

Г.Ш. Сартаева, А.Г. Исаева, А.А. Рахышева

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова  
кафедра фтизиопульмонологии

### ОСОБАЯ РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМ ОТВЕТЕ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

*Инфицирование детей микобактериями туберкулеза сопровождается изменением уровня ФНО- $\alpha$ , свидетельствующими о патологическом воздействии возбудителя на организм.*

*В обзоре приведены данные иммунологических исследований у больных с рецидивами ТОД, у которых уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови снижается на фоне распространенных деструктивных изменений в легких, при неблагоприятном течении заболевания.*

*Примечательно, что при прогрессировании инфекции меняется и значимость некоторых цитокинов, в том числе и ФНО- $\alpha$ .*

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), цитокины, инфицированные микобактериями туберкулеза, больные с рецидивами туберкулезом органов дыхания

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) является цитокином с многообразным действием и участвует во многих иммунологических реакциях, обеспечивающих надежный гомеостаз [1]. Он играет важную роль в противoinфекционном иммунитете и рассматривается как ключевой медиатор гранулематозного воспаления, обеспечивающего контроль туберкулезной инфекции в организме человека. По данным регистров различных стран, риск развития туберкулеза повышается на фоне терапии антагонистами ФНО- $\alpha$  в десятки раз [2, 3]. Его нейтрализация *in vivo* способствует переходу латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез, что выражается повышением бациллярной нагрузки в тканях, значительными гистопатологическими изменениями и смертностью экспериментальных животных [4, 5]. Оказалось, что развитие гранулемы в печени мышей, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), происходит одновременно с локальным синтезом ФНО- $\alpha$ . Поэтому введение кроличьих антител к ФНО- $\alpha$  через 1-2 нед. после инфицирования предотвращает развитие гранулемы, что приводит к высвобождению и диссеминации МБТ. Полностью развившаяся гранулема (обычно спустя 3 нед после инфицирования) быстро регрессирует под действием антител к ФНО- $\alpha$  [6]. А повышение уровня ФНО- $\alpha$  у больных туберкулезом приводит к улучшению протективного действия, что связано с повышением антигенспецифического иммунного ответа [7, 8]. ФНО- $\alpha$  ингибирует рост МБТ в макрофагах (Мф) путем индуцирования апоптоза макрофагов, который может быть одним из механизмов защиты при персистенции возбудителя в макрофагах [9].

ФНО- $\alpha$ , действуя как аутокринный регулятор, является пусковым цитокином активации Мф при первоначальном ответе макроорганизма на инфекцию [10, 11]. Он стимулирует Мф к продукции и секреции интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и простагландин Е (ПГЕ2), то есть усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, пролиферацию полипотентных стволовых клеток, моноцитопоз [12, 13].

Отмечена также способность ФНО- $\alpha$  вызывать миграцию и созревание незрелых дендритных клеток [14]. Огромное значение в раннем иммунном ответе на МБТ играет активация ФНО- $\alpha$  в синергизме с ИЛ-12 продукции интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) естественными киллерами (NK). Одновременное присутствие в культуре макрофагов ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  приводит к стимуляции в клетках фермента синтазы окиси азота (NOS), которая окисляет аминокислоту L-аргинин и превращает его в L-цитруллин и окись азота (NO) в виде газа [15, 16]. Возможно, именно образование NO играет ауторегуляторную роль в переводе покоящихся Мф в активные и в расширении синтеза противовоспалительных цитокинов через активацию ядерного фактора транскрипции - NF карра В [17-19]. Значение ФНО- $\alpha$  в продукции реактивных производных азота продемонстрировано на мышах с «нокаутированным» геном рецептора для цитокина и при нейтрализации ФНО- $\alpha$  моноклональными антителами [20].

Провоспалительные цитокины осуществляют регуляцию ранней продукции ИФН- $\gamma$  при ответе макроорганизма на МБТ. Нейтрализация ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12 и ИЛ-18 приводит к значительному снижению секретируемого ИФН- $\gamma$  [21]. Запуск этого процесса осуществляется ФНО- $\alpha$ , но для адекватной активации дендритных клеток необходимо также участие ИЛ-1, ИЛ-6, а также ИЛ-4 [22, 23].

Как показали результаты, два цитокина – ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  обладают токсинсвязывающей активностью. Их инкубация с токсинами приводила к отмене гемолитического эффекта последних. Сходство лигандных

свойств позволяет объединить ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и С-реактивный белок (СРБ) в новую группу антитоксических факторов, дальнейшее изучение которой, возможно, позволит по-новому осветить физиологическую роль ее представителей [24].

