

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА, ОБУСЛОВЛЕННОГО *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

А.В. Лапштаева¹, Е.А. Живечкова², И.В. Сычев¹, И.В. Евсегнеева³, В.В. Новиков^{4,5}

¹ ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, медицинский институт, г. Саранск, Россия

² ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

⁵ ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

Резюме. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире регистрируется свыше 10 млн новых случаев туберкулеза. В Российской Федерации, по данным Федеральной службы государственной статистики, в 2017 г. на 100 тыс. населения зарегистрировано 109,8 случаев активного туберкулеза, из которых 41,3% имели запущенную форму заболевания. Повсеместная распространенность заболевания независимо от климатических условий обусловлена не только высокой выживаемостью *Mycobacterium tuberculosis*, но и способностью возбудителя длительно персистировать в организме человека и реактивироваться через неограниченный период времени. Итог инфицирования в значительной степени определяется иммунореактивностью самого организма-хозяина и его готовностью к развитию протективного иммунного ответа. Кроме того, уже после развития болезни состояние иммунной системы определяет и течение туберкулеза: либо в виде ограниченной формы, либо с обширным поражением легких и даже других органов, что наблюдается при генерализованной инфекции. В последние десятилетия большое внимание исследователей было направлено на изучение механизмов клеточного адаптивного иммунитета в патогенезе туберкулезной инфекции. Безусловно, адаптивный иммунитет является мощной защитой, обеспечивающей целенаправленный специфический иммунный ответ, однако в настоящее время становится понятным, что он является лишь эффекторным звеном врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет — филогенетически более древняя, наследственно закрепленная система, основной задачей которой является обеспечение быстрой элиминации патогена и предотвращение развития инфекции на ранних стадиях, когда механизмы адаптивного иммунитета отсутствуют. Механизмы врожденного иммунитета представлены клетками, разнообразными рецепторами, молекулами и их комплексами, присутствующими на разных клетках и имеющими одинаковое предназначение. Активация врожденного иммунитета начинается с распознавания одинаковых групп молекул, присутствующих у различных па-

Адрес для переписки:

Лапштаева Анна Васильевна
430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68,
Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарева.
Тел.: 8 (927) 177-35-55.
E-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

Contacts:

Anna V. Lapshtaeva
430005, Russian Federation, Saransk, Bol'shevistskaya str., 68,
National Research Ogarev Mordovia State University.
Phone: +7 (927) 177-35-55.
E-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

Библиографическое описание:

Лапштаева А.В., Живечкова Е.А., Сычев И.В., Евсегнеева И.В.,
Новиков В.В. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии
инфекционного процесса, обусловленного *Mycobacterium
tuberculosis* // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 35–48.
doi: 10.15789/2220-7619-ROI-1169

Citation:

Lapshtaeva A.V., Zhivechkova E.A., Sychev I.V., Evsegneeva I.V., Novikov V.V.
Innate immune receptors in development of *Mycobacterium tuberculosis*
infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2020, vol. 10, no. 1, pp. 35–48. doi: 10.15789/2220-7619-ROI-1169

тогенов, — патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs), осуществляемого с помощью паттерн-распознающих рецепторов (pathogen recognition receptors — PRRs). В обзоре приводятся данные о роли рецепторов врожденного иммунитета в распознавании PAMPs, присущих *Mycobacterium tuberculosis*, в продукции иммунорегуляторных цитокинов и в активации сигнальных путей, играющих критическую роль в регуляции некроптоза, апоптоза и аутофагии инфицированных макрофагов. Рассматривается значение факторов врожденного мукозального иммунитета в реализации иммунного ответа на *M. tuberculosis*. Описано участие Toll-подобных и сквенджер-рецепторов, маннозного рецептора, DC-SIGN и других в развитии иммунитета против *M. tuberculosis*. Представлены данные о полиморфных вариантах генов врожденного иммунитета, формирующих предрасположенность к туберкулезу и оказывающих влияние на характер его течения.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулез, рецепторы врожденного иммунитета.

INNATE IMMUNE RECEPTORS IN DEVELOPMENT OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* INFECTION

Lapshataeva A.V.^a, Zhivechkova E.A.^b, Sychev I.V.^a, Evsegneeva I.V.^c, Novikov V.V.^{d,e}

^a National Research Ogarev Mordovia State University, Medical Institute, Saransk, Russian Federation

^b Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation

^c I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

^d N.I. Lobachevskii National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

^e I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. According to the World Health Organization, over 10 million new tuberculosis cases are reported annually worldwide. According to the 2017 Federal State Statistics Service Report, incidence rate for active TB infection in the Russian Federation was 109.8 cases per 100,000 population, of which 41.3% accounted for chronic disease form. Regardless of climatic conditions, high prevalence of TB infection, is not only due to high *Mycobacterium tuberculosis* viability, but also its ability for long persistence in human body and reactivation after an unlimited period of dormancy. The outcome of infection is largely determined by host immunoreactivity and its ability to develop protective immune response. In addition, status of immune system also underlies tuberculosis course after the onset: either as a localized form, or as a form with extensive damage to the lungs and even other organs observed in generalized infection. In recent decades, a great attention was paid to examining mechanisms of adaptive cell immunity played in pathogenesis of TB infection. No doubt, adaptive immunity is a powerful defense system providing a targeted specific immune response, but now it is becoming clear that it represents solely an effector arm of innate immunity. Innate immunity is a phylogenetically more ancient, inherited system largely aimed at ensuring rapid pathogen elimination and preventing development of infection at early stages when adaptive immunity ongoing antigen-specific maturation. Mechanisms of innate immunity mediated by cells, diverse receptors, molecules and their complexes, found on various cells. Activation of innate immunity begins with recognition of conserved molecular groups present in various pathogens called pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), which are sensed by pathogen recognition receptors (PRRs). Here, we review current data on the role of innate receptors in recognizing *M. tuberculosis*-derived PAMPs, production of immunoregulatory cytokines and activation of signaling pathways playing a crucial role in the regulation of necroptosis, apoptosis and autophagy of infected macrophages. Significance of innate mucosal factors in implementing immune response to *M. tuberculosis* is discussed. In particular, Toll-like receptors, scavenger-receptors, mannose receptor, DC-SIGN etc. were described to participate in development of *M. tuberculosis* immunity. The data on single nucleotide polymorphic variants for innate genes are shown, which predispose to developing tuberculosis and affecting its course.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, receptors of innate immunity.

Несмотря на то что заболеваемость туберкулезом легких за последние 10 лет снизилась почти вдвое, он по-прежнему остается ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний во всем мире и занимает одно из лидирующих мест в структуре социально значимых заболеваний Российской Федерации [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире регистрируется 10,4 млн новых случаев туберкулеза, а около 30% населения инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*.

Итог инфицирования в значительной степени обусловлен иммунореактивностью самого организма-хозяина и его способностью к развитию протективного иммунного ответа.

M. tuberculosis использует различные факторы для развития инфекции, включая адгезию, инвазию, репликацию в клетках и дальнейшее распространение в организме [58]. К факторам патогенности *M. tuberculosis* относится способность синтезировать липиды клеточной стенки [78]. Некоторые виды липидов — трегалоза ди-

миколат (ранее называемый корд-фактором), диацелированный сульфогликолипид и липогликаны на основе маннана [маннозиды фосфатидил-мио-инозитола (PIM), миколовые кислоты, гликолипиды липоманнан (LM) и липоарабиноманнан (LAM)], — вызывают иммунопатологический ответ, тогда как другие (фтиоцеролдимикоцерозат, сульфолипид-1 и ди- и полиацилтрегалоза) ослабляют иммунный ответ организма и участвуют в защите *M. tuberculosis* от иммунного ответа [5, 69, 86, 87, 115].

Настоящий обзор посвящен анализу роли мукозального иммунитета, бронхолегочного эпителия и рецепторов врожденного иммунитета в развитии туберкулезной инфекции, в том числе на уровне мукозального иммунитета.

Мукозальный иммунитет

Важную роль в реализации иммунного ответа на *M. tuberculosis* выполняет бронхолегочный эпителий. М-клетки, расположенные в эпителии дыхательных путей, распознают и переправляют *M. tuberculosis* в назально- или бронхиально ассоциированную с ними лимфатическую ткань (NALT/BALT) [71]. Известно, что бронхиальный эпителий за счет индукции выработки β -дефензинов ограничивает выживание бактерий, однако, с другой стороны, пребывание в неокисленной поздней эндосомной вакуоли бронхиальных эпителиальных клеток облегчает персистенцию *M. tuberculosis* [42, 82]. Мембранные белки-синдеканы, расположенные на эпителиальных клетках альвеол, опосредуя адгезию и внедрение микобактерий, облегчают колонизацию патогенных штаммов, но в то же время способствуют выработке хемокинов и провоспалительных цитокинов [118].

Альвеолярные макрофаги составляют более 95% клеток, обнаруживаемых в бронхоальвеолярном лаваже, они тесно связаны с альвеолярным эпителием и располагаются в поверхностно-активном веществе (ПАВ), которое является важным иммуномодулятором [37]. Большинство альвеолярных макрофагов происходит из моноцитов периферической крови, которые мигрировали в дыхательные пути, где дифференцировались [37, 99]. Поверхностно-активное вещество в основном состоит из фосфолипидов, необходимых для уменьшения поверхностного натяжения легких, и из сурфактантных белков: SP-A, SP-B, SP-C, SP-D [89, 109]. SP-A и SP-D преимущественно экспрессируются эпителиальными клетками альвеолярного типа II [3] и, наряду с маннозосвязывающим лектином, представляют собой коллагеноподобные кальций-зависимые лектины С-типа, опосредующие процессы фагоцитоза различных патогенов, включая *M. tuberculosis*.

