

# НЕЙТРОФИЛЫ: НЕОДНОЗНАЧНАЯ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

И.А. Линге, А.С. Апт

ФГБНУ Центральный НИИ туберкулеза, Москва, Россия

**Резюме.** Туберкулез (ТБ) до сих пор является важной нерешенной медицинской проблемой. Примерно четверть человечества заражена *Mycobacterium tuberculosis*, и у 5–10% рано или поздно развивается ТБ. Макрофаги и Т-лимфоциты CD4<sup>+</sup> являются основными иммунными клетками, противостоящими ТБ-инфекции. Гораздо меньше известно о роли нейтрофилов при ТБ. Нейтрофилы, короткоживущие лейкоциты, в числе первых реагируют на проникновение инфекции, мигрируют в очаг воспаления и поглощают микобактерии в легких. С одной стороны, есть свидетельства защитной роли нейтрофилов за счет продукции пептидов, подавляющих рост микобактерий, усиления активации Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и миграции дендритных клеток в лимфоузлы. С другой стороны, инфицирование генетически чувствительных к ТБ животных приводит к избыточному притоку нейтрофилов в легкие, формированию некротических гранул и быстрой гибели. Нейтрофилы напрямую или опосредованно воздействуют на микобактерии, используя различные окислительные и неокислительные реакции, а также образуя нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs). Фагоцитоз микобактерий нейтрофилами стимулирует выделение ими множества провоспалительных медиаторов, поэтому нейтрофилы являются активными участниками воспаления на всех стадиях развития инфекционного процесса. В конечном итоге нейтрофилы погибают путем апоптоза или некроза. Гибель нейтрофилов путем некроза, инициируемого активными формами кислорода, в свою очередь также провоцирует излишнее воспаление. В связи с этим велика вероятность того, что именно нейтрофилы способствуют переходу ТБ в терминальную стадию, участвуя в распаде легочной ткани. Кроме того, несмотря на то что эволюционно нейтрофилы имеют достаточно возможностей воздействия на патоген, по-видимому, сами по себе они не обладают достаточной бактерицидной активностью в отношении микобактерий вследствие формирования у последних механизмов защиты, позволяющих выживать внутри клеток. Таким образом, нейтрофилы фагоцитируют, но не убивают микобактерии и могут выступать в роли «тройного коня», экранируя бактерии от более эффективных защитных действий макрофагов. В этом обзоре мы обобщаем данные последних лет об участии нейтрофилов в туберкулезном воспалении. Мы обсуждаем неоднозначность их роли в патогенезе в зависимости от вирулентности микобактерий и генетических особенностей хозяина, динамику притока нейтрофилов в очаг воспаления и персистенцию в начальной и хронической стадиях инфекции.

**Ключевые слова:** туберкулез, *Mycobacterium tuberculosis*, нейтрофилы, легочное воспаление, иммунный ответ, хемоаттрактанты, антимикобактериальные агенты.

## A CONTROVERSIAL ROLE OF NEUTROPHILS IN TUBERCULOSIS INFECTION PATHOGENESIS

Linge I.A., Apt A.S.

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Tuberculosis (TB) continues to be an important and unresolved medical problem. About a quarter of mankind is infected with *Mycobacterium tuberculosis*, and about 5–10% of these people eventually develop TB. Macrophages and CD4<sup>+</sup> T cells are considered the key cells providing defense against TB infection. The role of neutrophils in TB is less well defined. Neutrophils are short-lived granulocytes among first migrate into the infectious lung tissue and phagocytose

---

**Адрес для переписки:**

Линге Ирина Андреевна  
107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2,  
ФГБНУ Центральный НИИ туберкулеза.  
Тел.: 8 499 785-90-72.  
E-mail: iralinge@gmail.com

**Contacts:**

Irina A. Linge  
107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaya alley, 2,  
Central Tuberculosis Research Institute.  
Phone: +7 499 785-90-72.  
E-mail: iralinge@gmail.com

**Для цитирования:**

Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 5. С. 809–819.  
doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670

