ამ პროცესში ჩართულია B7 ოჯახის წევრი ბუტიროფილინი 3A (კონკრეტულად BTN3A1). ცხადია, რომ PAg-ის BTN-თან დაკავშირება ხდება უჯრედის შიგნით, რაც იწვევს მოლეკულის კონფორმაციის ცვლილებას, რომელიც შემდეგ ამოიცნობა Vδ2 γδ T უჯრედების მიერ (Sandstrom et al., 2014, Adams et al., 2015). საინტერესოა, რომ ტუბერკულოზისას, HMBPP მოლეკულა ათასჯერ უფრო ეფექტურია ვიდრე ენდოგენური იზოპენტენილ პიროფოსფატის (IPP) მოლეკულა ზოგიერთ სიმსივნურ უჯრედებში. ეს კი ნიშნავს, რომ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია MTb ინფიცირებული უჯრედების ამოცნობა Vγ2 γδ T უჯრედების საშუალებით.

წარმოდგენილი კვლევის ფარგლებში შესწავლილი იქნა ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზის მქონე არანამკურნალე პაციენტთა პერიფერიული სისხლი; შეფასდა γδ T უჯრედების რაოდენობრივი და ფუნქციური მაჩვენებლები; Vδ1 და Vδ2 ქვეტიპის ზედაპირული მარკერები, რომლებიც დაკავშირებულია უჯრედების აქტივაციასთან, ექსპანსიასთან, განსახლებასთან და მეხსიერების ფენოტიპთან.

## Annotation

Georgia belongs to the high tuberculosis (TB) incidence countries with high proportion of multiple drug resistance cases. Hence studying immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) in Georgian population is of a paramount importance. Recent data suggest an important role for  $\gamma\delta$ T cells, particularly V $\delta$ 2  $\gamma\delta$ T subset in the in vivo responses to MTb.

The T cell population comprises between 1 and 10% of the peripheral T cell pool, of these cells approximately 70% express the V $\delta$ 2 chain of the T cell receptor and 30% V $\delta$ 1 (Fahl et al., 2014). The cells expressing V $\delta$ 2 have been shown to recognise small phospholipid antigens (PAg) which are overexpressed in some tumour cells and some infectious diseases. Of importance here is the overexpression of the molecule (E)-4-hydroxy-3-methyl- but-2-enyl pyrophosphate (HMBPP) in cells infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTb, Chen et al., 2013). The mechanism by which the  $\gamma\delta$  T cell recognises this PAg is currently under much investigation but is thought to involve the B7 superfamily member Butyrophilin 3A (specifically BTN3A1). What is becoming clear is that the binding of PAg to BTN occurs within the cells, to the intracellular component of the BTN molecule. This appears to change the conformation of the molecule which is then recognised by the V $\delta$ 2  $\gamma\delta$ T cell (Sandstrom et al., 2014, Adams et al., 2015). Of interest in TB is that the HMBPP molecule is thought of as being 1000 times more effective than the endogenous isopentenyl pyrophosphate (IPP) molecule expressed in some tumour cells. This implicates the recognition of MTb infected cells by V  $\gamma$ 2  $\delta$   $\gamma$ T cells of being of particular importance.

The aim of this research was to assess the frequency and phenotype of the subsets of  $\gamma\delta$ T cells and their role in the immunopathogenesis of active form of the the pulmonary TB in Georgian population.

This study conducted in Georgia for the first time in patients with an active form of pulmonary TB includes those receptors on  $\gamma\delta$ T V $\delta$ 1 and V $\delta$ 2 cell subsets which are associated with activation, expansion, homing and memory phenotype.

According our results, and in their latent TB family members in Georgia. in patients with active We anticipate that the results of this investigation will allow us to understand possible correlation between the assessed features of  $\gamma\delta$ T cells and transition of the latent form of TB to the active TB form.

## შესავალი

ტუბერკულოზი, ჰაერწვეთოვანი გზით გადამდები ინფექციური დაავადებაა, რომელიც საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა მთელს მსოფლიოში და მათ შორის საქართველოში. მართალია ტუბერკულოზით ინფიცირება უმთავრესად ჰაერწვეთოვანი გზით ხდება, მაგრამ გამომწვევის გადაცემა ალიმენტური, კონტაქტური და პლაცენტური გზებითაც შეიძლება მოხდეს. განსაკუთრებით ამ შემთხვევაში, ორგანიზმში შეჭრილი მიკობაქტერია ლიმფისა და სისხლის საშუალებით სხვადასხვა ორგანოში მიიტანება და დაავადების ორგანოებში გავრცელების რისკი იზრდება.

განსაკუთრებულ საფრთხეს საზოგადოებრივი ჯანმრთელობისთვის წარმოადგენს ტუბერკულოზის მულტირეზისტენტული MDR-TB- ფორმა. ჯანმოს შეფასებით საქართველო MDR-TB გავრცელებით „ მაღალი ტვირთის“ ქვეყანაა. 2016 წელს ტუბერკულოზის 490 000 შემთხვევა დარეგისტრირდა, ამ წლის მონაცემებით მისი ხვედრითი წილი შეადგენს 40%-ს. 2017 წელს საქართველოში, ყველა ფორმის ტუბერკულოზის 2913 შემთხვევა დარეგისტრირდა, მათ შორის 2131 ახალი შემთხვევაა. ტუბერკულოზის შემთხვევების შემცირება ათასწლეულის განვითარების ერთ-ერთი მიზანია და საბოლოო სტრატეგიაში განსაზღვრული მიზნები მოიცავს ტუბერკულოზის სიკვდილიანობის 90%-იან შემცირებას, რათა დასრულდეს გლობალური ტუბერკულოზის ეპიდემია. მიუხედავად იმისა, რომ, ტუბერკულოზის შემთხვევების ზრდის ტენდენცია არ შეინიშნება, ტუბერკულოზი მაინც გადაუჭრელ პრობლემას წარმოადგენს საზოგადოებისთვის და ამ მხრივ მეტად მნიშვნელოვანია აღნიშნული ინფექციის გამომწვევი მიკობაქტერიის წინააღმდეგ იმუნური პასუხის შესწავლა, გამოსავალი კი დამოკიდებულია თანდაყოლილი და ადაპტური იმუნური მექანიზმების ფართო სპექტრზე, რაც ასევე თერაპიული ინტერვენციისთვის სამიზნეა, რადგან ტუბერკულოზის იმუნოპათოგენეზის უკეთ გაგება ხელს შეუწყობს იმუნური დაცვის კორელატების იდენტიფიცირებას, ეფექტური ვაქცინების შექმნას, იმუნოთერაპიული აგენტების რაციონალურ შერჩევას, აუცილებელია ახალი ვაქცინების და იმუნოთერაპიული სტრატეგიების შემუშავება, რომლებიც მომავალში ტუბერკულოზის პრევენციის და შესაბამისად დაავადების კონტროლის საშუალებას მოგვცემს. ამ მხრივ განსაკუთრებული როლი აკისრიათ γδ T უჯრედებს და მათ ქვეპოპულაციებს : Vδ1 და Vδ2 T უჯრედებს. γδ T უჯრედები პერიფერიული T უჯრედების საერთო რაოდენობის 1-10%-მდეა. ამ უჯრედების დაახლოებით 70% აექსპრესირებს T უჯრედული რეცეპტორის Vδ2 ჯაჭვს დანარჩენი 30% Vδ1-ს (Falh et al., 2014).

ცნობილია, რომ უჯრედები, რომლებიც აექსპრესირებენ Vδ2-ს, გამოიცნობენ მცირე ზომის ფოსფოლიპიდურ ანტიგენებს (Pag), რომლებიც ჭარბად ექსპრესირდებიან სიმსივნურ უჯრედებზე და ზოგიერთი ინფექციური დაავადების დროს. ჩვენ მნიშვნელოვნად მივიჩნიეთ ამ უჯრედების დახასიათება აქტიური ტუბერკულოზის მქონე პაციენტებში, რათა შეგვეფასებინა მათი იმუნური როლი აღნიშნული მიკობაქტერიის საწინააღმდეგოდ.

**კვლევის მიზნები და ამოცანები:** ჩვენი კვლევის მიზანი იყო Vδ1 და Vδ2 უჯრედების დახასიათება ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ, არანამკურნალებ პაციენტებში, მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

1. Vδ1 და Vδ2 T უჯრედების რაოდენობის განსაზღვრა ტუბერკულოზით დაავადებულთა და ჯანმრთელ მოხალისე კონტროლთა პერიფერიულ სისხლში.
2. შერჩეულ სხვადასხვა ჯგუფებში Vδ1 და Vδ2T უჯრედების აქტივაციის დადგენა, ფენოტიპური ანალიზის მეშვეობით, სადაც ყურადღებას ვამახვილებთ Vδ2 –ქვეტიპის გააქტიურებაზე ქემოკინის რეცეპტორების CCR5 და CXCR3 გამოყენებით, რაც საშუალებას მოგვცემს შევაფასოთ Vδ1 და Vδ2T უჯრედების აქტივაციის დონე, ექსპანსია და გადაადგილება აქტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში და ჯანმრთელ კონტროლებში
3. მეხსიერების Vδ1 და Vδ2 უჯრედების განსაზღვრა ფენოტიპური ანალიზით, რომლის მიზანიც არის Vδ2 უჯრედების ქვეპოპულაციის დახასიათება, რომლებიც განისაზღვრა ორი მარკერის – CD27 და CD45RA ექსპრესიით.

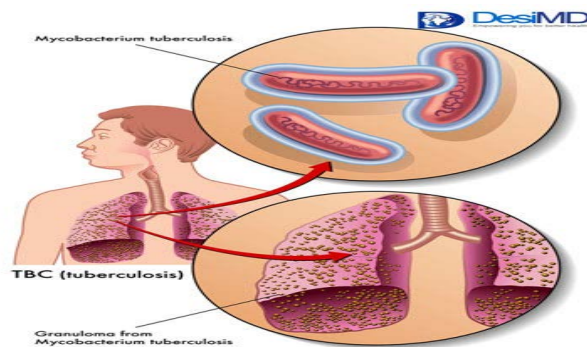
**კვლევის ობიექტი და მეთოდები:** კვლევისთვის შერჩეულ იქნა ახლად დიაგნოზირებული, არანამკურნალები პაციენტები, რომელთა პერიფერიული სისხლის აღება, მონონუკლეალური უჯრედების გამოყოფა და შეღებვა მონოკლონური ანტისხეულებით ხდებოდა ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის ლაბორატორიაში, ხოლო უჯრედების ფენოტიპირება გამდინარე ციტომეტრიის საშუალებით შესრულდა თსუ იმუნოლოგია-მიკრობიოლოგიის კათედრაზე არსებულ ლაბორატორიის ბაზაზე.

# თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

## 1. ძირითადი ცნობები ტუბერკულოზის შესახებ

### 1.1.1. ტუბერკულოზი და მისი ეპიდემიოლოგია საქართველოში

ტუბერკულოზი (Tuberculosis) ერთ-ერთი უძველესი ქრონიკული ინფექციური დაავადებაა, ადამიანიდან ადამიანზე ტრანსმისიის ძალზე ნელი ციკლით, რომელიც გამოწვეულია მიკობაქტერიებით (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. Bovis*, *M. Africanum*). რომელთაგან დაავადებას ყველაზე ხშირად ტუბერკულოზის მიკობაქტერია *Mycobacterium tuberculosis*-ის იწვევს. დაავადება უმეტესწილად ჰაერწვეთოვანი გზით ვრცელდება და ახლავს ფილტვების დაზიანებას.



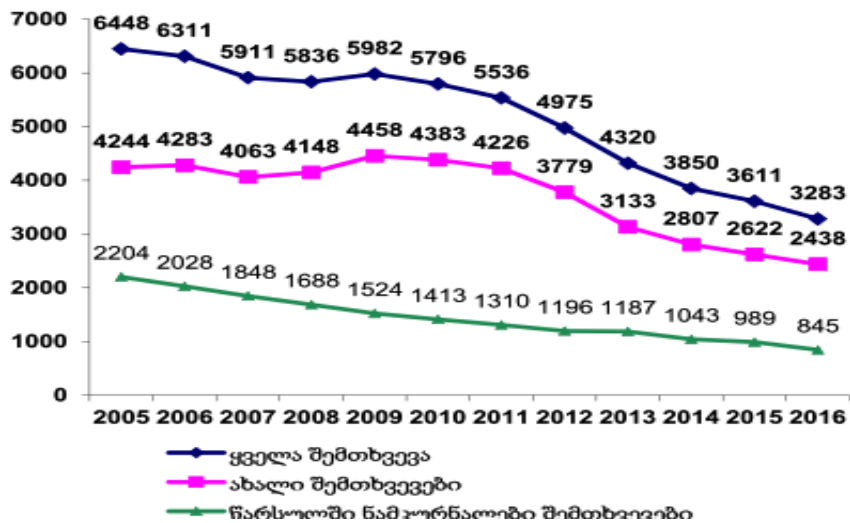
სურ.1 ფილტვის ტუბერკულოზი

ტუბერკულოზი შეისწავლობა არამარტო სამედიცინო, არამედ სოციოლოგიური თვალსაზრისით, რომლითაც დადგინდა ტუბერკულოზის ურთიერთკავშირი ცხოვრების პირობებთან, მის ახალ შემთხვევათა რაოდენობაზე, პრევალენტობის და ლეტალობის მაჩვენებლებზე განსაკუთრებულ გავლენას ახდენს: სიღარიბის ზრდა, დემოგრაფიული ძვრები, პარალელური ინფექციები და ა.შ. რის გამოც ეს დაავადება მიეკუთვნება სოციოლოგიური დაავადებების ჯგუფს [1]

დაავადებათა კონტროლის ორგანიზაციების ძალისხმევით, ანტიტუბერკულოზური პროგრამების განხორციელების, მკურნალობის კომბინირებული მეთოდების გამოყენების და მაღალეფექტური მედიკამენტების ხელმისაწვდომობის მიუხედავად, ტუბერკულოზი ჯერ ისევ რჩება მსოფლიო ჯანდაცვის გლობალურ საფრთხედ, საქართველო კი მიეკუთვნება ტუბერკულოზის (TB) მაღალი სიხშირის მქონე ქვეყნების რიცხვს, რადგან ტუბერკულოზის

პრევალენტობის მაღალი მაჩვენებლით გამოირჩევა, ეპიდემიოლოგიურ მდგომარეობას კი განსაკუთრებით ამწვავებს გაზრდილი მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის (MDR-TB) შემთხვევები. 2015 წელს, საქართველოში, ტუბერკულოზის 3611 შემთხვევა დარეგისტრირდა, ამათგან 73% ახალი შემთხვევა იყო. ტუბერკულოზის დაავადების დარეგისტრირების მაჩვენებელი (TNR) ყოველ 100 000 – ში იყო 97.1 (ახალი ეპიზოდი), 84.8 (ახალი და დაავადების რეციდივი) და 70.5 (ახალი ეპიზოდები იმ პირებში, რომელთაც მანამდე არ აღენიშნებოდათ ტუბერკულოზის დაავადება). შემთხვევების დარეგისტრირების პიკი იყო 45–54 წლის მამაკაცებში და 25–34 წლის ქალებში. როგორც ტუბერკულოზის მაღალი სიხშირის სხვა ქვეყნებში, ტუბერკულოზი ძირითადად გავლენას ახდენს ახალგაზრდა ზრდასრულ ადამიანებზე, რომლებიც წარმოადგენენ ეკონომიკურად პროდუქციული პოპულაციურ ჯგუფს (ინფორმაცია აღებულია ტუბერკულოზის და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის მონაცემთა ბაზებიდან NCTLD, საქართველო).