SP-A повышает экспрессию Toll-like рецепторов (TLR) 2 [12, 21] и индуцирует активность маннозного рецептора [47] на альвеолярных макрофагах, тем самым улучшая их способность распознавать и поглощать *M. tuberculosis*. Однако, как ни парадоксально, повышенная выработка SP-A ослабляет сигналы TLR2 и TLR4 в этих клетках, вследствие чего увеличивается персистенция внутриклеточно локализованных *M. tuberculosis*. Кроме того, SP-A уменьшает фосфорилирование I κ B α — ключевого регулятора активности NF- κ B и ядерной транслокации p65, что приводит к уменьшению секреции TNF в ответ на TLR-лиганды. SP-A также снижает уровень фосфорилирования сигнальных белков — членов семейства MAPK [29, 46].

Поверхностно-активное вещество легких, кроме уникальных белков (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D), также содержит фосфолипиды и нейтральные липиды, необходимые для устойчивости стенок альвеол и защиты от патогенов. Местная модуляция SP-A при персистенции *M. tuberculosis* в легких опосредует «очистку» окисленных поверхностно-активных фосфолипидов (поглощение холестерина и окисленных липидов), способствуя хроническому течению туберкулеза [94].

Другой сурфактантный белок — SP-D — агглютинирует *M. tuberculosis*, связывая свои С-концевые лектиновые домены с терминальным олигосахаридом липогликана — липоарабиноманнаном — на поверхности *M. tuberculosis*, что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию внутриклеточной киназы p38, активации транскрипционного фактора (NF- κ B) и соответственно усилению продукции провоспалительных цитокинов [40]. Помимо этого, присутствие белка SP-D может стимулировать активное слияние фагосом, содержащих *M. tuberculosis*, с лизосомами с образованием фаголизосом в макрофагах, не влияя, при этом, на образование реакционно-способных промежуточных продуктов кислорода в этих клетках [30].

Полиморфизмы генов, кодирующих SP-A и SP-D, считаются генетическими детерминантами для множества легочных инфекционных заболеваний, включая туберкулез легких [97]. Показано, что аллельные вариации генов SP-A [64] и SP-D [32] влияют на восприимчивость организма к туберкулезу в некоторых популяциях. Так, в Ханской популяции Китая [47] было выявлено, что G-аллель aa91, T-аллель aa140 и гаплотип 6A11-1A8 являются факторами риска развития туберкулеза легких, а протективными в отношении туберкулеза являются гаплотипы CGAAC-1A0 и 6A4-1A12.

Hsieh M.-H. с соавт. [47] изучали ассоциацию полиморфизмов гена SP-D с туберкулезом путем клонирования двух полиморфизмов SP-D:

C92T (rs721917) и A538G (rs2243639). Результаты их работы показывают, что вариант SP-D 92T (аминокислотный остаток 16, метионин), в отличие от варианта SP-D 92C (аминокислотный остаток 16, треонин), повышает восприимчивость организма к туберкулезной инфекции, поскольку имеет пониженную связывающую способность и ингибирует фагоцитоз *M. tuberculosis* в макрофагах.

Toll-like рецепторы

Взаимодействие между компонентами клеточной стенки *M. tuberculosis* и рецепторами на поверхности клеток организма имеет большое значение в патогенезе инфекции [88]. Основными паттерн-распознающими рецепторами при микобактериальной инфекции являются TLRs [48]. TLRs экспрессируются на различных иммунных клетках, включая альвеолярные макрофаги, моноциты, дендритные клетки, В-клетки, специфические типы Т-клеток и даже на фибробластах и эпителиальных клетках [51]. *M. tuberculosis* и компоненты ее клеточной стенки распознаются TLR1, TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9 [45, 49, 79, 103], что приводит к MyD88-зависимой активации антибактериальных эффекторных путей и продукции NO-оксидазы, а также провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-12, хемокинов [73]. Такие гликолипиды *M. tuberculosis*, как липоарабиноманнан, липоманнан и фосфатидилинозитол маннозид, а также белок пролин-пролин-глутаминовой кислоты (PPE)-17 подают сигнал через гетеродимеры TLR2-TLR1 [41, 105]. При этом показано, что миколовые кислоты могут ингибировать TLR2 в альвеолоцитах 1 и 2 типа и альвеолярных макрофагах [93]. TLR, экспрессируемые на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК), индуцируют воспалительный ответ клеток, однако длительная передача сигнала через TLR2, TLR4 и TLR9 ингибирует обработку и презентацию антигена молекулами МНС II класса. Причиной длительной сигнализации может служить персистенция *M. tuberculosis* и лигандов бактерии в фагосоме внутри клетки. Внутриклеточная персистенция *M. tuberculosis* (24 ч и более) блокирует реакцию макрофагов на IFN γ и способствует постоянной стимуляции TLR2, индукции IL-10 и клеток Th2 типа [81].

Микобактериальная инфекция усиливает экспрессию TLR2 на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей. При этом через TLR2 эпителиальных клеток индуцируются сигналы, приводящие к усилению секреции хемокина CXCL8 и провоспалительного цитокина IL-6, привлекающего нейтрофилы в легкие.

Приходящие нейтрофилы в свою очередь секретируют моноцитарный хемотаксический фактор CCL2 и провоспалительный цитокин TNF α , что привлекает моноциты [59].

Konowich J. с соавт. [54] выявили, что мыши, дефицитные по TLR2 (TLR2-knockout mice), при хронической туберкулезной инфекции неспособны поддерживать стабильную бактериальную нагрузку, о чем свидетельствует развивающаяся иммунопатология у мышей, проявляющаяся пневмонитом и усиленной клеточной инфильтрацией.

Предполагается, что активация макрофагов через TLR2 является одним из основных механизмов, активирующих витамин D3-зависимый путь кателицидина LL-37, участвующего в киллинге внутриклеточной *M. tuberculosis* [59]. Антимикробный пептид кателицидин экспрессируется в альвеолярных макрофагах, моноцитах, нейтрофилах и эпителиальных клетках [83]. Его экспрессия зависит от супероксид-продуцирующего белка семейства NADPH-оксидазы 2 (NOX2). Показано, что белок NOX2 способен осуществлять внутриклеточный контроль *M. tuberculosis* через TLR2/1-опосредованную экспрессию кателицидина в человеческих макрофагах в присутствии экзогенно добавленной активной формы витамина D3 (1,25-дигидроксивитамина D3) [95]. Взаимодействие NOX2 с TLR2 способствует как запуску врожденного иммунитета путем генерации активных форм кислорода, так и адаптивного иммунитета за счет регуляции презентации антигенов дендритными клетками CD8-положительным Т-клеткам [114].

TLR2 участвуют в рекрутировании в легкие Т-регуляторных клеток (Treg), которые ограничивают приток нейтрофилов и макрофагов, тем самым способствуя ограничению воспаления [67]. Накопление Treg в легких способствует поддержанию целостности туберкулезной granulомы при хронической инфекции [54].

Bandyopadhyay U. с соавт. показали, что белок *M. tuberculosis* Rv3529c имеет существенное сходство с доменом адаптерного белка TLR2 — MyD88. Rv3529c ингибирует TLR2-индуцированное взаимодействие MyD88 с IRAK1 и, как следствие, TLR2-опосредованные провоспалительные реакции. Снижается фосфорилирование MAPK-ERK и активация транскрипционного фактора NF- κ B; уменьшается секреция провоспалительных цитокинов IFN γ , IL-6, а также IL-17A и увеличивается выработка противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β ; нарушается слияние фагосом с лизосомами внутри макрофагов и их апоптоз; ослабляется оксидативный «взрыв» [9]. С помощью такого механизма *M. tuberculosis* может мимикрировать и подавлять иммунный ответ организма.

В последние годы был идентифицирован и охарактеризован такой белок клеточной стенки *M. tuberculosis*, как Rv1016с. Липопротеин Rv1016с является еще одним лигандом TLR2 и способен индуцировать апоптоз макрофагов. Кроме того, Rv1016с TLR2-зависимым способом ингибирует IFN γ -индуцированную экспрессию молекул МНС класса II на макрофагах. Трансактиватор класса II (СИТА) регулирует экспрессию МНС II. Было показано, что липопротеин Rv1016с уменьшает IFN γ -индуцированную экспрессию СИТА через TLR2 и сигнализацию через MAPK. TLR2-зависимый апоптоз и ингибирование презентации антигена молекулами МНС II класса, индуцированные Rv1016с при микобактериальной инфекции, могут приводить к высвобождению остаточных бацилл из апоптотических клеток и снижению распознавания антигенов CD4⁺ Т-клетками. Эти механизмы позволяют внутриклеточной *M. tuberculosis* избегать иммунного надзора и поддерживать хроническую инфекцию [73].

Известно, что в ответ на инфицирование *M. tuberculosis* активируется также TLR4 [92]. Cardoso de Oliveira с соавт. показали, что у пациентов с туберкулезной инфекцией TLR4 экспрессируется на макрофагах в более высокой степени, чем у здоровых людей [26]. На дендритных клетках повышение активности TLR4 и, соответственно, фактора транскрипции NF- κ B приводит к продукции провоспалительного цитокина TNF α и двух важных лигандов для костимулирующих молекул — CD80 и CD86 [111]. Кроме того, взаимодействие *M. tuberculosis* и TLR4 приводит к активации TPL-2-зависимого MAP-киназного пути, результатом чего является повышение продукции IFN γ и экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, а также снижение продукции противовоспалительного цитокина IL-10 [73, 76, 84]. Липополисахарид клеточной стенки *M. tuberculosis* через TLR4/MyD88-зависимый путь активирует NOX2 в макрофагах, вследствие чего увеличивается продукция активных форм кислорода и других бактерицидных веществ. Результатом такой активации макрофагов является непосредственно повреждение *M. tuberculosis* и инициация аутофагии [62].

