

Исследование роли популяций фолликулярных Tfh и регуляторных Treg T-лимфоцитов в поддержании структуры В-фолликулов легких при туберкулезе у мышей с различной чувствительностью к инфекции

Коротеева Виктория Юрьевна

Студент (бакалавр)

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова, Москва, Россия

E-mail: vika-koroteeva.42@mail.ru

Туберкулез (ТБ), вызываемый *Mycobacterium tuberculosis*, является нерешенной проблемой человечества. Т-лимфоциты CD4⁺ и макрофаги - основные участники борьбы с микобактериями. В-клетки также участвуют в иммунном ответе при ТБ [1], мигрируют в легкое и образуют В-фолликулы (BCFs) вблизи гранулем. Недавно мы показали, что распад BCFs у чувствительных к ТБ мышей I/St сопровождается тяжелой легочной патологией, а их сохранение в хронической стадии ТБ устойчивых мышей C57BL/6 (B6) ассоциировано со сдерживанием инфекции [3]. При этом причины истощения В-клеток и распада BCFs у чувствительных животных неизвестны. Распаду структуры зародышевых центров в BCFs предшествует появление клеток FoxP3⁺Tfh - фолликулярных Т-хелперов, экспрессирующих транскрипционный фактор FoxP3, характерный для регуляторных Т-клеток T_{reg} [2]. При этом популяции клеток Tfh, T_{reg} и самих FoxP3⁺Tfh при ТБ в легких мышей не исследованы.

Мы показали, что через 8 и 12 недель после аэрозольного заражения вирулентным штаммом *M. tuberculosis* H37Rv относительное количество Т-клеток CD4⁺ значимо выше у мышей I/St по сравнению с B6 (Рис.1А). Число лимфоцитов Tfh меньше в легких мышей I/St, чем у B6 через 8 и 12 недель (Рис.1Б), при этом у мышей B6 соотношение популяций Tfh и В-лимфоцитов не меняется, а у мышей I/St оно снижается (Рис.1В), что может свидетельствовать о недостаточном количестве Tfh для поддержания структуры BCFs. Число T_{reg}FoxP3⁺ значимо ниже в легких мышей B6 через 4 недели после заражения и затем возрастает, тогда как у мышей линии I/St оно остается примерно на одном уровне (Рис. 1Г). Мы также обнаружили значимо более высокое число Т-клеток CD4⁺CXCR5⁺FoxP3⁺ легких мышей B6 (Рис.1Ж), однако, являются ли эти клетки регуляторными фолликулярными Т-клетками T_{FR} или Т-клетки Tfh приобретают регуляторный фенотип *in situ*, требует изучения. Кроме того, иммуногистохимический анализ показал, что по мере прогрессирования инфекции, клетки T_{reg}FoxP3⁺ обнаруживаются внутри BCFs, однако большая их часть расположена в валах Т-лимфоцитов вокруг бронхов и сосудов (Рис.2).

Таким образом, мы показали, что по мере прогрессирования ТБ в легких у мышей чувствительной линии I/St наблюдается снижение как числа Tfh, так и их соотношения к В-лимфоцитам, на фоне поддержания числа T_{reg}FoxP3⁺. Это позволяет предположить, что при ТБ недостаток Tfh у мышей I/St препятствует поддержанию структуры BCFs, а скопление T_{reg}FoxP3⁺ вокруг сосудов и альвеол мешает возобновлению пула В-лимфоцитов.

Источники и литература

- 1) Flynn J., Chan J, (2022). Immune cell interactions in tuberculosis. Cell 185,(25).
- 2) Jacobsen, J. T., Hu, W., Castro, T. B. R., Solem, S., Galante, A., Lin, Z., ... Victora, G. D. (2021). Expression of Foxp3 by T follicular helper cells in end-stage germinal centers. Science, 373(6552).