საქართველოში 90–იანი წლებიდან აღინიშნა ტუბერკულოზის შემთხვევების სერიოზული მატება, თუმცა ბოლო წლების განმავლობაში შეინიშნება სიტუაციის სტაბილიზაცია. ტუბერკულოზთან ბრძოლის ეფექტური ღონისძიებების წყალობით ამ პათოლოგიით გამოწვეული სიკვდილიანობა ბოლო წლებში (კერძოდ 2000 წლიდან მოყოლებული) 37 % შემცირდა (ეს დაახლოებით 53 მილიონი სიცოცხლეა).



გრაფიკი 1. ტუბერკულოზის რეგისტრირებული შემთხვევები. საქართველო 2016წ.

როგორც გრაფიკიდან ჩანს ტუბერკულოზის შემთხვევების ზრდის ტენდენცია არ შეინიშნება და ეს DOT-ს სტრატეგიის შედეგია. მისი წყალობით საქართველომ ტუბერკულოზთან ბრძოლის თვალსაზრისით მნიშვნელოვან პროგრესს მიაღწია, DOT საქართველოში WHO რეკომენდაციით



1995 წლიდან მოქმედებს და მისი ეფექტურობის დადასტურების შემდეგ, დაინერგა მსოფლიოს 180–ზე მეტ ქვეყანაში[1]

2000 წელს შეიქმნა პარტნიორობა STOP TB, რომელიც არის გლობალური მოძრაობა, რომელმაც უნდა დააჩქაროს მეთოდები მთელს მსოფლიოში ტუბერკულოზის გავრცელების შეჩერების მიზნით. ტუბერკულოზის ეროვნული პროგრამა საქართველოში ეფუძნება STOP TB – ან არსებულ გლობალურ გეგმას და ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საერთაშორისო სტანდარტებს, რომელსაც გააჩნია თავისი მიზნები, ამოცანები, მისაღწევი ინდიკატორები და დანერგვის კომპონენტები, რომლის მიზანიც გახლავთ სიკვდილობის, ავადობისა და ინფექციის გავრცელების შემცირება და მედიკამენტებისადმი რეზისტენტობის განვითარების პრევენცია, რითაც შემცირდება ტუბერკულოზით გამოწვეული სოციალურ–ეკონომიკური ტვირთი ოჯახებსა და საზოგადოებაზე.

დაიგეგმა ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიური კვლევების გაფართოება, ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის ხარისხის გაუმჯობესება და დაავადების დროულ გამოვლენასა და მკურნალობის ეფექტურობაზე მიმართული სხვა ღონისძიებები, რომელშიც ჩაართულია ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი და რეგიონული მართვის დაწესებულებები.

### 1.1.2. ტუბერკულოზის გამომწვევის ზოგადი დახასიათება

ტუბერკულოზის გამომწვევი მიეკუთვნება მიკობაქტერიების ჯგუფს, რომელიც ენათესავება უმარტივეს ორგანიზმებს – სხივურ სოკოებს ანუ აქტინომიცეტებს. ადამიანის ტუბერკულოზის გამომწვევი – *Mycobacterium tuberculosis* – პირველად აღმოჩენილ იქნა 1882 წ. რობერტ კოხის მიერ. ტუბერკულოზის გამომწვევს ახასიათებს განსხვავებული ბიოქიმიური აქტივობა, რაც მათი დიფერენცირების საშუალებას იძლევა. მიკობაქტერიების გვარი რამდენიმე პათოგენური მიკრობის გარდა აერთიანებს საპროფიტული ბაქტერიების საკმაოდ დიდ რაოდენობას. ამ გვარის ბაქტერიები გვხვდება ნიადაგში, წყალში, თბილსისხლიანი და ცივისხლიანი ცხოველების ორგანიზმში[2][3]

ტუბერკულოზის გამომწვევ ბაქტერიას აქვს სწორი ან რამდენადმე მოღუნული ჩხირის ფორმა. მისი სიგრძე 1.0 – 10 მკმ – ია, ხოლო სიგანე 0.3 – 0.6 მკმ. არიან უმოძრაონი, სპორებსა და კაფსულებს არ წარმოქმნიან, ახასიათებთ მჟავებისადმი მდგრადობა, იგი დაცულია

უნიკალური, ლიპიდებით მდიდარი უჯრედული კედლით, რომელშიც უხვადაა ცხიმოვანი მჟავები და გლიკოლიპიდები, რაც წარმოადგენს ე. წ მიკოზიდებს და გამოშრობისა და ქიმიური აგენტების მოქმედებისგან იცავს მათ. მიკოზიდები განაპირობებენ სხვადასხვა შტამის აგლუტინაციურ სეროტიპს და შესაძლოა ვირულენტობაშიც თამაშობდნენ მნიშვნელოვან როლს. მსგავსი შედგენილობის მემბრანა ბაცილას საშუალებას აძლევს, ანტიმიკრობული დამცველობითი მექანიზმების მოქმედებისგან თავი გადაირჩინოს და რეციპიენტ ორგანიზმში გამრავლდეს. მიკობაქტერიების ასეთი უნიკალური სტრუქტურა საკმაოდ ამცირებს უჯრედის კედლის გამავლობას, ბაქტერიას ანიჭებს რეზისტენტობას ოსმოსური მერყეობისადმი. მისი ასეთი შენება ასევე ნაკლებგამავალს ხდის უჯრედის კედელს, ზოგიერთი მოლეკულისათვის, მათ შორის ანტიბიოტიკების ბევრი ჯგუფისათვის.



სურ. 2. (*Mycobacterium tuberculosis*)

გრამ რეზისტენტული აერობია და ძალიან ნელა იზრდება ( დაახლოებით 18 საათში ერთხელ). ფილტვების ბნელი, ჟანგბადით მდიდარი არე და 37°C T ტუბერკულოზის ბაცილის რეპლიკაციისთვის იდეალურ გარემოს წარმოადგენს. იღებებიან მხოლოდ ცილ-ნილსენის მეთოდით და იშლებიან სწრაფად გარემოში ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით, მაგრამ მდგრადია სხვადასხვა ფიზიკური და ქიმიური აგენტებისადმი. გარემოში არ მრავლდება, მაგრამ ინარჩუნებს სიცოცხლისუნარიანობას, გაუნიავებელ შენობაში ჰაერში რჩება შეწონილ მდგომარეობაში. ბაქტერია 5 – 6 თვის განმავლობაში ნარჩუნდება ნახველში.

### 1.1.3 ტუბერკულოზის ფორმები

დაავადების ანატომიური ლოკალიზაციის მიხედვით არჩევენ: ფილტვის – პულმონალური (PTB) და ფილტვგარე – ექსტრაპულმონალური (EPTB) ტუბერკულოზის ფორმებს, რომელთაგან ყველაზე ხშირია ფილტვის დაზიანებით მიმდინარე ანუ პულმონალური ტუბერკულოზი,

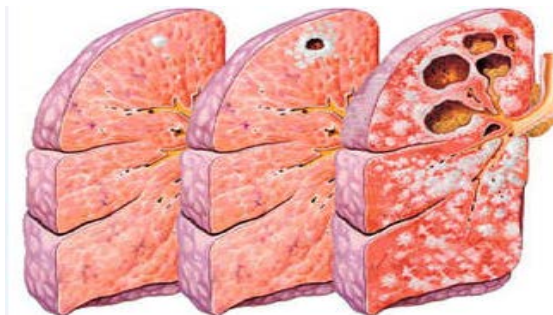
შედარებით იშვიათია ნებისმიერი სხვა ორგანოს ინფექცია. ფილტვგარეთა ფორმით ყველაზე ხშირად ავადდებიან მოზრდილები 79%, იშვიათად ბავშვები 16% და მოზარდები 5 %. პირველ შემთხვევაში სპეციფიკური პროცესი მოიცავს ფილტვის პარენქიმას, ხოლო მეორე შემთხვევაში პროცესი ლოკალიზდება სხვა ორგანოებში, მაგ: პლევრა, ლიმფური კვანძები, მუცლის ღრუს ორგანოები, კანი, ძვლები და სახსრები, გენიტალური ტრაქტი, ტვინის გარსები. დაავადების საინკუბაციო პერიოდი მერყეობს 20–60 დღის ფარგლებში[4]

მიმდინარეობის ფორმების მიხედვით არჩევენ ლატენტურ – „უმოქმედო ტუბერკულოზი,, და აქტიურ ტუბერკულოზს. I-შემთხვევაში, პაციენტს აქვს ტუბერკულოზის ინფექცია, მაგრამ ბაქტერია რჩება ორგანიზმში უმოქმედო მდგომარეობაში და არ ახასიათებს სიმპტომების გამოხატვა. ლატენტური ტუბერკულოზი დაახლოებით 2 მილიარდ ადამიანს აქვს და შესაძლოა გადავიდეს აქტიურ ფორმაში ამიტომ მკურნალობა მნიშვნელოვანია ტუბერკულოზის მქონე პირისთვის. ლატენტური ტუბერკულოზის დიაგნოზი ტუბერკულინის კანის ტესტის (TST) ან სისხლის ანალიზზეა დამოკიდებული. აქტიური ტუბერკულოზი – ეს მდგომარეობაა, როდესაც ავადმყოფობა შესაძლოა სხვებისთვისაც იყოს გადამდები, ეს შეიძლება განვითარდეს ტუბერკულოზის ბაქტერიასთან კონტაქტიდან პირველი რამოდენიმე კვირის შემდეგ, ან შეიძლება მოხდეს წლების შემდეგაც. აქტიური ტუბერკულოზის დიაგნოზი ეფუძნება გულმკერდის X –ს, ისევე როგორც სხეულის სითხეების მიკროსკოპულ და კულტურალურ გამოკვლევას. 2017 წელს აქტიური ტუბერკულოზის 10 მილიონზე მეტი შემთხვევა დაფიქსირდა, რის შემდეგაც 1.6 მილიონი ადამიანი დაიღუპა.

ტუბერკულოზი მედიკამენტებისადმი მგრძობელობის მიხედვით შეიძლება იყოს: რეგულარული (სენსიტიური, მგრძობიარე) ან რეზისტენტული (მდგრადი, გამძლე). რეგულარული ტუბერკულოზის დროს ტუბერკულოზის გამომწვევი ბაქტერია მგრძობიარეა ყველა ძირითადი ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტის მიმართ, რეზისტენტული ტუბერკულოზის დროს კი, ორგანიზმში არსებული ტუბერკულოზის ბაქტერია გამძლეა ტუბსაწინააღმდეგო ერთი ან მეტი მედიკამენტის მიმართ, რის გამოც საჭირო ხდება დამატებითი მედიკამენტის დანიშვნა, რომლის მიმართ ბაქტერია ჯერ კიდევ გამძლეა. მედიკამენტებისადმი რეზისტენტობა (DR-TB) შეიძლება ბუნებრივი ან შეძენილი იყოს. იმის მიხედვით თუ რომელი რიგის და რა ტიპის წამლების მიმართ არის მიკობაქტერია რეზისტენტული, გამოყოფენ ტუბერკულოზის მონო – SDR –TB, პოლი – PDR – TB, მულტირეზისტენტული – MDR – TB და ექსტენსიური რეზისტენტობის ტუბერკულოზურ XDR – TB ფორმებს.

მონორეზისტენტული ტუბერკულოზი (SDR –TB)– ის დროს დაავადების გამომწვევი მიკობაქტერია გამძლეა ერთი ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტის მიმართ; პოლირეზისტენტული PDR – TB–ის დროს გამძლეა ორი ან მეტი ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტის, მაგრამ არა ერთდროულად იზონიაზიდის და რიმფამპიმიცინის მიმართ; მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი (MDR – TB)–ის დროს მიკობაქტერია გამძლეა სულ მცირე, ორი ყველაზე ეფექტური ტუბსაწინააღმდეგო პრეპარატების – იზონიაზიდისა და რიმფამპიმიცინის მიმართ; ექსტენსიური რეზისტენტობის ტუბერკულოზი (XDR – TB)–ის დროს კი დაავადების გამომწვევი მიკობაქტერია გამძლეა იზონიაზიდის და რიმფამპიმიცინის, ფტორიქოლინების ჯგუფიდან ერთ–ერთი მედიკამენტის და საინექციო მედიკამენტიდან ( კანამიცინი, ამიკაცინი, კაპრეომიცინი) რომელიმეს მიმართ.

ჩატარებული ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობის მიხედვით ფორმების დაყოფა შესაძლებელია ორ კლასიფიკაციად: ახალი და წარსულში ნამკურნალევი ფორმები, განასხვავებენ ასევე სასუნთქი ორგანოების ტუბერკულოზის ფორმებს და ტუბერკულოზის ლოკალიზაციას ფილტვის სხვადასხვა წილებსა და სეგმენტებში.