TLR7 активируется на макрофагах, инфицированных *M. tuberculosis*. При этом повышенная активация TLR7 благоприятно влияет на увеличение жизнеспособности *M. tuberculosis*-инфицированных клеток, тогда как подавление TLR7 вызывает снижение их жизнеспособности. Вероятно, активация TLR7 способствует удалению внутриклеточного патогена через аутофагию. Активация TLR7 и ядерного бел-

ка аутофагии LC3-II приводит к значительному увеличению аутофагосом в *M. tuberculosis*-инфицированных макрофагах. Подавление активации TLR7 приводит к уменьшению белка LC3-II в *M. tuberculosis*-инфицированных макрофагах и блокированию образования аутофагосомы [10].

Альвеолярные макрофаги и моноциты экспрессируют высокие уровни TLR9 [80]. В нескольких работах было высказано предположение, что TLR9 является важным рецептором для оптимальной реализации механизмов врожденного иммунного ответа против *M. tuberculosis* [34, 75, 79]. Посредством стимуляции TLR9, связывающего ДНК *M. tuberculosis*, индуцируется продукция кателицидина LL-37 — катионного антимикробного белка человека (hCAP18), который помимо прямой антимикробной функции выполняет несколько функций медиатора воспаления [80].

Показано, что у лиц, имеющих активную форму туберкулеза, существует дефект передачи сигналов через TLR9. Также у больных с активной формой туберкулеза отмечена пониженная секреция IL-8 [80].

Связь полиморфизмов генов TLRs с туберкулезом легких проявляется по-разному в популяциях в зависимости от этнической принадлежности и географического расположения. Исследования, проведенные среди индонезийского и турецкого населения, показали, что полиморфизм Arg753Gln гена TLR2 является фактором риска активного туберкулеза легких [25, 96], а у тунисских и корейских пациентов, полиморфный вариант Arg677Trp ассоциируется с туберкулезом легких [13]. У китайского населения не было выявлено ассоциации полиморфизмов TLR2 и TLR4 с развитием туберкулеза легких [110].

Полиморфный локус rs4986791 TLR4 имеет ассоциацию с повышенной восприимчивостью *M. tuberculosis* у африканцев, а полиморфный локус rs352139 TLR9 — у азиатов [90, 117]. В Индии аллель А rs352140 в гене TLR9 чаще обнаруживался у здоровых лиц, чем у больных туберкулезом [70]. Аллель С локуса rs187084 гена TLR9 связана с восприимчивостью к *M. tuberculosis* у индийского племени Байга [14].

DC-SIGN

DC-SIGN (CD209) представляет собой трансмембранный белок, относящийся к лектинам II типа, экспрессирующийся преимущественно на дендритных клетках, однако при туберкулезной инфекции индуцируется также и на альвеолярных макрофагах [101].

Внеклеточная часть рецептора DC-SIGN представлена единственным доменом CRD

(на С-конце), способным распознавать маннозосодержащие части поверхностных структур *M. tuberculosis*, такие как маннозный липоарабиноманнан, липоманнан, арабиноманнан, также гликопротеины и PIM [60]. Цитоплазматический домен (на N-конце) содержит три мотива, которые участвуют в фагоцитозе, внутриклеточном транспорте микобактерий и индукции сигналов [8, 31].

Результаты исследований, посвященные изучению роли рецептора DC-SIGN в развитии туберкулезной инфекции не являются однозначными. С одной стороны, данный рецептор проявляет провоспалительные функции, усиливая презентацию антигенов дендритными клетками человека через молекулы MHC I и II классов и индуцируя активацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. DC-SIGN опосредует также фагоцитоз *M. tuberculosis* дендритными клетками и в дальнейшем способствует переносу микобактериальных гликолипидов на клеточную плазматическую мембрану, где гликолипиды могут быть загружены на CD1 молекулы для представления лимфоцитам [102].

С другой стороны, показано, что DC-SIGN, распознавая маннозный липоарабиноманнан (ManLAM), индуцирует продукцию иммуносупрессивного медиатора IL-10 и противодействует провоспалительному ответу, запущенному через TLR, в частности TLR4 [36]. Известно, что IL-10 ингибирует экспрессию костимулирующих молекул и продукцию IL-12, которые необходимы для активации иммунного ответа по Th-1 пути. Таким образом, *M. tuberculosis*, используя DC-SIGN, способны предотвращать активацию дендритных клеток через TLR и, тем самым, уклоняются от иммунного ответа.

Кроме того, было выявлено, что дефицит DC-SIGN на клетках человека напрямую улучшает контроль над *M. tuberculosis*. В отсутствие этого белка IL-4-активированные макрофаги проявляли провоспалительный фенотип при заражении *M. tuberculosis* и приобретали лучшую способность контролировать внутриклеточный рост этого патогена. Однако в отсутствие DC-SIGN при туберкулезной инфекции отмечалось снижение восстановления и ремоделирования тканей — процессов, являющихся характерными функциональными проявлениями деятельности альтернативно активированных макрофагов [61].

У жителей Южной Африки была выявлена ассоциация двух полиморфных вариантов в промоторной области DC-SIGN (–871A/G и –336A/G) с ответом организма на *M. tuberculosis*. Аллели –871G и –336A гена DC-SIGN играют протективную роль во время туберкулезной инфекции за счет повышенной экспрессии рецептора DC-SIGN на макрофагах и дендритных клетках [11].

Экспрессия данного рецептора на дендритных клетках у больных активными формами туберкулеза приводит к лучшему захвату и обработке микобактериальных антигенов, к более сильному ответу Т-клеток, а экспрессия на альвеолярных макрофагах — к усилению фагоцитоза *M. tuberculosis* макрофагами.

В то же время исследования по изучению распределения частот генотипов полиморфизма гена DC-SIGN, проведенные среди жителей России и Колумбии, не выявили достоверных различий между группами больных туберкулезом и здоровым контролем [2, 38]. Стоит отметить, что проведенное в России исследование показало, что у пациентов, пораженных «пекинским» генотипом (генотип Beijing с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*), было обнаружено достоверное снижение встречаемости –336G аллеля гена DC-SIGN. При сравнении распространенности –336G аллеля гена DC-SIGN выяснено, что в популяции жителей Иркутской области данный вариант гена встречался несколько реже, чем у европейцев, но чаще, чем у азиатов [2, 4]. У канадцев и коренных африканцев также выявлены ассоциации между аллельными вариантами однонуклеотидных полиморфизмов гена DC-SIGN и восприимчивостью к туберкулезу легких [15].

Исходя из того, что при инфицировании *M. tuberculosis* TLR2-опосредованная активация за счет включения NF-κB приводит к значительной экспрессии IL-12, тогда как стимуляция DC-SIGN обладает противоположным эффектом, Gupta D. с соавт. предположили, что на начальных стадиях заражения *M. tuberculosis*, когда нагрузка патогенных микроорганизмов низкая, срабатывают рецепторы TLR2, вызывая протективный иммунитет и предотвращая развитие активной формы туберкулеза. При увеличении бактериальной нагрузки в последующие периоды инфекции маннозный липоарабиноманнан связывается с DC-SIGN и запускает супрессорный ответ [39]. Одним из механизмов супрессии является высокая экспрессия SOCS1 (одного из супрессоров передачи цитокиновых сигналов), способствующая снижению уровня транскрипции цитокинов, в том числе и IL-12 [98].

Скавенджер-рецепторы

На поверхности альвеолярных макрофагов экспрессируются также скавенджер-рецепторы (scavenger receptors, SR): рецептор макрофагов с коллагеновой структурой (MARCO) и скавенджер-рецептор класса А (SR-A), участвующие в поглощении неопсонизированного *M. tuberculosis* макрофагами [88]. MARCO, взаимодействуя с гликолипидом клеточной стенки

M. tuberculosis — трегалоза-6,6'-димиколятом (TDM), в совокупности с CD14 активирует сигнальный путь TLR2. Взаимодействие MARCO—лиганд показывает, что только MARCO недостаточно для связывания TDM. Другие паттерн-распознающие рецепторы, присутствующие на поверхности макрофагов, также необходимы для связывания и эффективного иммунного ответа [16]. CD14 компонент рецепторных комплексов CD14/TLR2 и MD2/TLR4/CD14 экспрессируется на макрофагах и моноцитах, участвует в распознавании таких микобактериальных лигандов, как пептидогликан, липотейхоевая кислота, липопроотеины и липоарабиноманнан. Было показано, что в молекула CD14 в составе вышеуказанных рецепторных комплексов облегчает поглощение неопсонизированных микобактерий [74]. При связывании с лигандами *M. tuberculosis*, CD14 взаимодействует с TLR2, чтобы индуцировать передачу сигнала на ядерный фактор NF-κB и запустить синтез провоспалительных цитокинов [43].

Однако при острой форме туберкулезной инфекции отсутствие рецепторов SR-A и MARCO у SR-A и/или MARCO-дефицитных мышей не влияло на иммунный ответ организма, не нарушало образование и структурирование гранул и не приводило к чрезмерному воспалению легких [24].

У мышей с нокаутом по гену CD14 при заражении вирулентным *M. tuberculosis* H37Rv было отмечено уменьшение воспалительной реакции в легких, что позволило мышам выжить [108].

Проведена оценка связи полиморфизмов промотора гена CD14 с восприимчивостью к туберкулезу легких у жителей Китая. Между пациентами с туберкулезом и здоровым контролем были обнаружены статистически значимые различия в распределении полиморфных маркеров G1619A, T1359G, A1145G и C159T. Гаплотип GGGT, включающий варианты четырех вышеперечисленных SNP, показал значительную связь с этим заболеванием [112].

Мезенхимальные стволовые клетки человека (MSCs) экспрессируют на своей поверхности два типа скавенджер-рецепторов: MARCO и SR-B1, с помощью которых индуцируют фагоцитоз *M. tuberculosis*. Продемонстрировано, что размножение *M. tuberculosis* в MSCs не происходит вследствие аутофагии и продукции NO [52].