- 3) Linge, I., Kondratieva, E., & Apt, A. (2023). Prolonged B-Lymphocyte-Mediated Immune and Inflammatory Responses to Tuberculosis Infection in the Lungs of TB-Resistant Mice. International Journal of Molecular Sciences, 24(2).

Иллюстрации

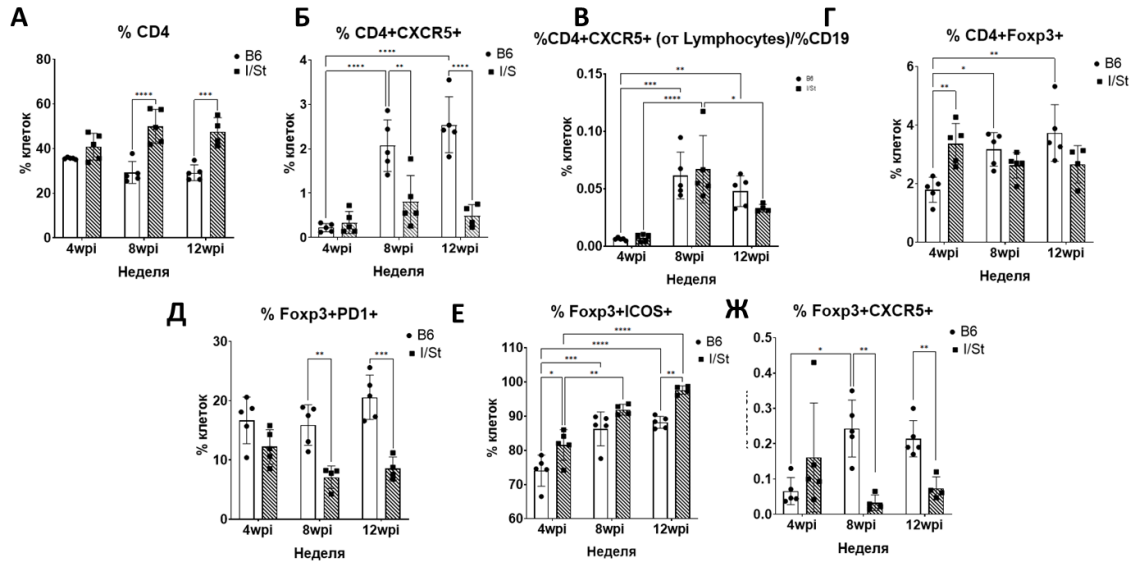


Рис. : 1 Цитометрический анализ популяций клеток легкого мышей B6 и I/St через 4, 8 и 12 недель после заражения туберкулезом. Проведен анализ следующих популяций лимфоцитов: (А) Т-лимфоциты CD4+ (αCD4); (Б) фолликулярные Т-клетки Tfh (αCD4; αCXCR5); (В) оценено соотношение клеток Tfh и В-лимфоцитов (αCD19); (Г) Treg (FoxP3-GFP); (Ж) Т-клетки CD4+CXCR5+FoxP3+. Кроме того, проведена оценка экспрессии рецепторов PD1 (Д) и ICOS (Е) на популяции клеток Treg. Anova, *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, ****P<0,0001.