Для оценки адекватности иммунного ответа изучена иммунореактивность у 34 детей в возрасте 7-15 лет, лечившихся в специализированном стационаре по поводу туберкулеза органов дыхания в активных фазах. Установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  [25].

Другие авторы считают, что у больных туберкулезом при развитии и прогрессировании инфекции отмечается постепенное, но выраженное угнетение Т-хелперов (Th)-1 звена иммунитета [26-28].

С целью совершенствования методов ранней диагностики туберкулеза у инфицированных детей и подростков проведены иммунологические исследования 126 - инфицированных МБТ лиц. При этом было выявлено, что уровень ФНО- $\alpha$  повышается у всех инфицированных детей и подростков, но наиболее высокий показатель у детей и подростков с выражением туберкулиновой пробы. Однако, у детей и подростков с гиперергической и нарастающей туберкулиновой пробой в 14,9% и 15,7% случаев соответственно наблюдались низкие значения (ниже нормы) этого цитокина в сыворотке крови. У этой категории инфицированных также наблюдалось смещение в сторону Th2 опосредованного иммунного ответа - сниженное содержание уровня ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и повышенное ИЛ-4 в сыворотке крови (анализы были взяты до проведения химиопрофилактики). Такое смещение иммунного ответа в сторону Th2 является прогностически неблагоприятным [29].

Оценка адекватности иммунного ответа больных детей и подростков с впервые выявленными и рецидивирующими туберкулезом органов дыхания (ТОД) показала, что уровень ФНО- $\alpha$  повышается у двух групп больных туберкулезом органов дыхания. Наблюдается высокая концентрация уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови перед началом лечения и при отрицательной динамике туберкулезного процесса. В процессе адекватной химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике (закрытие распада) отмечается медленное снижение этого цитокина. Однако, у больных с рецидивами ТОД замечено, что уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови снижается (в некоторых случаях был ниже нормы) на фоне распространенных деструктивных изменений в легких, при неблагоприятном течении заболевания [30].

Помимо изменения соотношения Th1 и Th2 цитокинов, при прогрессировании инфекции меняется и значимость некоторых цитокинов, в новых условиях на первый план выходят не проявлявшиеся ранее особенности их биологического действия.

Так, некоторые провоспалительные цитокины, оказывавшие при распознавании и презентации МБТ выраженное протективное действие, сами становятся патогенетическими факторами. Длительная секреция провоспалительных цитокинов приводит к появлению их в циркуляции и к проявлению системного действия, в частности, к активации нейроэндокринной системы [31-33].

По данным многих исследований установлено, что ФНО- $\alpha$  играет ключевую роль в активации макрофагов, формировании и функционировании гранул при хроническом иммунном воспалении, которое с одной стороны, обеспечивает защиту от инфекций (в первую очередь - протекающих с внутриклеточным персистенцированием возбудителя), но с другой - является основой патологического процесса при ряде тяжелых заболеваний, к которым относятся ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориаз, кожный псориаз, болезнь Крона, язвенный колит и некоторые другие [34].

По мнению В.П. Шичкина (1998), в развитии хронического воспаления центральную роль играют ИФН- $\gamma$ , а также ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1. ИФН- $\gamma$  активирует макрофаги, стимулируя усиление экспрессии ими молекул МНС класса II, продукцию цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, и бактерицидную активность. ИЛ-1, в свою очередь, усиливает активность Th1-клеток, стимулируя секрецию ими ИФН- $\gamma$ , а ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , действуя синергично, индуцируют ненормально высокую экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ELAM-1 и МНС класса I), способствующих аккумуляции большого количества клеток в разных участках тела. При этом активированные макрофаги вызывают многочисленные повреждения близлежащих тканей [35].

ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 принимают участие в развитии неспецифического синдрома болезни в виде анорексии, повышения сонливости, лихорадки [36]. При этом, в сыворотке крови больных, особенно при анорексии и лихорадке резко повышается уровень ингибиторов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ -растворимых рецепторов ФНО- $\alpha$  (sTNFR1 и sTNFR2) и рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1ra), блокирующих связывание цитокинов с их рецепторами и проявление их биологических эффектов [37, 38].