CD36 относится к скавенджер-рецепторам класса В и выполняет гомеостатическую функцию в легких на раннем этапе инфекции *M. tuberculosis*. Как известно, *M. tuberculosis* может использовать липиды в качестве источника углерода во время инфекции. Было выявлено, что липиды ПАВ и/или SP-A усиливают продукцию белка CD36 в альвеолярных макрофагах. Молекула CD36 функционирует

как рецептор поглощения липидов ПАВ макрофагами. Нокаут гена, кодирующего молекулу CD36, снижает поглощение дипальмитилфосфатидилхолина, наиболее распространенного вида липидов ПАВ [28]. Показано, что чувствительность макрофагов к микобактериальной инфекции значительно снижена у мышей с дефицитом CD36, и это может являться причиной длительной персистенции *M. tuberculosis* [44].

Маннозный рецептор

Еще одним важным рецептором, экспрессируемым на альвеолярных макрофагах и дендритных клетках, является маннозный рецептор (MP) CD206. Он представляет собой трансмембранный гликопротеин I типа семейства лектинов C-типа [68].

Маннозный рецептор отличается наличием во внеклеточной части 8 доменов распознавания углеводов (CRD), которые связывают терминальные фрагменты липоарабиноманнана *M. tuberculosis* — маннозные радикалы [6]. С использованием первичных и перевиваемых клеточных линий проанализировано взаимодействие PIM клеточной стенки *M. tuberculosis* и MP. Показано, что с маннозным рецептором взаимодействует как маннозный липоарабиноманнан PIM5f, так и липоарабиноманнан PIM6f. Характер взаимодействия напрямую связан со степенью их ацилирования, вследствие этого с маннозным рецептором макрофагов предпочтительно связываются триацилированные формы PIM более высокого порядка (PIM5f и PIM6f). Напротив, PIM нижнего порядка (PIM2f) и липоманнан (LM) не распознаются маннозным рецептором [104]. В то же время показано, что PIM2f взаимодействует с неопсоническим доменом рецептора комплемента — CR3 [107].

Маннозный рецептор, функционируя как паттерн-распознающий рецептор, распознает и опосредует загрузку микобактериального липогликана, маннозного липоарабиноманнана на молекулы CD1 для представления антигенпрезентирующим клеткам [89].

Другими поверхностными маннозилированными молекулами *M. tuberculosis*, которые являются потенциальными лигандами для маннозного рецептора, являются арабиноманнаны, маннопротеины, фосфорилированный арабиноманнан и маннан [63]. Микобактериальные поверхностные маннозилированные молекулы играют важную роль в регуляции фагоцитоза и реакции хозяина. Известно, что ManLAM у *M. tuberculosis* ингибирует слияние фагосомы с лизосомой в макрофагах. В дополнение к ManLAM, PIM высокого порядка связывают-

ся с маннозным рецептором, что также ограничивает слияние фагосомы с лизосомой [104].

Кальмодулин и Ca^{2+} /кальмодулинкиназа II являются ключевыми молекулами, ответственными за формирование бактерицидных фаголизосом. Предполагают, что ManLAM блокирует увеличение уровня ионов Ca^{2+} в цитозоле макрофагов [55] и тем самым препятствует взаимодействию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) с кальмодулином, необходимым для образования фосфатидилинозитол-3-монофосфата (PI3P), вовлеченного в привлечение раннего эндосомального антигена 1 в фагосомы [22, 33, 50]. Вследствие этого, после фагоцитоза *M. tuberculosis* остается в фагосоме, которая не созревает в фаголизосому.

Важно отметить, что МР-опосредованное лигирование с помощью ManLAM и поглощение *M. tuberculosis* благоприятствуют выживанию бактерий, формируя противовоспалительную иммуносупрессирующую программу: ингибируется продукция макрофагов, дендритных клеток, провоспалительного цитокина IL-12 [20, 72] и инициируется выделение противовоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-10, IL-13 [27, 65]. Помимо этого, не стимулируется активация NO-синтазы, из-за чего происходит усиление ростовой активности микобактерий [20]. В целом взаимодействие с маннозным рецептором используется патогенными микобактериями для создания благоприятной среды внутри клетки-хозяина, микобактериальной фагосомы.

Маннозосвязывающий лектин

Маннозосвязывающий лектин (МСЛ) представляет собой острофазный сывороточный белок печеночного происхождения [66]. Он распознает микробные поверхностные углеводы, в том числе микобактериальные несущие маннозу гликопротеины (липоарабиноманнан), связывается с ними и способствует опсонофагоцитозу. Результаты исследований о роли этого белка в развитии туберкулезной инфекции расходятся. По мнению одних авторов [35, 100] низкие уровни МСЛ играют протективную роль; по мнению других [91] — высокие уровни МСЛ, действующего как опсонин, инициируют лектиновый путь активации комплемента [77] и активируют независимый от комплемента фагоцитоз, тем самым способствуя воспалению с продукцией соответствующих цитокинов. Низкий уровень этого белка в сыворотке может способствовать восприимчивости к туберкулезу.

У человека МСЛ кодируется геном, расположенным на хромосоме 10 в области 10q21-24. Известно, что среди жителей Италии пара гаплотипов NYA/NYA обеспечивает устойчивость организма к туберкулезу органов дыхания, тог-

да как другая пара — LYB/LYD способствует высокой восприимчивости [18]. Показано, что у представителей иранской популяции генотип МСЛ (НН) и аллель Н также вовлечены в восприимчивость к развитию туберкулеза легких, а наличие аллели L способствует устойчивости к этому заболеванию [100]. Однако при обследовании турецких пациентов с туберкулезом органов дыхания не было обнаружено взаимосвязи с полиморфизмом гена МСЛ [7, 19].

NOD-рецепторы

Члены семейства NOD-подобного рецептора (NLR) играют важную роль во врожденном иммунитете, индуцируя воспалительный ответ и регулируя пути гибели/выживания клеток. Они относятся к внутриклеточным рецепторам и представляют собой вторую линию распознавания патогенов *M. tuberculosis*, индуцируя провоспалительный ответ в макрофагах [23, 56]. NLR в основном экспрессируются на антиген-презентирующих клетках: дендритных клетках, макрофагах, а также на эпителиальных клетках. Рецептор NOD1 распознает специфические муропептиды, обнаруженные в пептидогликановом слое грамположительных бактерий, в том числе *M. tuberculosis*. NOD2 распознает N-гликозилированную форму мурамилдипептида (GMDP), обнаруженную у *M. tuberculosis*. После связывания они активируют митоген-активированные протеинкиназы (МАРК), ряд транскрипционных факторов, в том числе NF-κB и AP-1, что приводит к продукции клетками провоспалительных цитокинов [23].

Brooks с соавт. [17] при исследовании макрофагального звена у больных туберкулезом выявили, что NOD2-рецепторы больше экспрессируются на моноцитарных, чем на альвеолярных макрофагах. Они предположили, что низкая экспрессия NOD2 на альвеолярных макрофагах представляет собой фенотипический маркер альтернативно активированных макрофагов, что приводит к менее эффективному киллингу *M. tuberculosis* при первом контакте с возбудителем. С другой стороны, при последующем течении заболевания NOD2-рецепторы играют важную роль в защите клеток организма, поскольку уровни мРНК NOD2 увеличиваются у лиц, больных туберкулезом.

Продемонстрировано, что одновременная активация TLR4 и NOD-2-рецепторов дендритных клеток приводит к более сильному иммунному ответу и ограничению роста *M. tuberculosis*. Основными результатами синергетической работы этих рецепторов являются: ускорение активации дендритных клеток; увеличение экспрессии CCR7, приводящее к улучшению миграции дендритных клеток в лимфатические узлы

и представлению ими антигенов Т-лимфоцитам, повышение секреции $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ и продукции NO дендритными клетками [53].

Дектин-1

Дектин-1 (CLEC7A) представляет собой трансмембранный белок типа II, экспрессируемый на макрофагах, дендритных клетках и нейтрофилах и регулирующий провоспалительные реакции на микробные патогены. Этот рецептор взаимодействует с микобактериями совместно с TLR2, индуцирует передачу сигналов через NF- κ B с выделением таких цитокинов, как $TNF\alpha$ и IL-12p40. До сих пор не были идентифицированы специфические микобактериальные лиганды для Дектина-1, хотя известно, что его внеклеточный лектиновый домен распознает β -1,3- и β -1,6-связанные глюкозы растительного и грибкового происхождения [57, 85, 113].

Обнаружено, что Дектин-1 совместно с TLR4 участвуют в *M. tuberculosis*-индуцированной продукции IL-17A. Предполагается, что связывание *M. tuberculosis* с Дектином-1 незрелой дендритной клетки способствует образованию зрелой дендритной клетки, продуцирующей $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 и IL-23 и направляющей CD4⁺ Т-клетки (Th1/Th17-лимфоциты) на продукцию $IFN\gamma$ и IL-17 [106, 116].

Заключение

Не вызывает сомнения, что рецепторы врожденного иммунитета играют важную роль в развитии иммунитета против *M. tuberculosis*. Исследования последних лет демонстрируют, что сурфактантные белки, TLR- и NOD-рецепторы, DC-SIGN, маннозные и скавенджер-рецепторы играют двойную роль при туберкулезе, с одной стороны участвуя в запуске протективного иммунитета и элиминации бацилл, а с другой — способствуя формированию иммуносупрессии. Во многом это зависит от стадии инфекционного процесса и особенностей макроорганизма.

Дальнейшее изучение генетических и эпигенетических основ туберкулеза позволит разработать новые методы диагностики и борьбы с этим заболеванием. Так, обнаружение полиморфизмов, являющихся генетическими биомаркерами, можно использовать для скрининга, для прогнозирования риска инфицирования и оценки риска развития активного туберкулеза у людей, инфицированных *M. tuberculosis*. Значимость паттерн-распознающих рецепторов ограничивается не только их потенциальным использованием в качестве ассоциативных маркеров предрасположенности к туберкулезной инфекции, но и возможной мишени для иммуномодулирующей терапии.