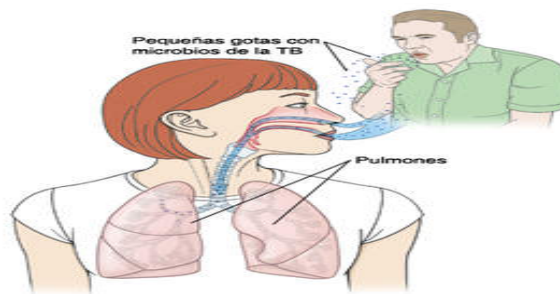
სურ. 3. ტუბერკულოზის ფორმები

#### 1.1.4. ტუბერკულოზის გადაცემის გზები

ინფექციის ძირითად რეზერვუალს წარმოადგენენ ტუბერკულოზის ფილტვის ფორმით დაავადებული ადამიანები. დაავადებული ადამიანი ლაპარაკის, ხველის და ცემინების დროს ზემო სასუნთქი გზებიდან გამოყოფს ბაცილების შემცველი ნაწილაკების აეროზოლს, 10 – მკმ ზე ნაკლები ზომის წვეთები სწრაფად შრება გარემოში და რამოდენიმე საათის განმავლობაში ინარჩუნებს კონტაგიოზიურობას საგნებიდან მტვერთან ერთად ინჰალაციის სახით. სწორედ ეს

ნაწილაკებია ინფექციის მატარებელი. თუ ჯანმრთელი ადამიანი შეისუნთქავს ასეთ ინფექციურ ბირთვებს, შესაძლებელია მოხდეს ტუბერკულოზის ტრანსმისია[1][2][4]

არსებობს ტუბერკულოზის ტრანსმისიის სხვა იშვიათი გზებიც: ალიმენტური ანუ ენტეროგენული (ძირითადად არაპასტერიზებული რძის მიღების შედეგად) და კიდევ უფრო იშვიათად , კონტაქტური (დაზიანებული კანიდან). ინფექციური დაავადების უმეტესობისგან განსხვავებით ტუბერკულოზისთვის დამახასიათებელია ქრონიკული მიმდინარეობა. დაავადება უფრო ხშირად წლობით მიმდინარეობს, თანაც მისთვის დამახასიათებელია პროცესის ე. წ. ტალღისებური განვითარება, ანუ ადგილი აქვს პროცესის მრავალგზის გამწვავებას და ჩაქრობას. პირველადი ინფიცირება ხდება ტუბერკულოზის მიკობაქტერიასთან პირველადი კონტაქტის დროს, როდესაც ადამიანი ჩაისუნთქავს გამომწვევის შემცველ წვეთოვან ბირთვებს.



სურ. 4. ტუბერკულოზის ტრანსმისია

ისინი იმდენად მცირე ზომისაა, რომ ადვილად გაივლიან გზას ფილტვის ალვეოლებამდე, სადაც იწყება სპეციფიკური ანთების კერის ფორმირება. პნევმონიური კერა ფილტვში, რეგიონული ლიმფადენიტი და მათი დამაკავშირებელი გზა (ლიმფანგიტი) შეადგენს პირველად ტუბერკულოზურ კომპლექსს, საიდანაც მიკობაქტერია სისხლის ნაკადით ვრცელდება ყველა ორგანოსა და ქსოვილში. მოვლენის შემდგომი განვითარება დამოკიდებულია ადამიანის იმუნურ სისტემაზე. უმრავლეს შემთხვევაში, ნორმალური იმუნური პასუხის მქონე პირებში შესაძლებელია მიკობაქტერიის გამრავლების შეჩერება, თუმცა შესაძლოა მათი ნაწილის ლატენტურად არსებობაც. თუ ადამიანის იმუნიტეტი დასუსტებულია, მაშინ ვერ ხდება მიკობაქტერიის გამრავლების შეჩერება და რამოდენიმე თვის შემდეგ ვითარდება პირველადი ტუბერკულოზი, მეორადი ტუბერკულოზი კი ვითარდება რამოდენიმე წლის შემდეგ მიკობაქტერიით ინფიცირებიდან, ტუბერკულოზური ინფექციის ძველი კერის რეაქტივაციის შედეგად, ამდენად მთავარ ეპიდემიოლოგიურ საფრთხეს წარმოადგენენ ფილტვის ქსოვილის ე.წ. დაშლის ფაზაში მყოფი ადამიანები, რომელთა ერთ მლ. ნახველში შესაძლებელია

იყოს 50 000 – 100 000 მდე კოხის ჩხირი. დაავადებული პირის კონტაგიოზურობის ხარისხი პირდაპირ კავშირშია მის მიერ გამოყოფილი მიკობაქტერიების რაოდენობასთან. ტუბერკულოზი არ გადადის საყოფაცხოვრებო ნივთებით.

### 1.1.5. ტუბერკულოზის კლინიკური სურათი

დაავადების ანამნეზი გულისხმობს ინფორმაციის შეგროვებას კლინიკური ნიშნების ხასიათისა და ხანგრძლივობის შესახებ, რაც სწორი და დროული დიაგნოსტიკის საწინდარია. ტუბერკულოზის შემთხვევაში დაავადება ზოგჯერ უსიმპტომოდ, თუმცა შემთხვევათა 90 % – ში ერთი ან რამდენიმე კლინიკური ნიშნის გამოვლენით მიმდინარეობს. არჩევენ ტუბერკულოზის ორგანოსპეციფიკურ და ზოგად კლინიკურ გამოვლინებებს. ორგანოსპეციფიკური გამოვლინება დამოკიდებულია ტუბერკულოზური პროცესის ლოკალიზაციაზე. ფილტვის ტუბერკულოზური პროცესის ყველაზე ხშირი ნიშანი არის ხველა, რომელიც შეიძლება იყოს მშრალი ან პროდუქტიული, იშვიათად სისხლიანი ნახველით – ჰემოფტოე. შესაძლებელია ტკივილი გულმკერდში და/ან დისპნოე, როგორც პლევრის დაზიანებისა და შესაძლო ექსუდაციის გამოვლენა[3][4]

ზოგადი ინტოქსიკაციის ნიშნებიდან ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელია სუბფებრილიტეტი დღის მეორე ნახევარში, იშვიათად ფებრილური ცხელება ( 38<sup>0</sup>მდე), ღამის ოფლი, უმადობა, წონაში მკვეთრი კლება, სისუსტე და ადვილად დაღლა. ამდენად ეჭვი უნდა იქნას მიტანილი იმ პაციენტებთან, ვისაც ლოკალურ სიმპტომატიკასთან ერთად აქვთ ტუბერკულოზის სისტემური ნიშნები და წარმოადგენენ ტუბერკულოზის რისკ ჯგუფს.

### 1.1.6. ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკა

ტუბერკულოზთან ბრძოლის პრინციპს წარმოადგენს მისი ადრეული გამოვლინება, სწორი დიაგნოსტიკა და ადექვატური მკურნალობა. ტუბერკულოზის სადიაგნოსტიკო საშუალებებს მიეკუთვნება: ნახველის ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევა, რენტგენოლოგიური კვლევა, ნიმუშის ბიოფსია, სეროლოგიური კვლევა, ინტერფერონ გამას (IGRA) ტესტი და მანტუს სინჯი (TST). ამათგან ნახველის ბაქტერიოლოგიური კვლევა წარმოადგენს ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტს, რაც გულისხმობს ნახველში ტუბერკულოზის

მიკობაქტერიების აღმოჩენას მიკროსკოპული კულტურალური კვლევით ან სხვადასხვა სახის ჯაჭვური პოლიმერიზაციის რეაქციით. ნახველის ლაბორატორიული კვლევა ტუბდაავადების ყველაზე სარწმუნო, უტყუარი დიაგნოსტიკაა და ამიტომ მისი შედეგები გადამწყვეტია. მისი საშუალებით ასევე ვაფასებთ, თუ რამდენად მრავლდება მიკრობი. რენტგენოგრაფია – საშუალებას გვაძლევს, განვსაზღვროთ ტუბერკულოზის ფორმა. გულმკერდის რენტგენოლოგიური კვლევა ფილტვგარეშე ტუბერკულოზზე ექვის შემთხვევაშიც გამოიყენება, თუმცა, რენტგენოგრამაზე ნანახი პათოლოგიური ცვிலეებები გამომწვევის აღმოჩენის გარეშე ზუსტი დიაგნოსტიკისთვის საკმარისი არ არის, ასევე რენტგენოლოგიური კვლევა იძლევა საშუალებას შევაფასოთ რამდენად დააზიანა მიკობაქტერიამ ფილტვის ქსოვილი. ტუბერკულინის კანის სინჯი (მანტუ)–ს მეშვეობით მხოლოდ დაავადებულის კი არა, ინფიცირებულის გამოვლენაც შეგვიძლია[1][4]

კვლევის ულტრათანამედროვე მეთოდი კი გახლავთ პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქცია. ამ შემთხვევაში იკვლევენ ნახველს, შარდს, სისხლს, ნაცხს და სხვა მასალას მიკობაქტერიის გენეტიკური მასალის აღმოსაჩენად. მეთოდის ინფორმაციულობა ძალზე მაღალია 90–100% – ს შეადგენს. ეს დაავადების გამოვლენის ყველაზე თანამედროვე და ამასთანავე ძვირადღირებული გზაა.



სურ. 5. *GeneXpert*–ის სადიაგნოსტიკო აპარატი

არსებობს ასევე ტესტები, პოლიმერიზაციის ჯაჭვურ რეაქციაზე დაფუძნებული, რომლებიც იძლევიან სწრაფი დიაგნოზირების საშუალებას და ასევე განსაზღვრავენ თუ რომელი ტიპის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტის მიმართ არის მიკობაქტერია მგრძობიარე. მაგ: XpertMTB/RIF ტესტი, რომელიც 2 საათში განსაზღვრავს ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის არსებობას ნიმუშში და მის მგრძობიარეობას რიმფამპიმიცინის მიმართ. ამჟამად გამოიყენებენ ასევე XpertMTB/RIF ULTRA, რომელიც უფრო მეტი მგრძობიარეობით და სპეციფიურობით ხასიათდება. უკნასკნელ წლებში ფართოდ გამოიყენება გენების სექვენირება რაც მკურნალობისადმი ინდივიდუალური მიდგომის საშუალებას იძლევა

### 1.1.7. ტუბერკულოზის მკურნალობა და პროფილაქტიკა

ტუბერკულოზის მკურნალობის მიზანს წარმოადგენს ტუბერკულოზის გამომწვევის განადგურება, რომლის შემდეგაც იწყება გამოჯანმრთელების პროცესი. ამისათვის გამოიყენება სტანდარტული ქიმიოთერაპია, რომლის მიზანიც არის: ტუბერკულოზით დაავადებულთა განკურნება, ტუბერკულოზით გამოწვეული გართულებებისა და სიკვდილიანობის თავიდან აცილება, წამლებისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზის განვითარების პრევენცია, საზოგადოებაში ტუბერკულოზური ინფექციის გავრცელების შემცირება. ტუბერკულოზის სამკურნალოდ გამოიყენება I და II რიგის პრეპარატები. ასევე არსებობს სამი სამკურნალო კატეგორია, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდებიან I-რიგის ძირითადი ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების კომბინაციით და მკურნალობის ხანგრძლივობით. ამჟამად, არსებობს განახლებული სქემით მკურნალობის ალტერნატივაც, რაც გულისხმობს ახალი, თანამედროვე და ამავდროულად მაღალეფექტური მედიკამენტებით მკურნალობას – ბედაქლინით და ლიდეზოლინით. მედიკამენტები, რომლებიც ინიშნება ტუბერკულოზის სამკურნალოდ არის: ფართო სპექტრის, ბაქტერიოციდული მოქმედების, რომლებიც აინჰიბირებენ დნმ-პირაზას, აფერხებენ დნმ-ის სინთეზს, ბაქტერიების ზრდას და განვითარებას. ასევე, იწვევენ ციტოპლაზმის სტრუქტურულ ცვლილებებს და მიკროორგანიზმების სიკვდილს. მკურნალობის თვითნებურად შეწყვეტა ყოველად დაუშვებელია. არასწორი მკურნალობა და მკურნალობის ნაადრევი შეწყვეტა იწვევს ტუბერკულოზის გამომწვევის მედიკამენტებთან შეჩვევას, რაც ტუბერკულოზის საშიში ფორმის– რეზისტენტული ტუბერკულოზის ჩამოყალიბების მიზეზი ხდება და რაც ასევე ართულებს ტუბერკულოზის მართვას. ამ დროს ორგანიზმში რჩება ბაქტერიები, რომლებიც ხელახლა იწყებენ გამრავლებას, იწვევენ დაავადების გამწვავებას და ამასთანავე უკვე მიღებულ წამლებს შეგუებულნი არიან. სწორად და უწყვეტად ჩატარებული მკურნალობა ყველა შემთხვევაში იძლევა წარმატებულ შედეგს – განკურნებას, თუ შემთხვევა დროულად გამოვლენილია და არ არის რეზისტენტული [1][4]

სამკურნალო ღონისძიებათა კომპლექსში გამოყენებულია მადესენსიბილიზებული თერაპია და ორგანიზმის ბუნებრივი დამცველი მექანიზმების სტიმულაცია. სპეციფიკური პროფილაქტიკური ღონისძიებების სისტემაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ატენუირებული ვაქცინით ჩატარებულ აქტიურ იმუნიზაციას. ვაქცინაციის გამოყენება ტუბერკულოზის 4–5 ჯერ



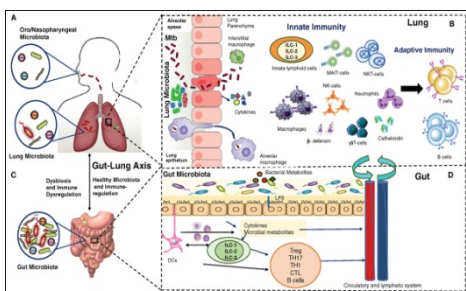
შემცირების საშუალებას იძლევა. ვაქცინაცია ხორციელდება ა. კალმეტისა და შ. გერენის მიერ შემუშავებული BCG – ს მეშვეობით, რომელსაც ახალშობილებს უყვანენ კანქვეშ, შემდგომი რევაქცინაციით. ვაქცინის მოქმედება გრძელდება 10–15 წელი. ვაქცინა გამოიძუშავებს ადამიანის მეხსიერების V $\gamma$ 9+V $\delta$ 2+ T უჯრედებს, რომლებიც ახდენენ IFN- $\gamma$  წარმოებას, ეს უკანასკნელი კი ციტოტოქსიური აქტივობასა და მიკობაქტერიული ზრდის დათრგუნვას განაპირობებს. ვარაუდობენ, რომ ამ ფოსფოანტიგენების გაწმენდილი ან სინთეზური ფორმები შეიძლება სასარგებლო იყოს ან ახალი ვაქცინების ან იმუნოთერაპიისათვის.