Некротический компонент очагов специфического воспаления, который является необходимым элементом протективного иммунитета при туберкулезе и обеспечивается ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, sTNF-R1, а также активностью CD8 [39], на стадии диссеминации инфекции приобретает черты иммунопатологической реакции, что, как правило, приводит к повреждению тканей, их расплавлению и образованию тканевых дефектов. Основным цитокином, ответственным за развитие тканевых поражений и некроза считается ФНО- $\alpha$  [40, 41]. Показано, что у больных с крупными полостями в легких (> 4 см) имеется дисбаланс

растворимых рецепторов sTNF-RI и II, а также IL-1ra, видимо, обусловленный полиморфизмом локуса ИЛ-1 [42].

Таким образом, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) является критическим фактором в защите организма от туберкулеза. Он обладает разнообразными биологическими функциями и участвует во многих патофизиологических процессах. Иммунологические исследования показали, что во всех случаях инфицирование детей микобактериями туберкулеза сопровождается изменением уровня ФНО- $\alpha$ , свидетельствующими о патологическом воздействии возбудителя на организм. В большинстве случаев отмечается повышение уровня ФНО- $\alpha$  у инфицированных детей и подростков, но наиболее высокий показатель у детей и подростков с виражом туберкулиновой пробы. Однако, у детей и подростков с гиперергической и нарастающей туберкулиновой пробой в 14,9% и 15,7% случаев соответственно наблюдались низкие значения (ниже нормы) этого цитокина в сыворотке крови.

Из исследований некоторых авторов замечено, что у больных с рецидивами ТОД уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови снижается (в некоторых случаях был ниже нормы) на фоне распространенных деструктивных изменений в легких, при неблагоприятном течении заболевания. С другой стороны, наблюдается высокая концентрация уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови перед началом лечения и при отрицательной динамике туберкулезного процесса. В процессе адекватной химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике (закрытие распада) отмечается медленное снижение этого цитокина.

При прогрессировании инфекции меняется значимость некоторых цитокинов, в том числе и ФНО- $\alpha$ . Так, некоторые провоспалительные цитокины, оказывавшие при распознавании и презентации МБТ выраженное протективное действие, сами становятся патогенетическими факторами. Основным цитокином, ответственным за развитие тканевых поражений и некроза считается ФНО- $\alpha$ .

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Е.Л. Насонов, Р.С. Козлов, С.Б. Якушин. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден - значит вооружен // Клинический микробиологический журнал. – 2006. – Т.8, №4. – С. 315-321.
- 2 Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным Российского регистра) // Тер. Архив.- 2009.- № 8.- С. 1-5.
- 3 Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // Arthritis Rheum. – 2006. - №54. – P. 2368- 2376.
- 4 Kamath A.T., Groat N.L., Bean A.G.D, et al. Protective effect of DNA immunization against mycobacterial infection is associated with the early emergence of interferon-gamma (IFN- $\gamma$ )- secreting lymphocytes // Clin. and Exp. Immunol. – 2000. -Vol. 120, №3.– P. 476-482.
- 5 Scanga C., Mohan V.P., Scott H. et al TNF- $\alpha$  is required to prevent reactivation and limit pathology in persistent murine tuberculosis // Tubercle and Lung Disease.- 2000 – Vol. 80, №6. – P. 287-291.
- 6 Mohan V.P., Scanga C.A., Yu K. et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology // Infect Immun. – 2001. - №69. – P. 1847-1855.
- 7 Mohan V.P. Scanga C.A., Yu K., et al. Effects of Tumor Necrosis Factor Alpha on Host Immune Response in Chronic Persistent Tuberculosis: Possible Role for Limiting Pathology // Infect. Immun.- 2001. - Vol 67 – P. 4531-4538.
- 8 Салина Т.Ю. Значение фактора некроза опухолей в диагностике и течении туберкулезного процесса: автореф. ... канд.мед.наук - М., 1994. - 24 с.
- 9 Post Frank, Bekker Linda-Gail, Kaplan Gilla. The role of TNF- $\alpha$  and IL- 12 in the immune response to M. tuberculosis infection // Tubercle and Lung Disease. – 2000. – Vol. 80, №2. – P. 92-98.
- 10 Keane J., Kornfeld H TNF inhibits Mycobacterium tuberculosis growth in macrophages by inducing macrophage apoptosis // Tubercle and Lung Disease. -2000. - Vol. 80, № 6. – P. 288-297.
- 11 Rogers H.W., Sheehan K.C, Brunt L.M. et al. Interleukin-1 participates in the development of anti-Listeria responses in normal and SCID mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. -1992. - Vol. 89, №3.- P. 1011-1015.
- 12 Appelberg R., Castro A.G., Pedrosa J. et al. Role of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha during T-cell-independent and -dependent phases of Mycobacterium avium infection // Infect.Immunity. - 1994. - Vol. 62, №9. - P. 3962-3971.
- 13 Zhang Y., Doerfler M., Lee T.C. et al. Mechanisms of stimulation of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha by Mycobacterium tuberculosis components// J. Clin. Invest. - 1993. - Vol. 91, №5. - P. 2076-2083.
- 14 Tascon R.E., Soares C.S., Ragno S. et al. Mycobacterium tuberculosis-activated dendritic cells induce protective immunity in mice // Immunol. - 2000. -Vol. 99, №3. - P. 473-480.
- 15 Kindler V., Sappino A.P., Grau G.E. et al. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection // Cell - 1989. - Vol. 56, №5. - P. 731-740.