Список литературы/References

1. Герасимов А.Н., Михеева И.В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в России – кажущееся благополучие и скрытые угрозы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 3. С. 75–78. [Gerasimov A.N., Mikheeva I.V. The epidemiological situation with tuberculosis in Russia: an apparent well-being and hidden threats. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2018, no. 3, pp. 75–78. (In Russ.)]
2. Звонкова С.Г., Зоркальцева Е.Ю., Огарков О.Б. Изучение особенностей полиморфизма генов DC-SIGN-336A/G, MCP1-2518A/G, $INF\gamma$ +874A/T и конституциональных типов у детей с туберкулезной инфекцией // Acta Biomedica Scientifica. 2011. Т. 78, № 2. С. 198–200. [Zvonkova S.G., Zorkaltseva E.Yu., Ogarkov O.B. Polymorphism peculiarities of genes DC-SIGN-336A/G, MCP1-2518A/G, $INF\gamma$ +874A/T and constitutional types in children with tuberculosis infection. *Acta Biomedica Scientifica*, 2011, vol. 78, no. 2, pp. 198–200. (In Russ.)]
3. Малышев И.Ю., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Вассерман Е.Н. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких // Пульмонология. 2014. № 3. С. 101–107. [Malyshev I.Y., Lyamina S.V., Shimshelashvili S.L., Vasserman E.N. Functions of alveolar macrophages and surfactant protein D in lung disease. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology*, 2011, no. 3, pp. 101–107. (In Russ.)]
4. Синьков В.В., Огарков О.Б., Зоркальцева Е.Ю., Скворцова Р.Г., Савилов Е.Д., Воробьева Д.В., Корчина С.И., Жданов С.Н., Косенкова Д.В., Медведева Т.В. Полиморфизм генов DC-SIGN –336A/G, MCP1 –2518A/G, $INF\gamma$ +874A/T у больных легочным туберкулезом в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал. 2009. Т. 90, № 7. С. 30–33. [Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Zorkaltseva E.Yu., Skvortsova R.G., Savilov E.D., Vorob'eva O.A., Korchina S.I., Zhdanova S.N., Kosenkova D.V., Medvedeva T.V. Polymorphism of DC-SIGN-336A/G, MCP1-2518A/G and $INF\gamma$ + 874A / T genes in patients with pulmonary tuberculosis in Irkutsk region. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Sibirskij Medicinskij Zhurnal*, vol. 90, no. 7, pp. 30–33. (In Russ.)]
5. Astarie-Dequeker C., Le Guyader L., Malaga W., Seaphanh F.-K., Chalut C., Lopez A., Guilhot C. Phthiocerol dimycocerosates of *M. tuberculosis* participate in macrophage invasion by inducing changes in the organization of plasma membrane lipids. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, no. 2: e1000289. doi: 10.1371/journal.ppat.1000289
6. Astarie-Dequeker C., N'Diaye E.N., Cabec V.Le, Rittig M.G., Prandi J., Maridonneau-Parini I. The mannose receptor mediates uptake of pathogenic and nonpathogenic mycobacteria and bypasses bactericidal responses in human macrophages. *Infect. Immun.*, 1999, vol. 67, no. 2, pp. 469–477.
7. Azad A.K., Sadee W., Schlesinger L.S. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. *Infect. Immun.*, 2012, vol. 80, no. 10, pp. 3343–3359. doi: 10.1128/IAI.00443-12

8. Azad A.K., Torrelles J.B., Schlesinger L.S. Mutation in the DC-SIGN cytoplasmic triacidic cluster motif markedly attenuates receptor activity for phagocytosis and endocytosis of mannose-containing ligands by human myeloid cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2008, vol. 84, no. 6, pp. 1594–1603. doi: 10.1189/jlb.0308192
9. Bandyopadhyay U., Chadha A., Gupta P., Tiwari B., Bhattacharyya K., Popli S., Raman R., Brahamachari V., Singh Y., Malhotra P., Natarajan K. Suppression of Toll-like receptor 2-mediated proinflammatory responses by Mycobacterium tuberculosis protein Rv3529c. *J. Leukoc. Biol.*, 2017, vol. 102, no. 5, pp. 1249–1259. doi: 10.1189/jlb.4A0217-042R
10. Bao M., Yi Z., Fu Y. Activation of TLR7 inhibition of Mycobacterium tuberculosis survival by autophagy in RAW 264.7 macrophages. *J. Cell. Biochem.*, 2017, vol. 118, no. 12, pp. 4222–4229. doi: 10.1002/jcb.26072
11. Barreiro L.B., Neyrolles O., Babb C.L., Tailleux L., Quach H., McElreavey K., Helden P.D. Van, Hoal E.G., Gicquel B., Quintana-Murci L. Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis. *PLoS Med.*, 2006, vol. 3, no. 2: e20. doi: 10.1371/journal.pmed.0030020
12. Beharka A.A., Gaynor C.D., Kang B.K., Voelker D.R., McCormack F.X., Schlesinger L.S. Pulmonary surfactant protein A up-regulates activity of the mannose receptor, a pattern recognition receptor expressed on human macrophages. *J. Immunol.*, 2002, vol. 169, no. 7, pp. 3565–3573. doi: 10.4049/jimmunol.169.7.3565
13. Ben-Ali M., Barbouche M.-R., Bousnina S., Chabbou A., Dellagi K. Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.*, 2004, vol. 11, no. 3, pp. 625–626. doi: 10.1128/CDLI.11.3.625-626.2004
14. Bharti D., Kumar A., Mahla R.S., Kumar S., Ingle H., Shankar H., Joshi B., Raut A.A., Kumar H. The role of TLR9 polymorphism in susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Immunogenetics*, 2014, vol. 66, no. 12, pp. 675–681. doi: 10.1007/s00251-014-0806-1
15. Boily-Larouche G., Zijenah L.S., Mbizvo M., Ward B.J., Roger M. DC-SIGN and DC-SIGNR genetic diversity among different ethnic populations: Potential implications for pathogen recognition and disease susceptibility. *Hum. Immunol.*, 2007, vol. 68, no. 6, pp. 523–530. doi: 10.1016/j.humimm.2007.02.002
16. Bowdish D.M.E., Sakamoto K., Kim M., Kroos M., Mukhopadhyay S., Leifer C.A., Tryggvason K., Gordon S., Russell D.G. MARCO, TLR2, and CD14 are required for macrophage cytokine responses to mycobacterial trehalose dimycolate and Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, no. 6: e1000474. doi: 10.1371/journal.ppat.1000474
17. Brooks M.N., Rajaram M.V.S., Azad A.K., Amer A.O., Valdivia-arenas M.A., Park J., Núñez G., Schlesinger L.S. NOD2 controls the nature of the inflammatory response and subsequent fate of Mycobacterium tuberculosis and M. bovis BCG in human macrophages. *Cell. Microbiol.*, 2010, vol. 13, no. 3, pp. 402–418. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01544.x
18. Capparelli R., Iannaccone M., Palumbo D., Medaglia C., Moscariello E., Russo A., Iannelli D. Role played by human mannose-binding lectin polymorphisms in pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2009, vol. 199, no. 5, pp. 666–672. doi: 10.1086/596658
19. Ceylan E., Karkucak M., Coban H., Karadag M., Yakut T. Evaluation of TNF-alpha gene (G308A) and MBL2 gene codon 54 polymorphisms in Turkish patients with tuberculosis. *J. Infect. Public Health*, 2017, vol. 10, no. 6, pp. 774–777. doi: 10.1016/j.jiph.2016.11.003
20. Chieppa M., Bianchi G., Doni A., Prete A., Del, Sironi M., Laskarin G., Monti P., Piemonti L., Biondi A., Mantovani A., Introna M., Allavena P. Cross-linking of the mannose receptor on monocyte-derived dendritic cells activates an anti-inflammatory immunosuppressive program. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 9, pp. 4552–4560. doi: 10.4049/jimmunol.171.9.4552
21. Chroneos Z.C., Midde K., Sever-Chroneos Z., Jagannath C. Pulmonary surfactant and tuberculosis. *Tuberculosis*, 2009, vol. 89, suppl. 1, pp. S10–14. doi: 10.1016/S1472-9792(09)70005-8
22. Chua J., Vergne I., Master S., Deretic V. A tale of two lipids: Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation arrest. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2004, vol. 7, no. 1, pp. 71–77. doi: 10.1016/j.mib.2003.12.011
23. Coulombe F., Divangahi M., Veyrier F., Léséleuc L. De, Gleason J.L., Yang Y., Kelliher M.A., Pandey A.K., Sasseti C.M., Reed M.B., Behr M.A. Increased NOD2-mediated recognition of N-glycolyl muramyl dipeptide. *J. Exp. Med.*, 2009, vol. 206, no. 8, pp. 1–8. doi: 10.1084/jem.20081779
24. Court N., Vasseur V., Vacher R., Fremond C., Shebzukhov Y., Yeremeev V.V., Maillet I., Nedospasov S.A., Gordon S., Fallon P.G., Suzuki H., Ryffel B., Quesniaux V.F.J. Partial redundancy of the pattern recognition receptors, scavenger receptors, and C-type lectins for the long-term control of Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 12, pp. 7057–7070. doi: 10.4049/jimmunol.1000164
25. Dalgic N., Tekin D., Kayaalti Z., Soylemezoglu T., Cakir E., Kilic B., Kutlubay B., Sancar M., Odabasi M. Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis. *Hum. Immunol.*, 2011, vol. 72, no. 5, pp. 440–445. doi: 10.1016/j.humimm.2011.02.001
26. De Oliveira L.R., Peresi E., Golim Mde A., Gatto M., Araújo Junior J.P., da Costa É.A., Ayres J.A., Fortes M.R., Calvi S.A. Analysis of Toll-like receptors, iNOS and cytokine profiles in patients with pulmonary tuberculosis during anti-tuberculosis treatment. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 2: e88572. doi: 10.1371/journal.pone.0088572
27. DeFife K.M., Jenney C.R., McNally A.K., Colton E., Anderson J.M. Interleukin-13 induces human monocyte/macrophage fusion and macrophage mannose receptor expression. *J. Immunol.*, 1997, vol. 158, no. 7, pp. 3385–3390.
28. Dodd C.E., Pyle C.J., Glowinski R., Rajaram M.V.S., Schlesinger L.S. CD36-mediated uptake of surfactant lipids by human macrophages promotes intracellular growth of Mycobacterium tuberculosis. *J. Immunol.*, 2016, vol. 197, no. 12, pp. 4727–4735. doi: 10.4049/jimmunol.1600856
29. Enomoto Y., Hagiwara E., Komatsu S., Nishihira R., Baba T., Ogura T. Comparison of biomarkers of pulmonary tuberculosis activity — serum surfactant proteins A and D, KL-6, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate. *Kekkaku: [Tuberculosis]*, 2014, vol. 89, no. 7, pp. 637–642.
30. Ferguson J.S., Martin J.L., Azad A.K., McCarthy T.R., Kang P.B., Voelker D.R., Crouch E.C., Schlesinger L.S. Surfactant protein D increases fusion of Mycobacterium tuberculosis-containing phagosomes with lysosomes in human macrophages. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 12, pp. 7005–7009. doi: 10.1128/IAI.01402-06
31. Figdor C.G., Kooyk van Y., Adema G.J. C-type lectin receptors on dendritic cells and langerhans cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, vol. 2, no. 2, pp. 77–84. doi: 10.1038/nri723