ტუბერკულოზის წინააღმდეგ შეძენილი იმუნიტეტი აბსოლიტური არ არის და არ იცავს ადამიანს გამომწვევი აგენტის მასიური, მეორადი შეჭრისაგან.

## II. ტუბერკულოზის იმუნოპათოგენეზი

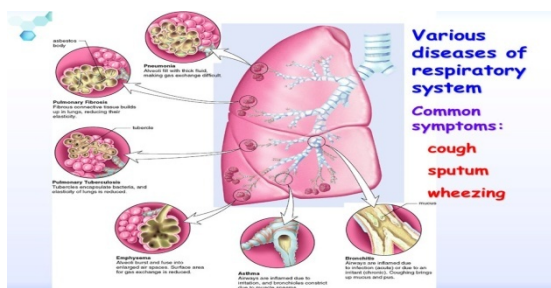
იმუნოკომპეტენტურ პირებში მიკობაქტერიული ინფექციის პათოგენეზში დიდ როლს თამაშობს მიკროორგანიზმის იმუნური პასუხი პათოგენზე, ვიდრე თვით პათოგენის ვირულენტობის ფაქტორები. მიკობაქტერიის ვირულენტობა უპირველეს ყოვლისა გამოიხატება ბაქტერიის უნარით თავი დაიცვას და გამრავლდეს ინტრაცელულურად მაკროფაგებში.

მაკრო და მიკროორგანიზმების ურთიერთქმედება იწყება მაშინ, როდესაც ინჰალაციით სასუნთ გზებში მოხვედრილი *M. tuberculosis* – ის აღწევს ალვეოლებს. ჩვეულებრივ ალვეოლებამდე სასუნთქი გზების ბარიერის გავლით მიკობაქტერიების მხოლოდ 10% ხვდება, რის შემდეგაც ხორციელდება ბაქტერიული ფაგოციტოზი, არასპეციფიკურად გააქტივებული ალვეოლური მაკროფაგების მიერ. ტუბერკულოზის ჩხირები მაკროფაგებს უკავშირდებიან მაკროფაგის ზედაპირზე განლაგებული მანოზის რეცეპტორების საშუალებით, ალტერნატიულად მაკროფაგების ინვაზია შესაძლოა განხორციელდეს მიკობაქტერიების კომპლემენტის სისტემის C3b ფრაქციით ოფსონიზაციის შედეგად. შეცნობის შემდგომ ხდება მაკროფაგების მიერ ფაგოციტოზით ჩხირების შთანთქმა, მაგრამ ისინი უუნარონი არიან მოინელონ ჩხირები, ვინაიდან ბაქტერიის თავდაცვითი მექანიზმები აინჰიბირებენ ფაგოსომის მომწიფებას, რის გამოც ბაქტერია გადარჩება და ლიზოსომაში ადაპტირებულ მიკობაქტერიას შეუძლია რეპლიკაცია და ციტოპლაზმაში გამოთავისუფლება [3]



სურ.6 *M. tuberculosis*-ის შეჭრა და მის საპასუხოდ ჩართული იმუნური უჯრედები

ტუბერკულოზის ჩხირი სხვადასხვა ცხიმოვანი მჟავების და სხვა ანტიგენების არსებობის გამო ქსოვილებში იწვევს გარკვეულ ბიოლოგიურ რეაქციებს, რასაც მოყვება სპეციფიკური გრანულომის წარმოქმნა, რომლის ცენტრში ჩვეულებრივ, განლაგებულია გრანულარული ხაჭოსებრი მასა, რასაც კაზეოზური (ხაჭოსებრი) ნეკროზი ეწოდება. ეს რბილი კონსისტენციის კაზეოზური ცენტრი გარშემორტყმულია ე.წ. ლანგერჰანის გიგანტური, მრავალბირთვიანი უჯრედებით, მასში ლოკალიზებული ტუბერკულოზური ჩხირებით, აგრეთვე მაკროფაგებით, ფიბრობლასტებით და ეპითელური უჯრედებით. გრანულომის პერიფერიაზე ლოკალიზებულნი არიან ლიმფოციტური უჯრედებიც. ტუბერკულოზის ამ პირველადი კერის (გრანულომის) განვითარებას შესაძლებელია სხვადასხვაგვარი მიმდინარეობა ქონდეს. იმ შემთხვევაში, თუკი პაციენტს საერთო რეზისტენტობა დარღვეული აქვს, კერა შეიძლება გაიზარდოს და ტუბერკულოზის ჩხირის ტოქსიკური პროდუქტების მოქმედების შედეგად დაექვემდებაროს ხაჭოსებრ (კაზეოზურ) დაშლას. ასეთი კაზეოზური პნევმონია შეიძლება გახდეს ფილტვის ჭლექის, ხოლო გამომწვევის სისხლში მოხვედრისას – გენერალიზებული ტუბერკულოზის განვითარების მიზეზი.



სურ.7. ტუბერკულოზის განვითარება ფილტვის ქსოვილში

უფრო ხშირ შემთხვევაში, მაშინ, როდესაც ორგანიზმს შენარჩუნებული აქვს საკმარისად მაღალი ბუნებრივი რეზისტენტობა, პირველა დიკერა (გრანულომა) გარემოიცვება

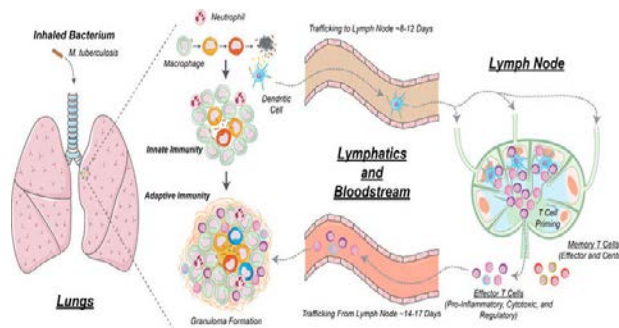
შემავრთებელქსოვილოვანი კაფსულით (ე.წ. გონის კერა), შეიჭმუნება და დაპატარავდება, რაც ტუბერკულოზური ჩხირის შეჭრის საპასუხოდ ორგანიზმის დამცველი რეაქციის დასრულების მომასწავებელია. ასეთი პროცესი ნიშნავს ტუბერკულოზისადმი შეძენილი არასტერილური იმუნიტეტის ფორმირებას, რადგან მიკობაქტერიები პირველად კერაში თავის სიცოცხლისუნარიანობას მრავალი წლის განმავლობაში ინარჩუნებენ. მიკობაქტერიული ინფექციის იმუნოპათოგენები მთლიანად უჯრედული იმუნიტეტის კომპონენტებს ემყარება, რაც პირველ რიგში გამოიხატება მაკროფაგების აქტივაციით, რომლის ფუნქცია მიკობაქტერიების იდენტიფიკაცია და ინაქტივაციაა, აგრეთვე ინფიცირებული ფაგოციტების ლიზისი, რომელშიაც მიკობაქტერიები ზრდისა და რეპლიკაციის ფაზაში იმყოფებიან და ეს ორი ძირითადი კომპონენტითაა წარმოდგენილი: ქსოვილოვანი დაზიანების პასუხი და მაკროფაგების აქტივაციის პასუხი, სადაც მაკროფაგის აქტივაციის პასუხი უჯრედული იმუნიტეტის ძირითადი კომპონენტია, რასაც მოყვება სხვადასხვა ციტოკინების სეკრეცია და CD4/CD8 უჯრედული კლონური პლორიფერაცია, რაც თავის მხრივ TNF $\alpha$  უჯრედულ ნეკროზს განაპირობებს.

TNF $\alpha$  არის ტრანსმემბრანული ცილა, რომელიც თანდაყოლილ იმუნიტეტში გამოიცნობს პათოგენტთან ასოცირებულ მოლეკულურ პატერნებს (პამპ), რომლებიც თანდაყოლილი იმუნიტეტის საუკეთესო სამიზნეებს წარმოადგენენ. მაკროფაგის აქტივაციის ხარისხი ასევე განაპირობებს მიკობაქტერიების პერსისტირების თუ განადგურების შემდგომ ბედს, რაზეც დამოკიდებულია ინფიცირების გამოსავალი.

## 2.1. მიკობაქტერიის მიმართ ორგანიზმის იმუნური დაცვის მექანიზმები

ტუბერკულოზის განვითარებაში ფუნდამენტურ როლს ასრულებს *M. tuberculosis*-ის მიმართ, ორგანიზმის იმუნური პასუხი, რასაც დაავადებულებთან შედარებით ინფიცირებულთა გაცილებით მაღალი რიცხვი ადასტურებს. ინფექციური აგენტის ბედი ორგანიზმში მოხვედრის შემდეგ ორგანიზმის სხვა ფაქტორებთან ერთად დამოკიდებულია მის მიმართ განვითარებულ, როგორც სპეციფიკურ ისე არასპეციფიკურ იმუნურ პასუხზე. იმუნური სისტემის როლის დამადასტურებელ ფაქტს წარმოადგენს ისიც, რომ მნიშვნელოვნად იზრდება ტუბერკულოზით ავადობა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით კონინფექციისას. ამდენად, მიკობაქტერიული ინფექციის შედეგი განისაზღვრება იმუნური სისტემის, მასპინძელი ორგანიზმის და მიკობაქტერიის გადარჩენის სტრატეგიის ერთობლიობით. შესაბამისად,

ანტიტუბერკულოზურ დაცვაში თანაბარმნიშვნელოვნადაა ჩართული, როგორც თანდაყოლილი, ისე შეძენილი იმუნიტეტი, რომლებიც კომპლემენტურად და სინერგიულად მოქმედებენ. ტუბერკულოზის დროს თანდაყოლილი იმუნიტეტი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს, რომელიც ასევე შეძენილი იმუნიტეტის ინიციაციისა და მოქმედების გასაღებიცაა. *M. tuberculosis* - ით ინფიცირების შემთხვევაში პირველი ხაზის დამცველი უჯრედები, როგორც აღვნიშნეთ ალვეოლური მაკროფაგებია, რომლებიც ბაცილის შთანთქმას და მონელებას ახდენენ. გადამუშავებული ბაცილები შემდეგ უკვე წარედგინება T უჯრედებს, რაც მიკობაქტერიის მიმართ იმუნიტეტის სტიმულირების გამომწვევია. მიუხედავად იმისა, რომ ტუბერკულოზის მიმართ იმუნურ პასუხში ალვეოლური მაკროფაგები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, აღსანიშნავია რომ მიკობაქტერიით ინფიცირებიდან რამოდენიმე დღის შემდეგ ინფექციის კერებში ნეიტროფილებიც ატიურდებიან, რომლებიც ხელს უშლიან ბაცილის გამრავლებას. ასევე, ფიქრობენ რომ აკონტროლებენ ინფექციას ქემოკინების პროდუქციით, გრანულომების ჩამოყალიბებით და ა.შ. ასევე, ტუბერკულოზურ კერებში ნაპოვანია დენდრიტული უჯრედების დიდი რაოდენობა, რომლებიც შეიცნობენ, იჭერენ, გადამუშავებენ ანტიგენს და წარადგენენ ჰისტოშეთავსებულობის მთავარი კომპლექსის (MHC) მოლეკულებთან ერთად [5][6]



სურ.8. იმუნური უჯრედების პასუხი

შეიძლება ითქვას, რომ გააქტივებული მაკროფაგული სისტემა და T ლიმფოციტები არეგულირებენ ტუბერკულოზის ინფექციისადმი ორგანიზმის მდგრადობას. აქედან გამომდინარე, ტუბერკულოზური ინფექციისას ორგანიზმში T ლიმფოციტები მეტად მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

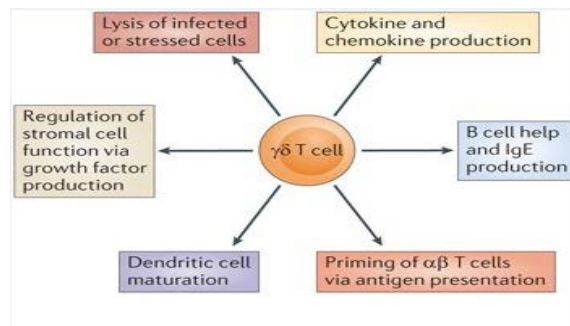
ჩვენ ყურადღებას გავამახვილებთ γδT უჯრედებზე და მათ ქვეპოპულაციებზე, რომლებიც წარმოადგენენ ოპტიმალურ ხიდს თანდაყოლილ და შეძენილ იმუნურ პასუხს შორის,

რომლებიც მონაწილეობენ ლიზისურ პროცესებში, ასინთეზებენ ციტოკინებს და მონაწილეობენ ციტოტოქსიურ აქტივობაში.