- 16 Chan E.D., Chan J., Schluger N.W. What is the role of nitric oxide in murine and human host defense against tuberculosis? Current knowledge // *Cell. Mol. Biol.* - 2001. - Vol. 25, №5. - P. 606-612.
- 17 Giacomini E., Iona E., Ferroni L. et al. Infection of human macrophages and dendritic cells with *Mycobacterium tuberculosis* induces a differential cytokine gene expression that modulates T cell response // *J. Immunol.* - 2001. - Vol. 166, №12. -P. 7033-7041.
- 18 Ehlers S., Kutsch S., Benini J. et al. NOS2-derived nitric oxide regulates the size, quantity and quality of granuloma formation in *Mycobacterium avium*-infected mice without affecting bacterial loads // *Immunol.* - 1999. - Vol. 98, №3. -P. 313-323
- 19 Kuo H.P., Wang C.H., Huang K.S. et al. Nitric oxide modulates interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha synthesis by alveolar macrophages in pulmonary tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2000. -Vol. 161, №1.- P. 192-199.
- 20 Ehrt S, Schnappinger D, Bekiranov S. et al. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and *Mycobacterium tuberculosis*: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase // *J. Exp. Med.* -2001.-Vol. 194, №8.- P. 1123-1140.
- 21 Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J. et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *Immunity.* - 1995. - Vol. 2, №6. - P. 561-572.
- 22 Cheadle E.J., Selby P.J., Jackson A.M. *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette- Guerin-infected dendritic cells potently activate autologous T cells via a B7 and interleukin-12-dependent mechanism // *Immunol.* - 2003. - Vol. 108, №1. – P. 79-86.
- 23 Juffermans N.P., Florquin S., Camoglio L. et al. Interleukin-1 signaling is essential for host defense during murine pulmonary tuberculosis // *J. Infect. Dis.* -2000.- Vol. 182, №3. - P. 902-908.
- 24 Баласанянц Г.Б., Греймер М.С. Особенности химиотерапии у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких // *Химиотерапия туберкулеза.* – М.: 2000. - №3. - С. 24-25.
- 25 Альмитов Р.А. Прогнозирование деструктивного туберкулеза легких // *Туберкулез сегодня: материалы VII Российского съезда фтизиатров.*- М.: 2003. – С. 125-132.
- 26 Кноринг Б.Е., Симбирцев А.С., Сахарова И.Я. и др. Продукция цитокинов при различных формах туберкулеза легких // *Пробл. туб.* - 1998. - №3. - С. 67-71.
- 27 Кноринг Б.Е., Фрейдлин И.С., Симбирцев А.С. и др. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами кровяных различных формами туберкулеза легких // *Мед. иммунология.* - 2001.- Т.3, №1.- С. 61-68.
- 28 Корнилова З.Х., Кузнецова Л.М. Казеозная пневмония и факторы, способствующие ее развитию // 6 Нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. - М.:1996. – С. 132-139.
- 29 Сартаева Г.Ш., Рахышева А.А., Исаева А.Г. Методы ранней диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков // *Фтизиопульмонология.* - 2018. - №1(31). - С. 54-55.
- 30 Сартаева Г.Ш. Клинико-иммунологические особенности течения рецидивов туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на современном этапе: Дисс. ... канд. мед. наук - Алматы, 2010. – 86 с.
- 31 Ханферян Р.А., Дорошенкова А.Е., Ставицкая Н.В. Уровень IgE как показатель иммунного ответа при специфическом туберкулезном процессе // *Мат. Международ. конгресса по аллергии и астме.* – Париж: 2001.- С. 161-167.
- 32 Baker R.W., Walker B.R., Shaw R.J. et al. Increased cortisol: cortisone ratio in acute pulmonary tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2000. - Vol. 162, №5.- P. 1641-1647.
- 33 Evans C.A., Jellis J., Hughes S.P. et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-8 secretion and the acute-phase response in patients with bacterial and tuberculous osteomyelitis // *J. Infect. Dis.* - 1998. - Vol. 177, №6. - P. 1582-1587.
- 34 Кочетков Я.А. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли альфа: Дисс. ...канд. мед. наук – М., 2012. – 29 с.
- 35 Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/ антицитокиновой терапии // *Иммунология-2.* - 1998. - №1. - С. 9-12.
- 36 Hussain R., Shiratsuchi H., Phillips M. Opsonizing antibodies (IgG1) upregulate monocyte proinflammatory cytokines tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and IL-6 but not anti-inflammatory cytokine IL-10 in mycobacterial antigen-stimulated monocytes-implications for pathogenesis // *Clin. Exp. Immunol.* - 2001. - Vol. 123, №2. - P. 210-218.
- 37 Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза// *Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы: тр. науч. – практ. конф.*- М.: 2000. - С. 18-20.
- 38 Juffermans N.P., Verbon A., van Deventer S.J. et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 inhibitors as markers of disease activity of tuberculosis // *Am.J/ Respir. Crit. Care Med.*- 1998.- Vol. 157, №4.- P. 1328-1331.