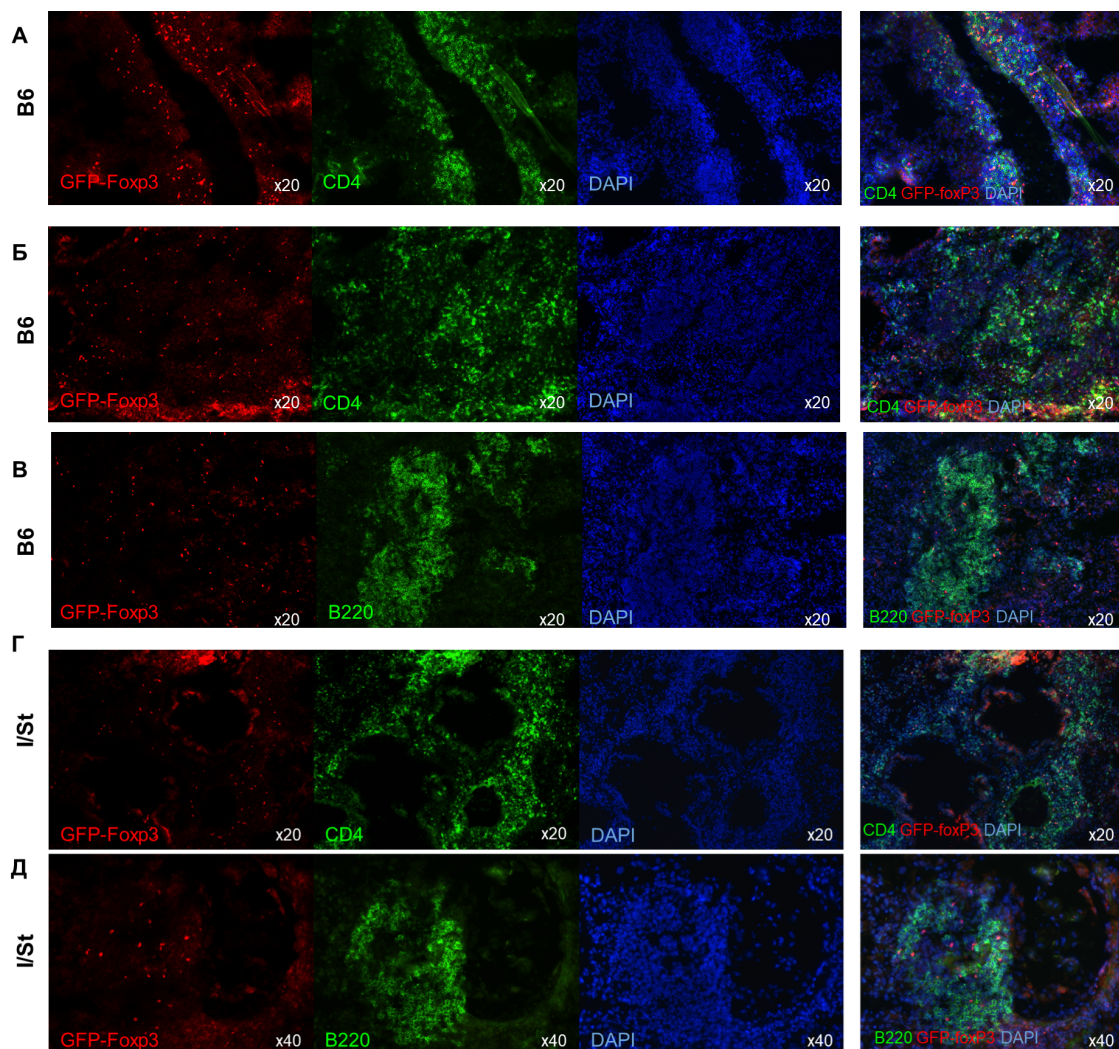


Рис. : 2 Иммуногистохимический анализ креопрепаратов легкого мышей В6 (А, Б, В) и I/St (Г, Д) через 8 недель после заражения *M. tuberculosis* H37Rv. (А, Б) У мышей линии В6 уже к 8 неделе Т-лимфоциты CD4+ (зеленые) можно наблюдать как у сосудов, так и в паренхиме, Тreg CD4+Foxp3+ (красные) равномерно распределены в ткани и вокруг бронхов. (В) На срезе четко видны сформированные окрашенные В-фолликулы (B220, зеленые) и регуляторные клетки Тreg CD4+Foxp3+, распределенные и в ткани, и в фолликуле. (Г) У мышей линии I/St также наблюдается высокое содержание Т-клеток CD4+ , преимущественно у сосудов, регуляторных клеток меньше. (Д) В-фолликулы у мышей линии I/St небольшие по размеру, в сравнении с линией В6, и расположены они также у сосудов и бронхов.