### 2.1.1. $\gamma\delta$ T უჯრედები და ტუბერკულოზი

თიმუსში  $\alpha\beta$ -T უჯრედები დიფერენცირდებიან T-ლიმფოციტებად, რომლებიც ახდენენ გადამუშავებული სახით ანტიგენის შეცნობას და ეს ანტიგენი მათ წარედგინებათ MHC მოლეკულების მიერ. T-ლიმფოციტის ძირითადი მარკერი არის CD3 (TCR). კომპლექსი MHC პეპტიდი T-ლიმფოციტის რეცეპტორით TCR შეიცნობა. TCR რეცეპტორის ექსპრესიის მიხედვით ორი ტიპის T-ლიმფოციტს განარჩევენ:  $\alpha\beta$  (ალფა ბეტა) T და  $\gamma\delta$  (გამა დელტა) T უჯრედებს. მათი საერთო წინამორბედი როგორც აღვნიშნეთ, წარმოიქმნება თიმუსში, მაგრამ პათოგენური რეზისტენტობისას განსხვავებულ როლებს თამაშობენ. ორივე ახდენს ანტიგენის შეცნობას, მაგრამ განსხვავებულად: პირველი, როგორც წესი, შეიცნობენ მხოლოდ ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის (ჰმკ) მოლეკულების მიერ წარედგინულ ანტიგენებს, ხოლო მეორე-სტრესის მოლეკულებს და სხვა. ეს უკანასკნელი როგორც წესი, ბევრად ნაკლებია ვიდრე  $\alpha\beta$  (ალფა ბეტა) T უჯრედები, თუმცა მათი როლი დიდია სხვადასხვა ინფექციების და განსაკუთრებით ტუბერკულოზის დროს. ისინი T უჯრედების პოპულაციაა, რომლებიც პერიფერიული T უჯრედების საერთო რაოდენობის 1-10%-მდეა. მათი ქვეპოპულაციები გამოიცილებენ მცირე ზომის ფოსფოლიპიდურ ანტიგენებს (PAg), რომლებიც ჭარბად ექსპრესირდებიან სიმსივნურ უჯრედებზე და ინფექციური დაავადებების დროს, განსაკუთრებულად ტუბერკულოზური ინფექციის დროს[10][13]. ჩვენ ჯერ კიდევ ძალიან ცოტა რამ ვიცით  $\gamma\delta$  (გამა დელტა) T უჯრედების ბუნების შესახებ, მათ მიერ ანტიგენების ზუსტი აღიარების მექანიზმისა და მათი თერაპიული შესაძლებლობების შესახებ, მაგრამ სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია რომ  $\gamma\delta$  (გამა დელტა) T უჯრედებს აქვთ მრავალფეროვნების დიდი პოტენციალი. ისინი სპეციფიკური იმუნური პასუხის დაცვაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენდა მათ შორის განსაკუთრებულად ტუბერკულოზით ინფიცირების დროს, რამაც მკვლევართა ფართო ინტერესი მიიპყრო. შეიძლება ითქვას, რომ ეს უჯრედები წარმოადგენენ ადრეულ თანმიმდევრულ დაცვას, რომელსაც შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს ანტიმიკრობულ იმუნიტეტში და საშუალებას იძლევა სწრაფი რეაგირება მოახდინოს მრავალრიცხოვანი უცხოური აგენტების წინააღმდეგ და ადაპტური იმუნური სისტემა გააძლიეროს, რაც ასევე გრძელვადიან მეხსიერებას იწვევს იმავე ანტიგენის მიერ შემდგომი გამოწვევების წინააღმდეგ. ისინი არაცილოვან MHC მოლეკულებით წარუდგენენ ანტიგენებს შეიცნობენ. მისი ფუნქციებია: ინფიცირებული მაკროფაგისა და სიმსივნური უჯრედების კვლა, ინფექციის

გავრცელების შეჩერება, პროანთებითი ციტოკინების სინთეზის უნარი, რითიც ახდენენ ციტოტოქსიურობას, ხელს უშლიან მიკრობული პათოგენების შემოჭრას და განაპირობებენ დამცავი უჯრედების შუამავლობით გამოწვეულ იმუნურ რეაქციებს. მონაწილეობენ ჭრილობის შეხორცებასა და რეპიტელიზაციაში. ეს უჯრედები პერორალური ტოლერანტობის განვითარებაშიც მონაწილეობენ. მათი ტოლეროგენური მოქმედება უმწიფარი დენდრიტული ურედების საპასუხოდ სუპრესიული ციტოკინების (IL-10 და TGF B)გამომუშავებით აიხსნება. ამ უჯრედების მარეგულირებელი ფუნქცია აუტოაგრესიისა და გადაჭარბებული იმუნური პასუხების აღკვეთაშიც მდგომარეობს.



სურ.9. γδ T- უჯრედების ფუნქციები

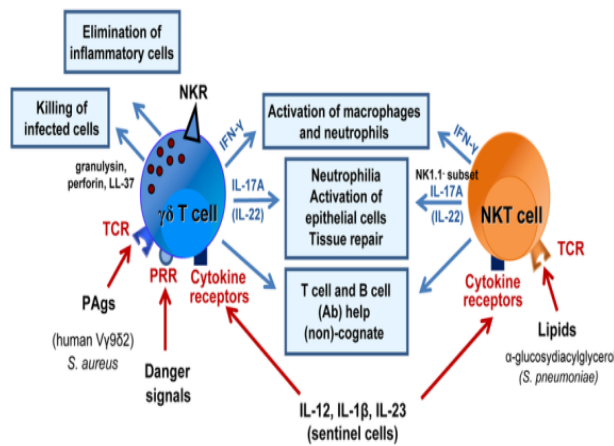
### 2.1.2. γδ T უჯრედების ქვეპოპულაციები და მათი როლი ტუბერკულოზში

კვლევების საფუძველზე მიჩნეულია, რომ ანტიგენ სპეციფიკური γδ T-უჯრედები, მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ მიკობაქტერიულ იმუნიტეტში. ეს უჯრედები რიგ ეფექტურ და მარეგულირებელ ფუნქციებს ასრულებენ. ადამიანის γδ T- უჯრედები γδ (გამა და დელტა) ორი გლიკოპროტეინული ქსელის ჯაჭვებისგან შედგება, სადაც δ ჯაჭვი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანტიგენის ამოცნობაში. ამ ჯაჭვების ექსპრესიის მიხედვით ეს უჯრედები ორ პოპულაციად იყოფიან: Vδ1 და Vδ2

ადამიანის γδ T-უჯრედებში Vδ1 ქვეპოპულაცია დომინირებს ინტრა-ეპითელურ ადგილებში, ლორწოვან ქსოვილებში (ნაწლავებში) და კანის მიდამოებში, სადაც წარმოადგენენ პირველად დაცვის ხაზს, მცირედი წარმოდგენილია პერიფერიულ სისხლში. ისინი უპირატესად აღიარებენ სტრესთან ასოცირებულ ზედაპირის ანტიგენებს და ადილობრივი ეპითელური იმუნური მეთვალყურეობის სტატუსს ითავსებენ, ასევე წარმოქმნიან ზრდის ფაქტორს და მათ მიერ წარმოებული ზრდის ფაქტორები ხელს უწყობენ ადგილობრივი ჭრილობის შეხორცებას,

რაც განაპირობებს რეგულირებას. აწარმოებენ IL -10 და მცირე კონცენტრაციით IL - 2, IL - 4, ინტერფერონ გამას.

γ T- უჯრედების მეორე ქვეკლასი Vδ2 γ T უჯრედები (ასევე ცნობილია, როგორც Vδ2Vγ9), მხოლოდ ადამიანებში არიან, რომლებიც γ T- უჯრედების 50–90 % წარმოადგენს და მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პათოგენის იდენტიფიცირებაში, რადგან ისინი მკვეთრად ფართოვდებიან მწვავე ინფექციების დროს, მათ შორის მაგ. ტუბერკულოზის დროს და გამოიწვობენ მცირე ზომის ფოსფოლიპიდურ ანტიგენს (Pag)[21][25] ფიქრობენ, რომ ამ პროცესში ჩართულია B7 ოჯახის წევრი ბუტიროფლინი 3A (კონკრეტულად BTN3A1). ცხადია, რომ Pag – ის BTN – თან დაკავშირება ხდება უჯრედის შიგნით, რაც იწვევს მოლეკულის კონფორმაციის ცვლილებას, რომელიც შემდეგ ამოიცნობა Vδ2 γ T უჯრედების მიერ (Sandstrom et al., 2014, Adams et al., 2015). ფოსფოანტიგენები დაკავშირებულია სხვადასხვა პათოგენთან და მათი ამოცნობა ხშირად ვერ ხდება MHC მოლეკულების მიერ. ასევე ახდენენ ბაქტერიული რეპლიკაციის კონტროლს შემდგომი ტუბერკულოზის წინააღმდეგ ორგანიზმის დაცვას, მათ შეუძლიათ მონაწილეობა მიიღონ ტუბერკულოზის იმუნურ რეაქციაში, რომელიც გამოიხატება სხვა იმუნური უჯრედების ჩართვითაც, როგორცაა დენდრიტული უჯრედები, NK უჯრედები და CD8+αβ T უჯრედები. ამ ყველაფრით იქმნება იმუნური უჯრედების მიერ ინტერაქციული ქსელი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ორგანიზმის დაცვაში.



სურ. 10. NK უჯრედებისა და γ T- უჯრედების მიერ შექმნილი ინტერაქციული ქსელი, რომლითაც ხდება M. tuberculosis კონტროლი

აღსანიშნავია, რომ ყველა Vδ2 γ T უჯრედები ამოცნობენ მცირე მიკრობულ ნაერთს 4–ჰიდროქსი 3– მეთილ 2– ეთილ პიროფოსფატს (NMB-PP), რომელიც წარმოადგენს პათოგენური

ბაქტერიის უმნიშვნელოვანეს მეტაბოლიტს, მაგ: მიკობაქტერიული ტუბერკულოზის და მალარიის პარაზიტების დროს. შეიძლება ითქვას, რომ Vδ2 ქვედანაყოფის გააქტიურება უფრო ხდება მიკრობული ლიპიდების ექსტრაქტებით, ვიდრე ამას აჩვენებს მეორე ქვეპოპულაცია γδ T-უჯრედების. ეს ქვეპოპულაცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ლიმფური და მიელოიდური სიმსივნური უჯრედების წინააღმდეგაც. Vδ2 γδ T უჯრედების აქტივაცია დამოკიდებულია IL-2 – ის რაოდენობაზე რომელსაც გამოიმუშავენ CD4 – T უჯრედები, რომელთა რაოდენობაც მცირდება აივ –ინფექციის დროს. ამგვარად Vδ2γδ T უჯრედების ფუნქციის დაქვეითება ზრდის მიმდებლობას არამართო აივ–ინფექციის, არამედ ასევე M. tuberculosis –ის მიმართაც[21]ამდენად Vδ2γδ T–უჯრედები ახდენენ ინფექციის აგენტის ამოცნობას და ასევე ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების წარმოქმნითაც ხასიათდებიან და გააჩნიათ T ციტოტოქსიური ლიმფოციტების და NK უჯრედების მსგავსი ეფექტორის ფუნქცია, ისინი ანტიმიკრობულ, ანტისტეროიდულ აქტივობას განაპირობენ პროინფლამატორული ციტოკინების, ქემოკინებისა და ციტოტოქსიური მოლეკულების წარმოქმნით. Vy2Vδ2 T უჯრედების დამცველობითი უნარი ეხმარება მასპინძელ უჯრედს, რომ გააძლიეროს იმუნური სისტემა, ამავდროულად Vδ1T უჯრედები, ორგანიზმის იმუნური სისტემის ჰომეოსტაზის რეგულირებას განაპირობებენ.

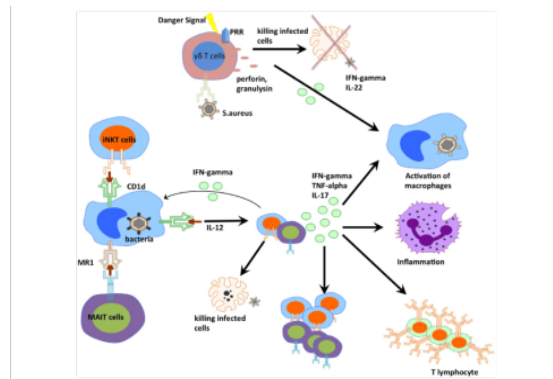
### **2.1.3. Vδ1 და Vδ2 ქვეპოპულაციების ციტოკინებით ტუბერკულოზური ინფექციის კონტროლი**

ფუნქციური განსხვავებები აისახება Vδ1 და Vδ2 T უჯრედებში.Vδ2 უჯრედების რეაქციაში ვლინდება მცირე ფოსფოლიპიდური ანტიგენების ამოცნობა, რაც მიკობაქტერიის მიმართ მოქმედებაში აისახება, მათი წვლილი MTB – ის წინააღმდეგ იმუნური დაცვის კუთხით მიმართულია ამ უჯრედების ციტოტოქსიურ ეფექტურ ფუნქციებზე, რომლის მიზანია შეაჩეროს მიკობაქტერიული ზრდა და მეხსიერების იმუნიტეტის სტიმულირებას შეუწყოს ხელი, რაც უშუალოდ განაპირობებს ორგანიზმის დამცავ მასპინძელ პასუხს MTB ინფექციის წინააღმდეგ. ნაკლებად ცნობილია Vδ1 უჯრედების ანტიგენსპეციფიკაზე მოქმედების როლი,თუმცა შესაძლოა ნაწლავის ეპითელიუმში რეაგირება მოახდინონ MHC I–კლასთან დაკავშირებული მოლეკულების გადამუშავებაში.

მოლეკულური იმუნოლოგიის თანამედროვე ტექნოლოგიებით გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ γδ T- უჯრედების ქვეპოპულაციები, ციტოკინების სერიას წარმოადგენენ და ეფექტორულ როლს ასრულებენ პათოგენის ლიკვიდაციის და იმუნური რეგულაციის მექანიზმებში,რის გამოც



შეიძლება ისინი იყვნენ კარგი სამიზნე იმუნური რეაქციების მოდულაციისთვის და იმუნოთერაპიისთვის მიკობაქტერიული ინფექციის დროს



სურ.11.γდ T- უჯრედების მიერ სხვადასხვა ციტოკინების სეკრეცია

### ინტერფერონი - IFN-γ

T-უჯრედების ფუნქციების განსაზღვრის და იმუნოლოგიური მნიშვნელობის შეფასების შესაძლებლობები სხვადასხვა უჯრედში და ინფექციების საპასუხოდ სხვადასხვა სახის ციტოკინების სეკრეციაში აისახება. ციტოკინები და ქემოკინები იმუნურ პასუხში მონაწილე სასიგნალო მოლეკულებია, რომლებიც უჯრედების ზრდას, დიფერენცირებას და გააქტიურებას განაპირობებენ, ისინი აქტიურად მონაწილეობენ იმუნური პასუხის რეგულაციაში, მისი სახის განსაზღვრაში, იმუნური უჯრედების მიგრაციასა და იმუნურ უჯრედებში მათ განთავსებაში[12]

T-უჯრედების პოპულაციაში შეიძლება გამოიყოს მეხსიერების ქვეპოპულაციები, რომლებიც განისაზღვრება ორი მარკერის, CD27 და CD45RA ექსპრესიით. გარდა ამისა γდ T უჯრედები CD27 და CD45RA მარკერის ექსპრესიის მიხედვით იყოფიან 4 სუბპოპულაციად: გულუბრყვილო(CD27+CD45+), ცენტრალური მეხსიერების (CD27+CD45-), ეფექტორული მეხსიერების(CD27-CD45-) და ტერმინალურად დიფერენცირებულ T უჯრედებად(CD27-CD45+). მოზრდილებში, დაახლოებით 90% Vγ9Vδ2 T უჯრედებს აქვთ მეხსიერების ფენოტიპი[28] ეფექტორული მეხსიერების Vγ9Vδ2 T უჯრედები წარმოადგენენ სწრაფად ხელმისაწვდომ დეპოს სენსიბილიზირებული Vγ9Vδ2 T უჯრედების, რომლებსაც შეუძლიათ მიგრირება პერიფერიულ ქსოვილებში, სადაც ისინი საბოლოოდ დიფერენცირდებიან CD27-CD45RA+უჯრედებად, CD27- სგააჩნია ყველაზე მეტი ინფორმაცია ტუბერკულოზის