32. Floros J., Lin H., García A., Salazar M.A., Guo X., DiAngelo S., Montañó M., Luo J., Pardo A., Selman M. Surfactant protein genetic marker alleles identify a subgroup of tuberculosis in a Mexican population. *J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 182, no. 5, pp. 1473–1478. doi: 10.1086/315866
33. Fratti R.A., Chua J., Vergne I., Deretic V. Mycobacterium tuberculosis glycosylated phosphatidylinositol causes phagosome maturation arrest. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, no. 9, pp. 5437–5442. doi: 10.1073/pnas.0737613100
34. Fremont C.M., Yeremeev V., Nicolle D.M., Jacobs M., Quesniaux V.F., Ryffel B. Fatal Mycobacterium tuberculosis infection despite adaptive immune response in the absence of MyD88. *J. Clin. Invest.*, 2004, vol. 114, no. 12, pp. 1790–1799. doi: 10.1172/JCI21027
35. Garred P., Richter C., Andersen Å.B., Madsen H.O., Mtoni I., Svejgaard A., Shao J. Mannan-binding lectin in the sub-Saharan HIV and tuberculosis epidemics. *Scand. J. Immunol.*, 1997, vol. 46, no. 2, pp. 204–208.
36. Geijtenbeek T.B.H., Vliet S.J. van, Koppel E.A., Sanchez-Hernandez M., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Appelmelk B., Kooyk van Y. Mycobacteria Target DC-SIGN to Suppress Dendritic Cell Function. *J. Exp. Med.*, 2003, vol. 197, no. 1, pp. 7–17. doi: 10.1084/jem.20021229
37. Geissmann F., Manz M.G., Jung S., Sieweke M.H., Merad M., Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*, 2010, vol. 327, no. 5966, pp. 656–661. doi: 10.1126/science.1178331
38. Gomez L.M., Anaya J.M., Sierra-Filardi E., Cadena J., Corbi A., Martin J. Analysis of DC-SIGN (CD209) Functional variants in patients with tuberculosis. *Hum. Immunol.*, 2006, vol. 67, no. 10, pp. 808–811. doi: 10.1016/j.humimm.2006.07.003
39. Gupta D., Sharma S., Singhal J., Satsangi A.T., Antony C., Natarajan K. Suppression of TLR2-induced IL-12, reactive oxygen species, and inducible nitric oxide synthase expression by Mycobacterium tuberculosis antigens expressed inside macrophages during the course of infection. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 10, pp. 5444–5455. doi: 10.4049/jimmunol.0903283
40. Guzel A., Karadag A., Okuyucu A., Alacam H., Kucuk Y. The evaluation of serum surfactant protein D (SP-D) levels as a bio-marker of lung injury in tuberculosis and different lung diseases. *Clin. Lab.*, 2014, vol. 60, no. 7, pp. 1091–1098.
41. Harding C.V., Boom W.H. Regulation of antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis: a role for Toll-like receptors. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010, vol. 8, no. 4, pp. 296–307. doi: 10.1038/nrmicro2321
42. Harriff M.J., Cansler M.E., Toren K.G., Canfield E.T., Kwak S., Gold M.C., Lewinsohn D.M. Human lung epithelial cells contain Mycobacterium tuberculosis in a late endosomal vacuole and are efficiently recognized by CD8⁺ T cells. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 5: e97515. doi: 10.1371/journal.pone.0097515
43. Härtel C., Rupp J., Hoegemann A., Bohler A., Spiegler J., Otte S. Von, Röder K., Schultz C., Göpel W. 159C > T CD14 genotype — Functional effects on innate immune responses in term neonates. *Hum. Immunol.*, 2008, pp. 338–343. doi: 10.1016/j.humimm.2008.04.011
44. Hawkes M., Li X., Crockett M., Diassiti A., Finney C., Min-Oo G., Liles W.C., Liu J., Kain K.C. CD36 deficiency attenuates experimental mycobacterial infection. *BMC Infect. Dis.*, 2010, vol. 10: 299. doi: 10.1186/1471-2334-10-299
45. Heldwein K.A., Fenton M.J. The role of Toll-like receptors in immunity against mycobacterial infection. *Microbes Infect.*, 2002, vol. 4, no. 9, pp. 937–944. doi: 10.1016/S1286-4579(02)01611-8
46. Henning L.N., Azad A.K., Parsa K.V.L., Crowther J.E., Tridandapani S., Schlesinger L.S. Pulmonary surfactant protein a regulates TLR expression and activity in human macrophages. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, no. 2, pp. 7847–7858. doi: 10.4049/jimmunol.180.12.7847
47. Hsieh M.H., Ou C.Y., Hsieh W.Y., Kao H.F., Lee S.W., Wang J., Wu L.S.H. Functional analysis of genetic variations in surfactant protein D in Mycobacterial infection and their association with tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01543
48. Jo E.K. Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 21, no. 3, pp. 279–286. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282f88b5d
49. Jo E.K., Yang C.S., Choi C.H., Harding C.V. Intracellular signalling cascades regulating innate immune responses to Mycobacteria: bzzzranching out from Toll-like receptors. *Cell. Microbiol.*, 2007, vol. 9, no. 5, pp. 1087–1098. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.00914.x
50. Kang P.B., Azad A.K., Torrelles J.B., Kaufman T.M., Beharka A., Tibesar E., DesJardin L.E., Schlesinger L.S. The human macrophage mannose receptor directs Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan-mediated phagosome biogenesis. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 202, no. 7, pp. 987–999. doi: 10.1084/jem.20051239
51. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.*, 2010, vol. 11, no. 5, pp. 373–384. doi: 10.1038/ni.1863
52. Khan A., Mann L., Papanna R., Lyu M.-A., Singh C.R., Olson S., Eissa N.T., Cirillo J., Das G., Hunter R.L., Jagannath C. Mesenchymal stem cells internalize Mycobacterium tuberculosis through scavenger receptors and restrict bacterial growth through autophagy. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1. doi: 10.1038/s41598-017-15290-z
53. Khan N., Pahari S., Vidyarthi A., Aqdas M., Agrewala J.N. NOD-2 and TLR4 signaling reinforces the efficacy of dendritic cells and reduces the dose of TB drugs against Mycobacterium tuberculosis. *J. Innate Immun.*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 228–242. doi: 10.1159/000439591
54. Konowich J., Gopalakrishnan A., Dietzold J., Verma S., Bhatt K., Rafi W., Salgame P. Divergent functions of TLR2 on hemato-poietic and nonhematopoietic cells during chronic Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Immunol.*, 2016, vol. 198, no. 2, pp. 741–748. doi: 10.4049/jimmunol.1601651
55. Kusner D.J. Mechanisms of mycobacterial persistence in tuberculosis. *Clin. Immunol.*, 2005, vol. 114, no. 3, pp. 239–247. doi: 10.1016/j.clim.2004.07.016
56. Lee J.Y., Hwang E.H., Kim D.J., Oh S.M., Lee K.B., Shin S.J., Park J.H. The role of nucleotide-binding oligomerization domain 1 during cytokine production by macrophages in response to Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunobiology*, 2016, vol. 221, no. 1, pp. 70–75. doi: 10.1016/j.imbio.2015.07.020
57. Lee M.S., Kim Y.J. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. *Annu. Rev. Biochem.*, 2007, vol. 76, pp. 447–480. doi: 10.1146/annurev.biochem.76.060605.122847
58. Li Y., Wang Y., Liu X. The role of airway epithelial cells in response to mycobacteria infection. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, vol. 2012. doi: 10.1155/2012/791392

59. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R., Ochoa M.T., Schaubert J., Wu K., Meinken C., Kamen D.L., Wagner M., Bals R., Steinmeyer A., Zügel U., Gallo R.L., Eisenberg D., Hewison M., Hollis B.W., Adams J.S., Bloom B.R., Modlin R.L. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, vol. 311, no. 5768, pp. 1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933
60. Lugo-Villarino G., Hudrisier D., Tanne A., Neyrolles O. C-type lectins with a sweet spot for Mycobacterium tuberculosis. *Eur. J. Microbiol. Immunol.*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 25–40. doi: 10.1556/EuJMI.1.2011.1.6
61. Lugo-Villarino G., Troegeler A., Balboa L., Lastrucci C., Duval C., Mercier I., Bénard A., Capilla F., Saati T. Al, Poincloux R., Kondova I., Verreck F.A.W., Cougoule C., Maridonnew-Parini I., Sasiain M.D.C., Neyrolles O. The C-type lectin receptor DC-SIGN has an anti-inflammatory role in human M(IL-4) macrophages in response to Mycobacterium tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 1123. doi: 10.3389/fimmu.2018.01123
62. Lv J., He X., Wang H., Wang Z., Kelly G.T., Wang X., Chen Y., Wang T., Qian Z. TLR4-NOX2 axis regulates the phagocytosis and killing of Mycobacterium tuberculosis by macrophages. *BMC Pulm. Med.*, 2017, vol. 17, no. 1, p. 194. doi: 10.1186/s12890-017-0517-0
63. Maes E., Coddeville B., Kremer L., Guérardel Y. Polysaccharide structural variability in mycobacteria: Identification and characterization of phosphorylated mannan and arabinomannan. *Glycoconj. J.*, 2007, vol. 24, no. 8, pp. 439–448. doi: 10.1007/s10719-007-9036-1
64. Malik S., Greenwood C.M.T., Eguale T., Kifle A., Beyene J., Habte A., Tadesse A., Gebrexabher H., Britton S., Schurr E. Variants of the SFTPA1 and SFTPA2 genes and susceptibility to tuberculosis in Ethiopia. *Hum. Genet.*, 2006, vol. 118, no. 6, pp. 752–759. doi: 10.1007/s00439-005-0092-y
65. Martinez-Pomares L., Reid D.M., Brown G.D., Taylor P.R., Stillion R.J., Linehan S.A., Zamze S., Gordon S., Wong S.Y.C. Analysis of mannose receptor regulation by IL-4, IL-10, and proteolytic processing using novel monoclonal antibodies. *J. Leukocyte Biol.*, 2003, vol. 73, no. 5, pp. 604–613. doi: 10.1189/jlb.0902450
66. Matsushita M., Endo Y., Fujita T. Structural and functional overview of the lectin complement pathway: Its molecular basis and physiological implication. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2013, vol. 61, no. 4, pp. 273–283. doi: 10.1007/s00005-013-0229-y
67. McBride A., Konowich J., Salgame P. Host defense and recruitment of Foxp3+ T regulatory cells to the lungs in chronic mycobacterium tuberculosis infection requires Toll-like receptor 2. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 6: e1003397. doi: 10.1371/journal.ppat.1003397
68. McGreal E.P., Miller J.L., Gordon S. Ligand recognition by antigen-presenting cell C-type lectin receptors. *Curr. Opin. Immunol.*, 2005, vol. 17, no. 1, pp. 18–24. doi: 10.1016/j.coi.2004.12.001
69. Mishra A.K., Driessen N.N., Appelmeik B.J., Besra G.S. Lipoarabinomannan and related glycoconjugates: structure, biogenesis and role in Mycobacterium tuberculosis physiology and host–pathogen interaction. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2011, vol. 35, no. 6, pp. 1126–1157
70. Mittal M., Biswas S.K., Singh V., Arela N., Katoch V.M., Das R., Yadav V.S., Bajaj B., Mohanty K.K. Association of Toll like receptor 2 and 9 gene variants with pulmonary tuberculosis: exploration in a northern Indian population. *Mol. Biol. Rep.*, 2018, vol. 45, no. 4, pp. 469–476. doi: 10.1007/s11033-018-4182-z
71. Nair V.R., Franco L.H., Zacharia V.M., Khan H.S., Stamm C.E., You W., Marciano D.K., Yagita H., Levine B., Shiloh M.U. Microfold cells actively translocate Mycobacterium tuberculosis to initiate infection. *Cell Rep.*, 2016, vol. 16, no. 5, pp. 1253–1258. doi: 10.1016/j.celrep.2016.06.080
72. Nigou J., Zelle-Rieser C., Gilleron M., Thurnher M., Puzo G. Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor. *J. Immunol.*, 2001, vol. 166, no. 12, pp. 7477–7485. doi: 10.4049/jimmunol.166.12.7477
73. Pattison M.J., Mitchell O., Flynn H.R., Chen C.-S., Yang H.-T., Ben-Addi H., Boeing S., Sniijders A.P., Ley S.C. TLR and TNF-R1 activation of the MKK3/MKK6-p38 α axis in macrophages is mediated by TPL-2 kinase. *Biochem. J.*, 2016, vol. 473, no. 18, pp. 2845–2861. doi: 10.1042/BCJ20160502
74. Peterson P.K., Gekker G., Hu S., Sheng W.S., Anderson W.R., Ulevitch R.J., Tobias P.S., Gustafson K.V., Molitor T.W., Chao C.C. CD14 receptor-mediated uptake of nonopsonized Mycobacterium tuberculosis by human microglia. *Infect. Immun.*, 1995, vol. 63, no. 4, pp. 1598–1602
75. Platz J., Beisswenger C., Dalpke A., Koczulla R., Pinkenburg O., Vogelmeier C., Bals R. Microbial DNA induces a host defense reaction of human respiratory epithelial cells. *J. Immunol.*, 2004, vol. 173, no. 2, pp. 1219–1223. doi: 10.4049/jimmunol.173.2.1219
76. Prabha C., Rajashree P., Sulochana D.D. TLR2 and TLR4 expression on the immune cells of tuberculous pleural fluid. *Immunol. Lett.*, 2008, vol. 117, no. 1, pp. 26–34. doi: 10.1016/j.imlet.2007.11.002
77. Pöyhönen L., Kröger L., Huhtala H., Mäkinen J., Nuolivirta K., Mertsola J., He Q., Korppi M. Association of MBL2, TLR1, TLR2 and TLR6 polymorphisms with production of IFN- γ and IL-12 in BCG osteitis survivors R1. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2017, vol. 36, no. 2, pp. 135–139. doi: 10.1097/INF.0000000000001375
78. Queiroz A., Riley L.W. Bacterial immunostat: Mycobacterium tuberculosis lipids and their role in the host immune response. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2017, vol. 50, no. 1, pp. 9–18. doi: 10.1590/0037-8682-0230-2016
79. Quesniaux V., Fremont C., Jacobs M., Parida S., Nicolle D., Yermeev V., Bihl F., Erard F., Botha T., Drennan M., Soler M.N., Le Bert M., Schnyder B., Ryffel B. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria. *Microbes Infect.*, 2004, vol. 6, no. 10, pp. 946–959. doi: 10.1016/j.micinf.2004.04.016
80. Ramakrishna K., Premkumar K., Kabeerdoss J., John K.R. Impaired toll like receptor 9 response in pulmonary tuberculosis. *Cytokine*, 2017, vol. 90, pp. 38–43. doi: 10.1016/j.cyto.2016.10.006
81. Richardson E.T., Shukla S., Sweet D.R., Wearsch P.A., Tschlis P.N., Boom W.H., Harding C. V. Toll-like receptor 2-dependent extracellular signal-regulated kinase signaling in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages drives anti-inflammatory responses and inhibits Th1 polarization of responding T cells. *Infect. Immun.*, 2015, vol. 83, no. 6, pp. 2242–2254. doi: 10.1128/iai.00135-15
82. Rivas-Santiago B., Contreras J.C.L., Sada E., Hernández-Pando R. The potential role of lung epithelial cells and β -defensins in experimental latent tuberculosis. *Scand. J. Immunol.*, 2008, vol. 67, no. 5, pp. 448–452. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02088.x