- 39 Murray P.J., Young R.A. Increased antimycobacterial immunity in interleukin-10- deficient mice // Infect. Immun.- 1999.- Vol. 67, №6.- P. 3087-3095.
- 40 Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология.- 1998.- №3.- С. 9-17.
- 41 Florido M., Cooper A.M., Appelberg R. Immunological basis of the development of necrotic lesions following Mycobacterium avium infection // Immunol.- 2002.- Vol. 106, №4.- P. 590-601.
- 42 Chang J.C., Wysochi A., Tchou- Wong K.M. et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis and its components on macrophages and the release of matrix metalloproteinases // Thorax. - 1996. - Vol. 51, №3. - P. 306-311.

**Г.Ш. Сартаева, А.Г. Исаева, А.А. Рахышева**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті  
фтизиопульмонология кафедрасы*

### **ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ЖАУАП РЕТІНДЕГІ А-ІСІКТІК НЕКРОЗ ФАКТОРЫНЫҢ ЕРЕКШЕ РОЛІ (ӘДЕБИ ШОЛУ)**

**Түйін:** Туберкулез микобактериясы жұққан балалардың ағзасындағы қоздырғыштың патологиялық әсер етуінен α-ісіктік некроз факторының деңгейінің өзгеруімен жүретіндігін көрсетті.

Сондай-ақ иммунологиялық мәліметтерден алынған ТОД рецидивпен ауырған науқастардың қан сарысуындағы α-ісіктік некроз факторы өкпедегі жайылған деструкциялық өзгерістерінде, аурудың қолайсыз ағымында төмендеген.

Сонымен қатар, инфекцияның өршу кезінде және кейбір цитокиндердің маңыздылығымен, соның ішінде α-ісіктік некроз факторы өзгереді.

**Түйінді сөздер:** α-ісіктік некроз факторы(α-ИФ), цитокиндер, Туберкулез микобактериясы жұққандық, тыныс алу ағзалары ауруларының рецидивімен ауыратын науқастар.

**G.Sh. Sartayeva, A.G. Isayeva, A.A. Rakhysheva**

*Asfendiyarov Kazakh National medical university  
department of phthisiopulmonology*

### **THE SPECIAL ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN ANTI-TUBERCULOSIS RESPONSE (REVIEW)**

**Resume:** Infection of children with Mycobacterium tuberculosis is accompanied by a change in the level of TNF-α, indicating the pathological effect of the pathogen on the body.

The review presents the data of immunological studies in patients with relapses of TOD, in whom the level of TNF-α in the blood serum is reduced against the background of common destructive changes in the lungs, with an unfavorable course of the disease.

It is also noteworthy that with the progression of the infection, the significance of certain cytokines, including TNF-α, also changes.

**Keywords:** tumor necrosis factor alpha (TNF-a), cytokines infected with Mycobacterium tuberculosis, patients with recurrent respiratory tuberculosis.