მკურნალობის და საერთო მდგომარეობის შესახებ. მონაცემთა დაყრდნობით შეიძლება ითქვას, რომ ისინი ეფექტორული T უჯრედების გამოძახებას ახდენენ და ხელს უწყობენ იმუნური უჯრედების მიერ წარმოიქმნას სხვადასხვა ციტოკინები და ახდენენ შემოჭრილი მიკრობული პათოგენის ელიმინაციას. თუმცა დაავადების ზეგავლენა ამ ქვეპოპულაციაზე უჯრედული პოპულაციის შიგნით ცნობილი არ არის. მიკობაქტერიული ინფექცია არეგულირებს ორივე მეხსიერების / ეფექტორის ფენოტიპს და ფოსფონტიგენის სპეციფიკური V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T უჯრედების ადაპტაციურ იმუნურ ფუნქციას. T- უჯრედების აქტივაციისთვის ქემოკინის რეცეპტორების გამოხატვის დინამიკა ითვლება მნიშვნელოვან ფაქტორად შემდგომი იმუნური პასუხების გასაძლიერებლად. ქემოკინის რეცეპტორები, CXCR3 და CCR5 ასოცირდება T- უჯრედების ეფექტურობასთან Th1 უჯრედების მსგავსი იმუნური რეაქციით. [29], სადაც CCR5- ს შეუძლია მიკობაქტერიული ინფექციის დროს ლიმფური კვანძების და დენდრიტული უჯრედების მიგრაციაში მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს. Mycobacterium ინფექციის დროს მნიშვნელოვნად იზრდება CCR5 გამოხატულება მაკროფაგებში და ეს ხელს უწყობს მის დაქვემდებარებაში არსებული სიგნალების გააქტიურებას. ამ მოვლენებმა კი შესაძლოა გამოიწვიონ იმუნოსუპრესიული ციტოკინის მაგ: IL-10 წარმოების რეგულირება. ტუბერკულოზის ინფექციის დროს წარმოებული ციტოკინები, რომლებიც განაპირობებენ ციტოტოქსიურობით მიკობაქტერიის ზრდის შეჩერებას არიან ძირითადად: IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-17 და სხვა.

ციტოკინი ინტერფერონ გამა (IFN- $\gamma$ ) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პათოგენების მიმართ დამცავ იმუნიტეტში, მიკობაქტერიული ტუბერკულოზით ინფექციისას. ის ტუბერკულოზის ახალი ვაქცინის კლინიკურ კვლევებში (IFN- $\gamma$ ) გამოიყენება ვაქცინის იმუნოგენურობის ინდიკატორად, თუმცა მიუხედავად იმისა, რომ IFN- $\gamma$  აუცილებელია ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო წამლებისთვის, ეს ციტოკინი არ არის საკმარისი იმისათვის, რომ უზრუნველყოს დაცვა, რადგან IFN- $\gamma$  ასევე უკავშირდება იმუნოპათოლოგიურ შედეგებს. ჯანსაღ კონტროლებთან შედარებით მისი დონე აქტიური ტუბერკულოზის დროს პეროფერიულ სისხლში საკმაოდ გაზრდილია, ასევე მკურნალობის დროს და მის შემდეგაც, მის საბაზისო დონესთან შედარებით. მის სეკრეციას ლიმფოციტების გააქტიურება განაპირობებს, ხოლო მკურნალობის ფონზე ანტიტუბერკულოზური ქიმიოთერაპიული საშუალებები. აქედან გამომდინარე ეს შეიძლება იყოს სასარგებლო მარკერი ანტი-ტუბერკულოზური მედიკამენტებით მკურნალობისა და მისი ეფექტური რეაგირებისთვის.

IFN- $\gamma$  –ს მრავლობითი მოქმედება მოიცავს ფაგოციტების მიერ გაზრდილ ბაქტერიოციდულ აქტივობას, ანტიგენის პრეზენტაციის სტიმულაციას, B-სიზოტოპიურ გადართვას. ასევე ის განაპირობებს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მოზიდვას ანთების ადგილას. საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ ტუბერკულოზის დამცავი და ხანგრძლივი იმუნიტეტის ერთ-ერთი საუკეთესო იმუნოლოგიური პროგნოზიორია პერიფერიული სისხლის MTB-ის სპეციფიკური IFN- $\gamma$ - სეკრეციული უჯრედების (ISCs) მაღალი სიხშირე. IFN- $\gamma$ -ს გამოთავისუფლების ეფექტურობის რაოდენობრივი მაჩვენებელი, როგორც ჩანს, ხელს უწყობს ინფიცირებული მაკროფაგების დამცავ ბიოაქტიურობას.

## **ინტერლეიკინ 2 - IL-2.**

T-უჯრედის რეცეპტორში ანტიგენის შეყვანა იწვევს IL-2 სეკრეციას, ასევე ის იწარმოება ბუნებრივი ქილერებისა და დენდრიტული უჯრედების მიერ და მნიშვნელოვანია ადაპტაციური აქტივობისათვის, განაპირობებს T-უჯრედებისა და მეხსიერების უჯრედების დიფერენცირებას.

მიუხედავად იმისა, რომ IFN- $\gamma$  და CD4+T-უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ბაქტერიული ზრდისა და იმუნოპათოლოგიის კონტროლში MTB ინფექციის დროს, Th1 უჯრედები (ძირითადად CD4 + უჯრედები, რომლებიც წარმოადგენენ IFN- $\gamma$ ) მხოლოდ საკმარისი არ არის ინფექციის კონტროლში. ამ მხრივ კიდევ მნიშვნელოვანია **IL-17**, რომელიც ასრულებს იმუნორეგულატორულ როლს, რომელმაც შესაძლოა გამოიწვიოს მაკროფაგების, ლიმფოციტების და ნეიტროფილების გააქტიურება ინფექციის ადგილას და ამით ხელი შეუწყოს ფილტვის ქსოვილში დაზიანებული უბნის დელიმიტაციას და MTB ზრდის დათრგუნვას.

IL-17 წარმოებას სამი ძირითადი სუბსიდიები განახორციელებენ: T – ჰელპერები, თანდაყოლილი ლიმფური უჯრედები და  $\gamma\delta$  T- უჯრედები. IL-17 ხელს უწყობს ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების გამომუშავებას სამიზნე უჯრედებისგან, როგორცაა ეპითელიური უჯრედები, ფიბრობლასტები, მაკროფაგები, დენდრიტული უჯრედები და ენდოთელიური უჯრედები. ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თავდაპირველი იმუნური რეაქციის დროს და ჩართულია შემდგომ იმუნურ რეაქციებშიც, ითვლება, რომ ბრონქოალვეოლარული ტრაქტის დაცვის წამყვანი მექანიზმი და მისი ბარიერის შენარჩუნება დაკავშირებულია ამ ციტოკინთან. პათოლოგიური დაზიანების შესამცირებლად ახდენს იმუნური მარეგულირებელი ფაქტორების სერიის ჩართვას, მათ შორის მარეგულირებელი T (Treg) უჯრედების გააქტივებას და ანთების

საწინააღმდეგო ციტოკინის IL-10 წარმოებას. IL-17 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პირველადი იმუნური რეაქციის დროს და ჩართულია MTB ინფექციის იმუნურ პათოლოგიაში. ალვეოლური უჯრედების აპოპტოზი იზრდება IL-17 სტიმულირებისა და BCG სტიმულირების შემდეგ, ანუ IL-17 იწვევს ალვეოლარული ეპითელიური უჯრედების აპოპტოზს MTB ინფექციის დროს[14][19]

იმუნური დაცვა და მიკობაქტერიების შეკავება დამოკიდებულია თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური მექანიზმების ფართო სპექტრზე. T-დამხმარე ტიპის უჯრედები აუცილებელია ფაგოციტების გააქტიურებისათვის, რათა ხელი შეუწყონ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიების განადგურებას და იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მოზიდვას ინფექციის ადგილზე, მარეგულირებელი და ანთების საწინააღმდეგო მექანიზმების რეაგირებას, რათა მოახდინონ ორგანიზმის დაცვა და ინფექციის შეკავების ჩამოყალიბება.

## თავი II. კვლევის ობიექტი და მეთოდები

### პაციენტების დახასიათება

კვლევისთვის ჩვენ შევარჩიეთ არანამკურნალები, ახლად დიაგნოსტირებული პაციენტები, რომელთაც ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზი აღენიშნებოდათ. საკვლევ მასალას კი წარმოადგენდა, როგორც ჯანმრთელი ისე დაავადებული პირების პერიფერიული სისხლი.

აქტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთა სისხლის აღება ხდებოდა ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნულ ცენტრში, უსაფრთხოების ყველა სტანდარტის დაცვით. გამოვიკვლიეთ 20 ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტის პერიფერიული სისხლი, რომელთა საშუალო ასაკს წარმოადგენდა 42 წელი. საკონტროლო ჯგუფში შერჩეულ იქნა შესაბამისი სქესისა და ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირები, მასალა მოწოდებულ იქნა ჯონის კლინიკიდან.

Vδ1 და Vδ2 ქვეპოპულაციების შესაფასებლად პერიფერიული სისხლიდან მონონუკლეალური უჯრედების (პსმუ) გამოყოფა, უჯრედების შეღებვა ანტისხეულებით და ზედაპირული მარკერების განსაზღვრა ხდებოდა ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის ლაბორატორიის ბაზაზე, ხოლო ფიქსაციის შემდეგ ნიმუშის ანალიზი გამდინარე ციტომეტრის საშუალებით ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო

უნივერსიტეტის იმუნოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის კათედრასთან არსებულ ლაბორატორიაში.

### **პერიფერიული სისხლიდან მონონუკლეალური უჯრედების (პსმუ)გამოყოფა**

7-მლ ჰეპარინიზებულ სისხლს ვანზავებდი Hanks' balanced salt solution(HBSS 1X)-ის ხსნარით თანაფარდობით 1:1თან. განზავებულ ნარევს მთლიანად ვაშრევებდი 3მლ ფიკოლის გრადიენტზე (Histopaque-1077), შემდეგ ვაცენტრიფუგირებდი 40 წთ. 1500 ბრ/წთ-ზე.გამოყოფილ ლიმფოციტების რგოლს ფრთხილად ვიღებდი პიპეტის,წრიული მოძრაობით. იზოლირებულ უჯრედებს 2-ჯერ ვრეცხავდი 3-3 მლ RPMI-ში(Sigma) 15-15 წთ 1500 ბრ/წთ-ზე. უჯრედების დასუსპენზირებას კი ვახდენდი 1მლ RPMI-ის (Sigma) არეში ხბოს შრატის (FBS) 10%-ის დამატებით.

### **უჯრედების ფენოტიპირება**

100 მკლ უჯრედები გადამქონდა 5მლ -იან პროპილენის FACS სინჯარებში და ვამატებდი 2-2 მკლ შესაბამის მონოკლონურ ანტისხეულებს, რომლებიც დაწყვილებული იყო ფლუოროქრომების გათვალისწინებით,სულ მქონდა 10 სინჯარა, თითოეული სინჯარა შემდეგი ანტისხეულების დაწყვილებით:

- 1 სინჯარა Anti -TCR Vδ1(FITC) (Miltenyi Biotec), CD182(CXCR3) და CD3 PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)
- 2 სინჯარა Anti-TCR Vδ2(FITC) (Miltenyi Biotec), CD182(CXCR3) და CD3 PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)
- 3 სინჯარა Anti -TCR Vδ1(FITC) (Miltenyi Biotec),CD195(CCR5) და CD3 PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)
- 4 სინჯარა Anti-TCR Vδ2(FITC) (Miltenyi Biotec),CD195(CCR5) და CD3 PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)
- 5 სინჯარა Anti -TCR Vδ1(FITC) (Miltenyi Biotec),CD27 და CD 3PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)
- 6 სინჯარა Anti-TCR Vδ2(FITC) (Miltenyi Biotec), CD27 და CD3 PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)

7 სინჯარა Anti –TCR V $\delta$ 1(FITC) (Miltenyi Biotec), CD45RA და CD3 PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)

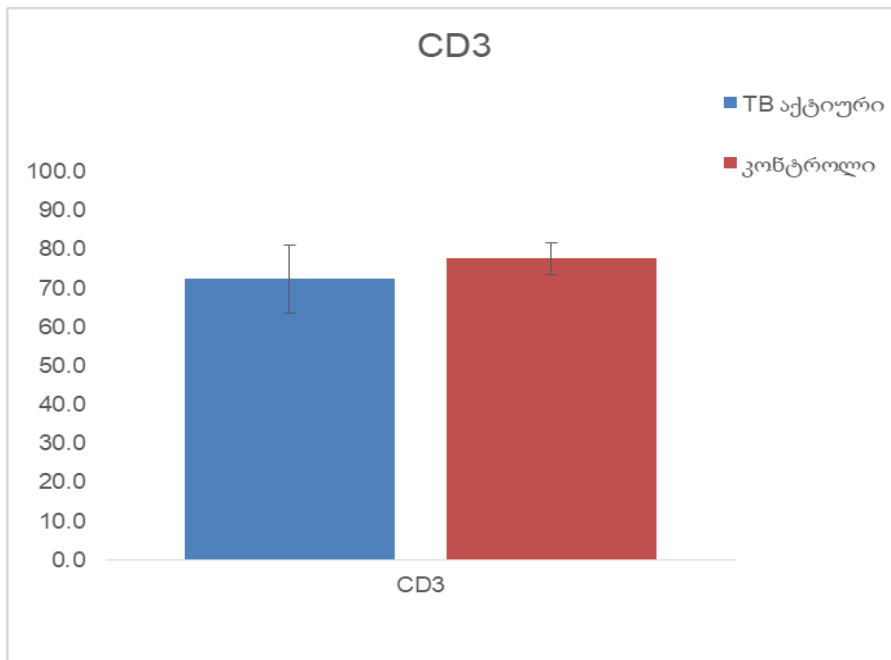
8 სინჯარა Anti-TCR V $\delta$ 2(FITC) (Miltenyi Biotec), CD45RA და CD 3PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)