83. Rivas-Santiago B., Hernandez-Pando R., Carranza C., Juarez E., Contreras J.L., Aguilar-Leon D., Torres M., Sada E. Expression of cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2008, vol. 76, no. 3, pp. 935–941. doi: 10.1128/IAI.01218-07
84. Rocha-Ramírez L.M., Estrada-García I., López-Marín L.M., Segura-Salinas E., Méndez-Aragón P., Soolingen D. Van, Torres-González R., Chacón-Salinas R., Estrada-Parra S., Maldonado-Bernal C., López-Macías C., Isibasi A. Mycobacterium tuberculosis lipids regulate cytokines, TLR-2/4 and MHC class II expression in human macrophages. *Tuberculosis*, 2008, vol. 88, no. 3, pp. 212–220. doi: 10.1016/J.TUBE.2007.10.003
85. Rothfuchs A.G., Bafica A., Feng C.G., Egen J.G., Williams D.L., Brown G.D., Sher A. Dectin-1 interaction with Mycobacterium tuberculosis leads to enhanced IL-12p40 production by splenic dendritic cells. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 6, pp. 3463–3471. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.3463
86. Saavedra R., Segura E., Leyva R., Esparza L.A., López-Marín L.M. Mycobacterial di-O-acyl-trehalose inhibits mitogen- and antigen-induced proliferation of murine T cells in vitro. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, no. 6, pp. 1081–1088. doi: 10.1128/CDLI.8.6.1-91-1088.2001
87. Sakamoto K., Kim M.J., Rhoades E.R., Allavena R.E., Ehrt S., Wainwright H.C., Russell D.G., Rohde K.H. Mycobacterial trehalose dimycolate reprograms macrophage global gene expression and activates matrix metalloproteinases. *Infect. Immun.*, 2013, vol. 81, no. 3, pp. 764–776. doi: 10.1128/IAI.00906-12
88. Schlesinger L.S., Azad A.K., Torrelles J.B., Roberts E. Determinants of phagocytosis, phagosome biogenesis and autophagy for Mycobacterium tuberculosis. In: Handbook of tuberculosis. Immunology and cell biology. Eds: Kaufmann S.H.E., Britton W.J. Wiley-VCH Verlag; Weinheim, Germany: 2008. pp. 1–22.
89. Schlesinger L., Torrelles J., Azad A., Henning L., Carlson T. Role of C-type lectins in Mycobacterial infections. *Curr. Drug Targets*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 102–112. doi: 10.2174/138945008783502467
90. Schurz H., Daya M., Möller M., Hoal E.G., Salie M. TLR1, 2, 4, 6 and 9 variants associated with tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 10: e0139711. doi: 10.1371/journal.pone.0139711
91. Selvaraj P., Jawahar M.S., Rajeswari D.N., Alagarasu K., Vidyarani M., Narayanan P.R. Role of mannose binding lectin gene variants on its protein levels and macrophage phagocytosis with live Mycobacterium tuberculosis in pulmonary tuberculosis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2006, vol. 46, no. 3, pp. 433–437. doi: 10.1111/j.1574-695X.2006.00053.x
92. Sepehri Z., Kiani Z., Kohan F., Ghavami S. Toll-like receptor 4 as an immune receptor against Mycobacterium tuberculosis: a systematic review. *Lab. Med.*, 2018. doi: 10.1093/labmed/lmy047
93. Sequeira P.C., Senaratne R.H., Riley L.W. Inhibition of toll-like receptor 2 (TLR-2)-mediated response in human alveolar epithelial cells by mycolic acids and Mycobacterium tuberculosis mce1 operon mutant. *Pathog. Dis.*, 2014, vol. 70, no. 2, pp. 132–140. doi: 10.1111/2049-632X.12110
94. Sever-Chroneos Z., Tvinnereim A., Hunter R.L., Chrones Z.C. Prolonged survival of scavenger receptor class A-deficient mice from pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2011, vol. 91, suppl. 1, pp. S69–S74. doi: 10.1016/j.tube.2011.10.014
95. Shin D.M., Yuk J.M., Lee H.M., Lee S.H., Son J.W., Harding C. V., Kim J.M., Modlin R.L., Jo E.K. Mycobacterial lipoprotein activates autophagy via TLR2/1/CD14 and a functional vitamin D receptor signalling. *Cell. Microbiol.*, 2010, vol. 12, no. 11, pp. 1648–1665. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01497.x
96. Soeroto A.Y., Dahlan Z., Kartasmita C.B., Parwati I. Association between Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms of TLR2 gene with active pulmonary tuberculosis in an Indonesian population. *Acta Med. Indones.*, 2018, vol. 50, no. 1, pp. 53–60.
97. Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front. Med.*, 2018, vol. 5, no. 18. doi: 10.3389/fmed.2018.00018
98. Srivastava V., Manchanda M., Gupta S., Singla R., Behera D., Das G., Natarajan K. Toll-like receptor 2 and DC-SIGNR1 differentially regulate suppressors of cytokine signaling 1 in dendritic cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Biol. Chem.*, 2009, vol. 284, no. 38, pp. 25532–25541. doi: 10.1074/jbc.M109.006221
99. Suzuki T., Chow C., Downey G.P. Role of innate immune cells and their products in lung immunopathology. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2008, vol. 40, no. 6–7, pp. 1348–1361. doi: 10.1016/j.biocel.2008.01.003
100. Søborg C., Madsen H.O., Andersen A.B., Lillebaek T., Kok-Jensen A., Garred P. Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2003, vol. 188, no. 5, pp. 777–782. doi: 10.1086/377183
101. Tailleux L., Pham-Thi N., Bergeron-Lafaurie A., Herrmann J.L., Charles P., Schwartz O., Scheinmann P., Lagrange P.H., De Blic J., Tazi A., Gicquel B., Neyrolles O. DC-SIGN induction in alveolar macrophages defines privileged target host cells for mycobacteria in patients with tuberculosis. *PLoS Med.*, 2005, vol. 2, no. 12, pp. 1269–1279. doi: 10.1371/journal.pmed.0020381
102. Tailleux L., Schwartz O., Herrmann J.-L., Pivert E., Jackson M., Amara A., Legres L., Dreher D., Nicod L.P., Gluckman J.C., Lagrange P.H., Gicquel B., Neyrolles O. DC-SIGN is the major Mycobacterium tuberculosis receptor on human dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 2003, vol. 197, no. 1, pp. 121–127. doi: 10.1084/jem.20021468
103. Takeuchi O., Sato S., Horiuchi T., Hoshino K., Takeda K., Dong Z., Modlin R.L., Akira S. Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins. *J. Immunol.*, 2002, vol. 169, no. 1, pp. 10–14. doi: 10.4049/jimmunol.169.1.10
104. Torrelles J.B., Azad A.K., Schlesinger L.S. Fine discrimination in the recognition of individual species of phosphatidyl-myo-inositol mannosides from Mycobacterium tuberculosis by C-type lectin pattern recognition receptors. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 3, pp. 1805–1816. doi: 10.4049/jimmunol.177.3.1805
105. Udgata A., Qureshi R., Mukhopadhyay S. Transduction of functionally contrasting signals by two mycobacterial PPE proteins downstream of TLR2 receptors. *J. Immunol.*, 2016, vol. 197, no. 5, pp. 1776–1787. doi: 10.4049/jimmunol.1501816
106. Van der Veerdonk F.L., Teirlinck A.C., Kleinnijenhuis J., Kullberg B.J., van Crevel R., van der Meer J.W.M., Joosten L.A.B., Netea M.G. Mycobacterium tuberculosis induces IL-17A responses through TLR4 and dectin-1 and is critically dependent on endogenous IL-1. *J. Leukoc. Biol.*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 227–232. doi: 10.1189/jlb.0809550

107. Villeneuve C., Gilleron M., Maridonneau-Parini I., Daffe M., Astarie-Dequeker C., Etienne G. Mycobacteria use their surface-exposed glycolipids to infect human macrophages through a receptor-dependent process. *J. Lipid Res.*, 2005, vol. 46, no. 3, pp. 475–483. doi: 10.1194/jlr.M400308-JLR200
108. Wieland C.W., van der Windt G.J.W., Wiersinga W.J., Florquin S., van der Poll T. CD14 contributes to pulmonary inflammation and mortality during murine tuberculosis. *Immunology*, 2008, vol. 125, no. 2, pp. 272–279. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02840.x
109. Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005, vol. 5, no. 1, pp. 58–68. doi: 10.1038/nri1528
110. Wu S., Huang W., Wang D., Wang Y., Wang M., Zhang M., He J.-Q. Evaluation of TLR 2, TLR 4, and TOLLIP polymorphisms for their role in tuberculosis susceptibility. *Apmis*, 2018, vol. 126, no. 6, pp. 501–508. doi: 10.1111/apm.12855
111. Xu Q., Jin M.M., Zheng W.W., Zhu L., Xu S.L. Role of Toll-like receptor 2/4–nuclear factor- κ B signaling pathway in invasion of Mycobacterium tuberculosis to mouse dendritic cells. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2014, vol. 43, no. 2, pp. 200–206.
112. Xue Y., Zhao Z.Q., Chen F., Zhang L., Li G.D., Ma K.W., Bai X.F., Zuo Y.J. Polymorphisms in the promoter of the CD14 gene and their associations with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Tissue Antigens*, 2012, vol. 80, no. 5, pp. 437–443. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01958.x
113. Yadav M., Schorey J.S. The β -glucan receptor dectin-1 functions together with TLR2 to mediate macrophage activation by mycobacteria. *Blood*, 2006, vol. 108, no. 9, pp. 3168–3175. doi: 10.1182/blood-2006-05-024406
114. Yang C.-S., Shin D.-M., Kim K.-H., Lee Z.-W., Lee C.-H., Park S.G., Bae Y.S., Jo E.-K. NADPH oxidase 2 interaction with TLR2 is required for efficient innate immune responses to mycobacteria via cathelicidin expression. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, no. 6, pp. 3696–705. doi: 10.4049/jimmunol.0802217
115. Yang Y., Kulka K., Montelaro R.C., Reinhart T.A., Sissons J., Aderem A., Ojha A.K. A hydrolase of trehalose dimycolate induces nutrient influx and stress sensitivity to balance intracellular growth of Mycobacterium tuberculosis. *Cell Host Microbe*, 2014, vol. 15, no. 2, pp. 153–163. doi: 10.1016/j.chom.2014.01.008
116. Zenaro E., Donini M., Dusi S. Induction of Th1/Th17 immune response by Mycobacterium tuberculosis: role of dectin-1, mannose receptor, and DC-SIGN. *J. Leukoc. Biol.*, 2009, vol. 86, no. 6, pp. 1393–1401. doi: 10.1189/jlb.0409242
117. Zhao L., Liu K., Kong X., Tao Z., Wang Y., Liu Y. Association of polymorphisms in Toll-like receptors 4 and 9 with risk of pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.*, 2015, vol. 21, pp. 1097–1106. doi: 10.12659/MSM.893755
118. Zimmermann N., Saiga H., Houthuys E., Moura-Alves P., Koehler A., Bandermann S., Dorhoi A., Kaufmann S.H.E. Syndecans promote mycobacterial internalization by lung epithelial cells. *Cell. Microbiol.*, 2016, vol. 18, no. 12, pp. 1846–1856. doi: 10.1111/cmi.12627z

Авторы:

Лапштаева А.В., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;

Живечкова Е.А., ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

Сычев И.В., аспирант Медицинского института ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;

Евсегнеева И.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Новиков В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой молекулярной биологии и иммунологии ФГАУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия; зав. лабораторией иммунохимии ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия.

Authors:

Lapshtaeva A.V., Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

Zhivchikova E.A., Resident of the Department of Hospital Therapy No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation;

Sychev I.V., PhD Student, Medical Institute, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

Evsegneeva I.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Novikov V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Molecular Biology and Immunology, N.I. Lobachevskii National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation; Head of the Department of Immunochemisrty, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Поступила в редакцию 22.03.2019
Отправлена на доработку 22.05.2019
Принята к печати 10.09.2019

Received 22.03.2019
Revision received 22.05.2019
Accepted 10.09.2019