9 სინჯარა Anti –TCR V $\delta$ 1(FITC) (Miltenyi Biotec),თაგვისIgG1 K Isotype Control PE-Cyanine5 (Thermo Fisher Scientific) და CD 3PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)

10 სინჯარა Anti-TCR V $\delta$ 2(FITC) (Miltenyi Biotec),თაგვისIgG1 K Isotype Control PE-Cyanine5 (Thermo Fisher Scientific) და CD 3PE-Cyanine(Thermo Fisher Scientific)

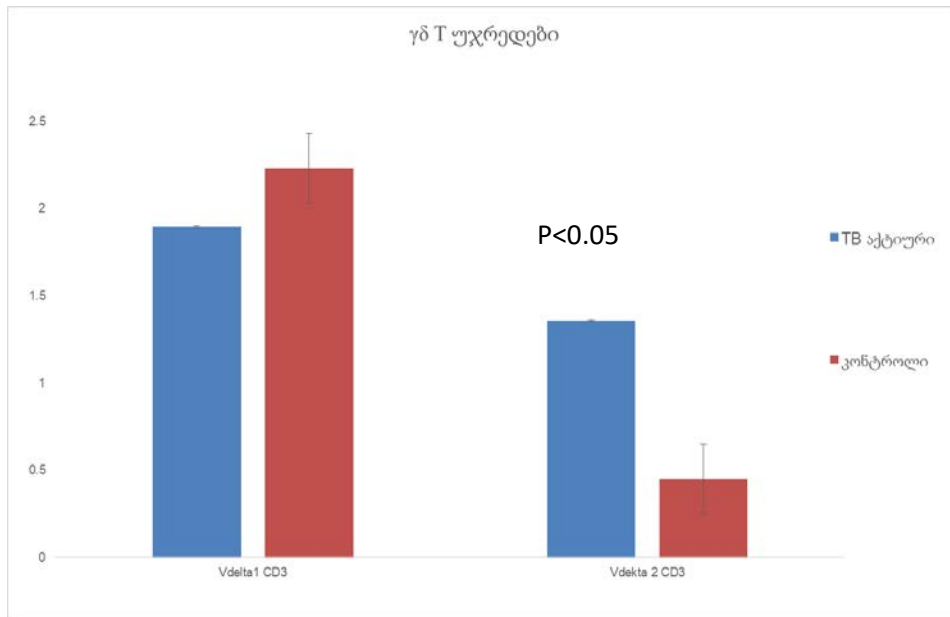
ანტისხეულების დამატების შემდეგ მაცივარში ვახდენთ ინკუბაციას 30 წთ.ვრეცხავთ ორჯერ 500მკლ PBS-ში(Sigma) 1500 ბრ/წთ–ზე 5–5 წთ, ბოლო გარეცხვის შემდეგ სუპერნატატს ვღვრით და ვამატებთ 200მკლ PBS და 200მკლ PFA(Sigma).ბოლოს ნიმუშებს ჩაუტარეთ ანალიზი გამდინარე ციტომეტრის საშუალებით (FACScan, BD),სადაც შედეგები გამოისახა პროცენტებში.

### თავი III. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა



*დიაგრამა 1. CD3+T უჯრედების რაოდენობრივი მაჩვენებელი ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზისა და ჯამრთელი კონტროლის პერიფერიულ სისხლში.*

აქტიური ტუბერკულოზის მქონე პაციენტთა პერიფერიული სისხლის T უჯრედების პოპულაციაში, როგორც დიაგრამიდან ჩანს, CD3 უჯრედების რაოდენობის მკვეთრი ცვლილებები არ შეინიშნება. ტუბერკულოზის პათოგენეზში ჩართულია და როგორც ცნობილია ლოკალურად მკვეთრად იმატებს T ეფექტორი ლიმფოციტების რაოდენობა. ჩვენი კვლევის მიზანს კი წარმოადგენს განსხვავებული ჯაჭვების CD3+TCR კომპლექსის მქონე უჯრედების ექსპანსია-განსახლების და მათი აქტივაციის თავისებურებების შეფასება, რაც თავისთავად არ ცვლის T ლიმფოციტების საერთო მაჩვენებელს პერიფერიულ სისხლში.



**დიაგრამა 2. Vδ1 და Vδ2 T უჯრედების რაოდენობრივი მაჩვენებელი ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზისა და ჯამრთელი კონტროლის პერიფერიულ სისხლში.**

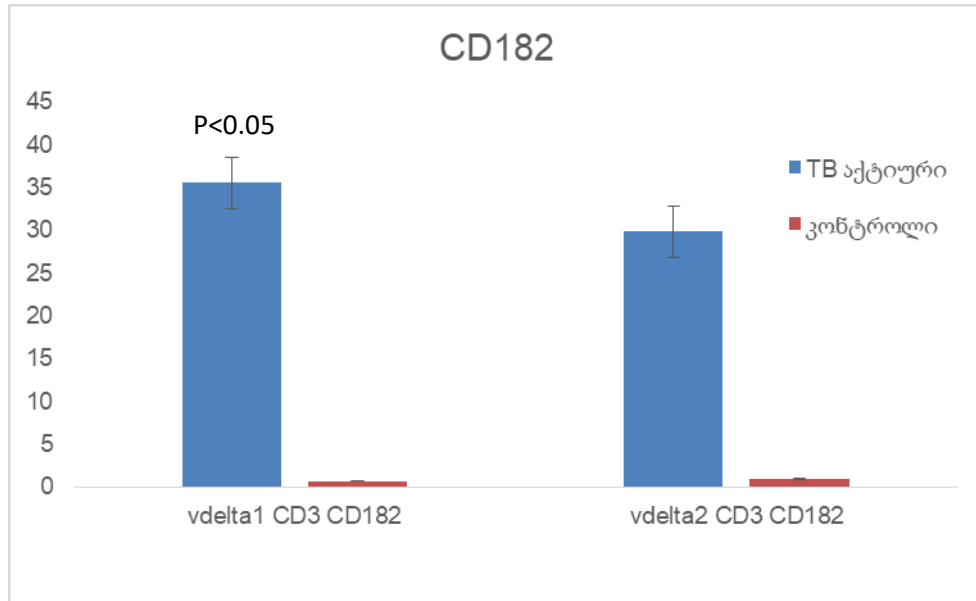
CD3 Vδ1 T პოპულაცია აქტიური ფილტვის ტუბერკულოზის მქონე პაციენტებში ნაკლებია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ხოლო CD3 Vδ2 T უჯრედების რაოდენობა მკვეთრადაა მომატებული ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზის შემთხვევაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

როგორც ლიტერატურულ მიმოხილვაში აღვნიშნეთ, ფილტვის ტუბერკულოზისას ფუნქციური განსხვავებები აისახება Vδ1 და Vδ2 T უჯრედებში. Vδ2 უჯრედები ამოცნობენ მცირე ფოსფოლიპიდურ ანტიგენებს, რაც მიკობაქტერიის მიმართ რეაგირებით გამოიხატება. მათი წვლილი, MTB-ის წინააღმდეგი მუნური დაცვის ხაზით მიმართულია ამ უჯრედების ციტოტოქსიურ-ეფექტორულ ფუნქციებზე, რომლის მიზანია შეაჩეროს მიკობაქტერიული ზრდა და მეხსიერების იმუნიტეტის სტიმულირებას შეუწყოს ხელი, რაც უშუალოდ განაპირობებს ორგანიზმის დამცავ პასუხს მასპინძელი უჯრედების მხრიდან MTB ინფექციის წინააღმდეგ. ნაკლებადაა ცნობილი Vδ1 უჯრედების ანტიგენსპეციფიური მოქმედების როლი, თუმცა შესაძლოა ნაწლავის ეპითელიუმში რეაგირება მოახდინონ MHC I-კლასთან დაკავშირებული მოლეკულების გადამუშავებაში.

მოლეკულური იმუნოლოგიის თანამედროვე ტექნოლოგიებით გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ γδ T- უჯრედების ქვეპოპულაციები, ციტოკინების სერიას წარმოადგენენ და ეფექტორულ როლს ასრულებენ პათოგენის ლიკვიდაციის და იმუნური რეგულაციის მექანიზმებში, რის გამოც



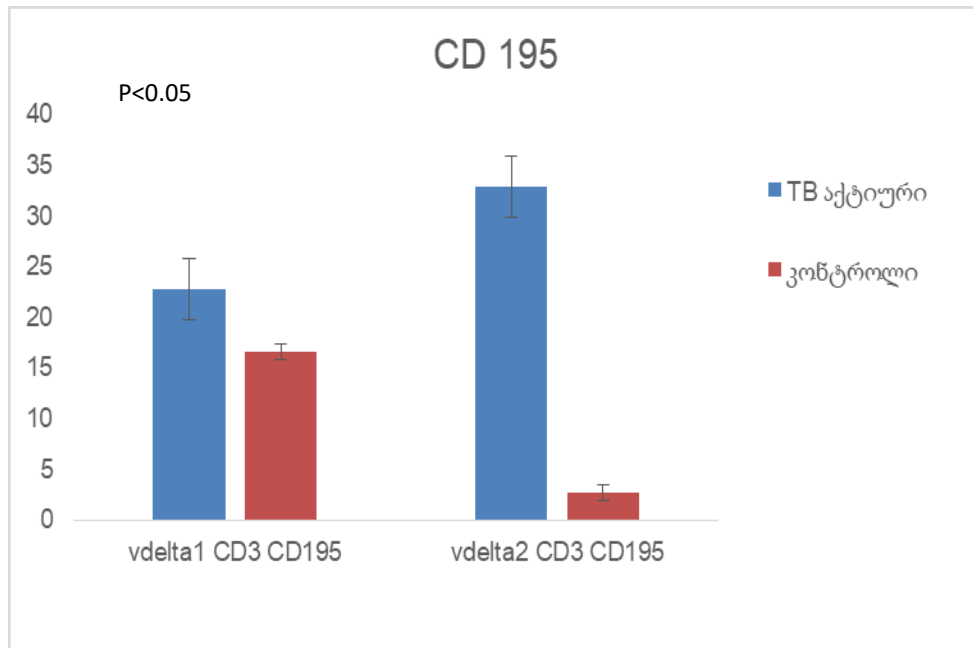
შეიძლება ისინი განიხილება კარგ სამიზნედ იმუნური რეაქციების მოდულაციისთვის და იმუნოთერაპიისთვის მიკობაქტერიული ინფექციის დროს.



**დიაგრამა 3. ქემოკინ CXCR 3-ის (CD 182) რეცეპტორის ექსპრესია Vδ1 და Vδ2 T ლიმფოციტებზე ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზისა და ჯამრთელი კონტროლის პერიფერიულ სისხლში.**

აქტიური TB მქონე პირებში როგორც Vδ1 ისე Vδ2 T უჯრედებში მკვეთრადაა მომატებული CD182 რეცეპტორის ექსპრესიის დონე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით

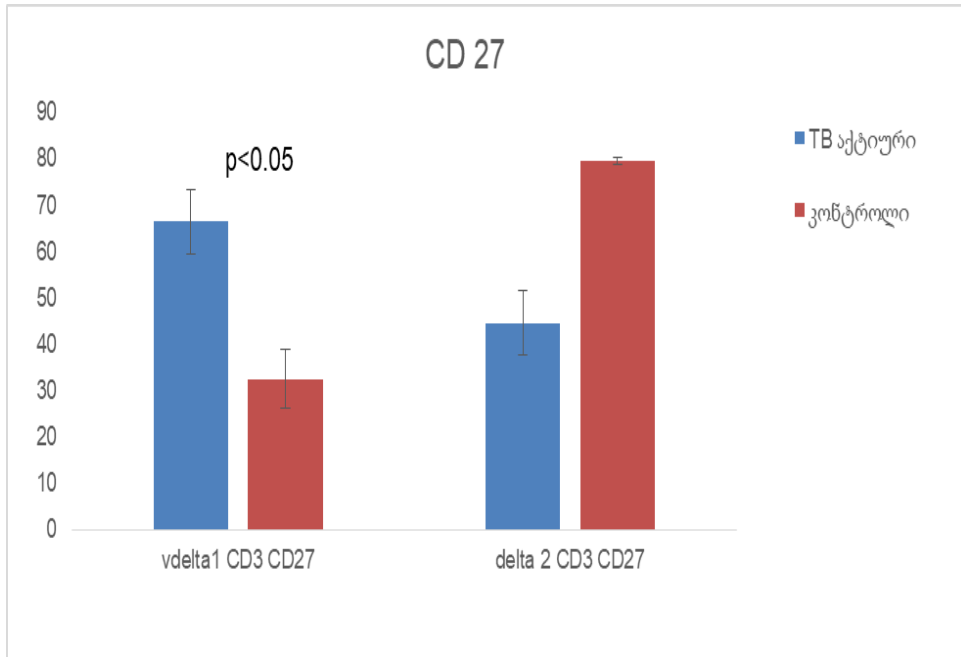
T-უჯრედების აქტივაციისთვის ქემოკინის რეცეპტორების გამოხატვის დინამიკა ითვლება მნიშვნელოვან ფაქტორად შემდგომი იმუნური პასუხების გასაძლიერებლად. ქემოკინის რეცეპტორები, CXCR3 და CCR5 ასოცირდება T- უჯრედების ეფექტურობასთან Th1 უჯრედების აქტივაციით, სადაც CCR5- ს შეუძლია მიკობაქტერიული ინფექციის დროს ლიმფური კვანძების და დენდრიტული უჯრედების მიგრაციაში მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს. ლიტერატურის მიხედვით, Mycobacterium ინფექციის დროს მნიშვნელოვნად იზრდება CCR5 ექსპრესია მაკროფაგებში და ეს ხელს უწყობს მის დაქვემდებარებაში არსებული სიგნალის გააქტიურებას. ამ მოვლენებმა კი შესაძლოა გამოიწვიონ იმუნოსუპრესიული ციტოკინის მაგ: IL-10 წარმოების რეგულირება.



**დიაგრამა 4. ქემოკინ CCR 5-ის (CD 195) რეცეპტორის ექსპრესია Vδ1 და Vδ2 T ლიმფოციტებზე. ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზისა და ჯამრთელი კონტროლის პერიფერიულ სისხლში.**

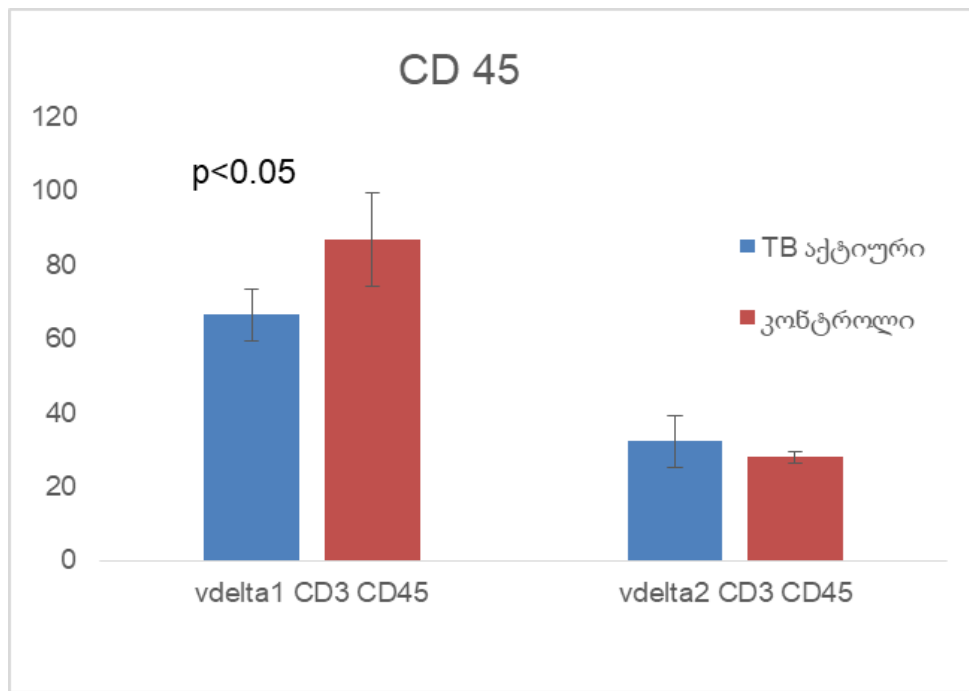
საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აქტიური TB მქონე პირებში CD 195 მარკერის ექსპრესიის დონე მომატებულია, როგორც Vδ1 ისე Vδ2 T უჯრედებში, აქედან აღსანიშნავია, რომ ექსპანსიის ხარისხი უფრო მეტია Vδ2 T ში, ვიდრე Vδ1 T უჯრედებში, რაც ნორმის დროს პირიქითაა CD 195 ექსპანსია მეტია Vδ1 T უჯრედებში.

T-უჯრედების ფუნქციების განსაზღვრის და იმუნოლოგიური მნიშვნელობის შეფასების შესაძლებლობები სხვადასხვა უჯრედში და ინფექციების საპასუხოდ სხვადასხვა სახის ციტოკინების სეკრეციაში აისახება. ციტოკინები და ქემოკინები იმუნურ პასუხში მონაწილე სასიგნალო მოლეკულებია, რომლებიც უჯრედების ზრდას, დიფერენცირებას და გააქტიურებას განაპირობებენ, ისინი აქტიურად მონაწილეობენ იმუნური პასუხის რეგულაციაში, მისი სახის განსაზღვრაში, იმუნური უჯრედების მიგრაციაში და იმუნურ უჯრედებში მათ განთავსებაში



**დიაგრამა 5. CD 27 რეცეპტორის ექსპრესია Vδ1 და Vδ2 T ლიმფოციტებზე ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზისა და ჯამრთელი კონტროლის პერიფერიულ სისხლში..**

აქტიური TB მქონე პაციენტებში CD 27 ექსპრესია მომატებულია Vδ1 T უჯრედებზე, ხოლო შემცირებულია Vδ2 T უჯრედებზე, ნორმაში CD 27 ექსპრესია გაცილებით მაღალია Vδ2 T უჯრედებზე, ხოლო აქტიური TB დროს პირიქით, CD 27 ექსპრესია მეტია Vδ1 T უჯრედებში.



**დიაგრამა 6. CD 45 რეცეპტორის ექსპრესია Vδ1 და Vδ2 T ლიმფოციტებზე ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზისა და ჯამრთელი კონტროლის პერიფერიულ სისხლში.**

CD 45 ექსპრესიის დონე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აქტიური TB მქონე პირებში Vδ1 T უჯრედებში შემცირებულია, ხოლო Vδ2 T უჯრედებში მკვეთრი ცვლილებები არ შეიმჩნევა.

T-უჯრედების პოპულაციაში შეიძლება გამოიყოს მეხსიერების ქვეპოპულაციები, რომლებიც განისაზღვრება ორი მარკერის, CD27 და CD45RA ექსპრესიით. გარდა ამისა γδ T უჯრედები CD27 და CD45RA მარკერის ექსპრესიის მიხედვით იყოფიან 4 სუბპოპულაციად: გულუბრყვილო(CD27+CD45+), ცენტრალური მეხსიერების (CD27+CD45-), ეფექტორული მეხსიერების(CD27-CD45-) და ტერმინალურად დიფერენცირებულ T უჯრედებად(CD27-CD45+). მოზრდილებში, დაახლოებით 90% Vγ9Vδ2 T უჯრედებს აქვთ მეხსიერების ფენოტიპი[28]. ეფექტორული მეხსიერების Vγ9Vδ2 T უჯრედები წარმოადგენენ სწრაფად ხელმისაწვდომ დეპოს სენსიბილიზირებული Vγ9Vδ2 T უჯრედების, რომლებსაც შეუძლიათ მიგრირება პერიფერიულ ქსოვილებში, სადაც ისინი საბოლოოდ დიფერენცირდებიან CD27-CD45RA+ უჯრედებად, CD27-სგააჩნია ყველაზე მეტი ინფორმაცია ტუბერკულოზის მკურნალობის და საერთო მდგომარეობის შესახებ. ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება ითქვას, რომ ისინი ეფექტორული T უჯრედების გამოძახებას ახდენენ და ხელს უწყობენ იმუნური უჯრედების მიერ წარმოიქმნას ისეთი ციტოკინები, რომლებიც ახდენენ შემოჭრილი მიკრობული პათოგენის ელიმინაციას. თუმცა დაავადების ზეგავლენა ამ

ქვეპოპულაციაზე უჯრედული პოპულაციის შიგნით ცნობილი არ არის. მიკობაქტერიული ინფექცია არეგულირებს ორივე მესხიერების / ეფექტორის ფენოტიპს და ფოსფოანტიგენის სპეციფიკური V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T უჯრედების ადაპტაციურ იმუნურ ფუნქციას.

## დასკვნები:

ფილტვის აქტიური ტუბერკულოზის მქონე პაციენტთა პერიფერიულ სისხლში:

- Vδ2 T უჯრედების რაოდენობის მკვეთრი მატების ფონზე დამახასიათებელია ქემოკინების რეცეპტორების ექსპრესიის დრამატული მომატება;
- Vδ2 T უჯრედებზე CXCR3 და CCR5 რეცეპტორების ექსპრესიის გაძლიერებული დინამიკა ამ უჯრედების მიგრაციის, მათი ექსპანსიისთვის მზაობის მარკერია;
- Vδ1 და Vδ2 T ლიმფოციტების მეხსიერების ფენოტიპისთვის დამახასიათებელია CD27 და CD45RA მარკერების ექსპრესიის კორელაციური თავისებურებანი.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. „ტუბერკულოზი“-სახელმძღვანელო პირველადი ჯანდაცვის მუშაკებისათვის-მომზადდა ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის მხარდაჭერით. 2005წ
2. „სამედიცინო მიკრობიოლოგია" გიორგი გოგიჩაძე . 2003წ.
3. „ბაქტერიული ინფექციები"ალექსანდრე ნანუაშვილი . 2009წ.
4. „ტუბერკულოზი – სახელმძღვანელო სამედიცინო ინსტიტუტის სტუდენტებთათვის" ნადია ეით-ქელი,დონალდ ა-ინარსონი. 2003წ.
5. Gammadelta T cells and Mycobacterium tuberculosis.Microbes Infect. 1999 Mar;1(3):187-95  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801229>
6. Identification of a New Tuberculosis Antigen Recognized by  $\gamma\delta$  T Cell Receptor. Clinical and vaccine Immunology. Published 2006–2017. <https://cvi.asm.org/content/20/4/530>
7. Ontogeny of  $\gamma\delta$  T Cells in Humans Stephen C. De Rosa, James P. Andrus, Stephen P. Perfetto, John J. Mantovani, Leonard A. Herzenberg, Leonore A. Herzenberg and Mario Roederer. J Immunol February 1, 2004, 172 (3) 1637-1645; DOI. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.3.1637>. <http://www.jimmunol.org/content/172/3/1637>
8. Granulysin-Dependent Killing of Intracellular and Extracellular *Mycobacterium tuberculosis* by  $V\gamma 9/V\delta 2$  T Lymphocytes Francesco Dieli Marita Troye-Blomberg Juraj Ivanyi Jean Jacques Fournié Alan M. Krensky Marc Bonneville Marie Alix Peyrat Nadia Caccamo Guido Sireci Alfredo Salerno. The Journal of Infectious Diseases, Volume 184, Issue 8, 15 October 2001, Pages 1082–1085. <https://doi.org/10.1086/323600>
9. Toll-Like Receptor Expression and Function in Subsets of Human  $\gamma\delta$  T Lymphocytes. K. Pietschman, S. Beetz, S. Welte, I. Martens, J. Gruen, H.-H. Oberg, D. Wesch, D. Kabelitz  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3083.2009.02290>

10.  $\gamma\delta$  T cells response to *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis patients using preponderant complementary determinant region 3 sequence. *Indian J Med Res.* 2011 Sep; 134(3): 356–361. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3193717/>
11. Partial and Ineffective Activation of V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T Cells by *Mycobacterium tuberculosis*-Infected Dendritic Cells. Serena Meraviglia, Nadia Caccamo, Alfredo Salerno, Guido Sireci and Francesco Dieli  
*J Immunol* August 1, 2010, 185 (3) 1770-1776; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000966>
12. Interferon-gamma treatment kinetics among patients with active pulmonary tuberculosis Olanisun Olufemi Adewole, Martin O. Ota,<sup>1</sup> Greg E. Erhabor, Patrick Owiafe,<sup>1</sup> Aliu Oladimeji, and Daniel Obaseki. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3948958/>
13. T Cells and Tuberculosis: Beyond Interferon- $\gamma$ . *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 197, Issue 7, 1 April 2008, Pages 941–943. <https://doi.org/10.1086/529049>
14. Decreased IL-17 during treatment of sputum smear-positive pulmonary tuberculosis due to increased regulatory T cells and IL-10. *Journal of Translational Medicine* 2016;14:179. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0909-6>
15. Like Receptor Expression and Function in Subsets of Human  $\gamma\delta$  T Lymphocytes. 18 August 2009; K. Pietschmann, S. Beetz, S. Welte, I. Martens, J. Gruen, H.-H. Oberg, D. Wesch, D. Kabelitz <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3083.2009.02290.x>
16. Deetz CO, Hebbeler AM, Propp NA, Cairo C, Tikhonov I, Pauza CD. Gamma interferon secretion by Human V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T cells after stimulation with antibody against the T cell receptor plus the Toll-like receptor 2 agonist Pam3Cys. *Infect Immunol* 2006;74(8):4505-4511.
17. Fahl SP, Coffey F, Wiest DL. Origins of the  $\gamma\delta$  T cell effector subsets: a riddle wrapped in an enigma. *J. Immunol.* 2014;193(9):4289-4294
18. Fowler DW, Copier J, Dalgleish AG, Bodman-Smith MD. Tripartite immune cell cooperation in the *Bacillus Calmette-Guérin*-induced activation of  $\gamma\delta$  T cells. *Immunol Cell Biol* 2013;91(7):461-468
19. Lockhart E, Green AM, Flynn JL. IL17 production is dominated by  $\gamma\delta$  T cells rather than CD4<sup>+</sup> T cells during mycobacterial tuberculosis infection. *J. Immunol.* 2006;176:4662-4669



20. Sandstrom A, Peigné CM, Léger A, Crooks JE, Konczak F, Gesnel MC, Breathnach R, Bonneville M, Scotet E, Adams EJ. The intracellular 30.2 domain of butyrophilin.3A1 binds phosphoantigen to mediate activation of human V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells. *Immunity* 2014;40(4):490-500.
21. D W Fowler and M D Bodman-Smith. Harnessing the power of V $\delta$ 2 cells in cancer immunotherapy. 2015 Apr; 180(1): 1–10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367088/>
22. Serena Meraviglia, <sup>1</sup>Sary El Daker, <sup>2</sup>Francesco Dieli, <sup>1</sup>Federico Martini, <sup>2</sup>and Angelo Martino.  $\gamma\delta$  T Cells Cross-Link Innate and Adaptive Immunity in *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *ClinExpImmunol*. 2015 Apr; 180(1): 1–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022180>
23. Zheng W. Chen. Immune regulation of  $\gamma\delta$  T cell responses in mycobacterial infections. *ClinImmunol*. 2005 Sep; 116(3): 202–207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2869281>
24. Yan-Ling Wu, Yan-Ping Ding, Yoshimasa Tanaka, Li-Wen Shen, Chuan-He Wei, Nagahiro Minato, Wen Zhang.  $\gamma\delta$  T Cells and Their Potential for Immunotherapy. *Int J Biol Sci* 2014; 10(2):119-135. doi:10.7150/ijbs.7823. <http://www.ijbs.com/v10p0119.htm>
25. Yan L1, Cui H, Xiao H, Zhang Q. Anergic pulmonary tuberculosis is associated with contraction of the V $\delta$ 2+ T cell population, apoptosis and enhanced inhibitory cytokine production. *PLoS One*. 2013 Aug 2;8(8). <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071245>
26. Chen ZW. Multifunctional immune responses of HMBPP specific V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T cells in *M. tuberculosis* and other infections. *Cell Mol Immunol* 2013 10(1):58-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664056/>
27. Phenotypic Changes on Mycobacterium Tuberculosis-Specific CD4 T Cells as Surrogate Markers for Tuberculosis Treatment Efficacy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172348/>
28. Effectors in Immunocompromised Hosts and T Cell + V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 Lack of CD27–CD45RA During Active Pulmonary Tuberculosis [www.jimmunol.org/content/jimmunol/168](http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/168)
29. Role of CXCR3<sup>+</sup>CCR5<sup>+</sup> Th1 cells in pulmonary tuberculosis patients: At pathogenic site. [www.bmbtrj.org/article.asp?issn=2588-9834](http://www.bmbtrj.org/article.asp?issn=2588-9834)