**Citation:**

Linge I.A., Apt A.S. A controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 809–819. doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670

tose mycobacteria. On the one hand, there is evidence for protective role of neutrophils in TB released via anti-microbial peptides inhibiting mycobacterial growth, up-regulation of CD4<sup>+</sup> T-cell activation, and dendritic cell migration in the lymph nodes. On the other hand, infection of genetically TB susceptible animals leads to an overwhelming lung neutrophil inflammation, development of necrotic granulomata, and a rapid death. Neutrophils act directly or indirectly on mycobacteria by different oxidative or other reactions including neutrophil extracellular traps (NETs) formation. Phagocytosis of mycobacteria by neutrophils is accompanied by the production of pro-inflammatory factors, thus making neutrophils active participants of inflammation in all stages of the infectious process. Finally, neutrophils die by apoptosis or necrosis. Necrosis of neutrophils, which is activated by reactive oxygen species, also prolongs the inflammation. In this way, there is strong evidence that neutrophils are the cells involved in the transition of infection to the terminal stage, participating in lung tissue destruction. Although neutrophils evolutionary developed many ways to resist pathogens, it is likely, that neutrophils do not possess sufficient anti-mycobactericidal capacities due to the development of many adaptations allowing mycobacteria to survive inside the neutrophils. Neutrophils effectively phagocytose but poorly kill mycobacteria, thus hiding bacilli from more efficient killers, macrophages, and playing the role of the “Trojan Horse”. In this review, we summarize the data on the involvement of neutrophils in TB inflammation. We discuss their ambiguous role in pathogenesis which depends upon mycobacterial virulence, host genetics, dynamics of migration to inflammatory foci, and persistence during initial and chronic stages of the infectious process.

**Key words:** tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, neutrophils, lung inflammation, immune response, chemoattractants, antimycobacterial agents.

## Введение

Туберкулез (ТБ) до сих пор является одной из главных причин гибели людей от инфекционных заболеваний. Этому способствуют различные внешние факторы, в том числе миграция людей из неблагополучных по ТБ регионов, распространение штаммов микобактерий с лекарственной устойчивостью, а также возраст и генетическая предрасположенность человека к развитию ТБ, разнообразные иммунодефициты, в том числе ВИЧ-инфекция и СПИД.

Принято считать, что Т-лимфоциты CD4<sup>+</sup>, продуцирующие IFN $\gamma$ , и активированные этим цитокином макрофаги являются основными клетками, участвующими в борьбе с микобактериями [59, 65], хотя результаты некоторых недавних исследований [67] поставили ряд серьезных вопросов к данному постулату. Как бы то ни было, в развитие иммунного ответа к микобактериям вовлекаются все клетки иммунной системы, в том числе и нейтрофилы, вклад которых в борьбу с инфекцией и патогенез заболеваний, вызванных микобактериями, считается менее значительным, хотя он изучен далеко не полностью. Тем не менее на разных стадиях инфекционного процесса эти клетки могут существенно влиять на исход заболевания. Кроме того, одни и те же клетки иммунной системы могут проявлять защитные и патогенетические свойства в зависимости от стадии развития иммунного ответа. Считается, что одним из главных факторов патогенеза ТБ является избыточное, плохо контролируемое воспаление легочной ткани, приводящее к ее разрушению [88]. Микобактерии инициируют развитие иммунного ответа и воспаления, которое необходимо для защиты хозяина, но должно оставаться под жестким контролем, чтобы не закончиться развитием тяжелой патологии.

Микобактерии туберкулеза попадают в организм воздушно-капельным путем при вдыхании микрокапель мокроты, содержащих бактерии. В легких они поглощаются альвеолярными макрофагами (АМ) [64]. После этого АМ, содержащие микобактерии, мигрируют в интерстициальную ткань легкого. АМ высвобождают такие провоспалительные факторы, как TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [39], что привлекает и другие фагоциты: макрофаги CD64<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>MHCII<sup>+</sup>, нейтрофилы и, в меньшей степени, дендритные клетки и интерстициальные макрофаги. Высвобождающиеся из АМ микобактерии захватываются вновь прибывшими фагоцитами, и таким образом происходит диссеминация микобактерий в другие клетки иммунной системы [13]. Затем фагоциты с микобактериями внутри мигрируют в регионарные лимфоузлы (ЛУ), где происходит презентация антигенов микобактерий Т-лимфоцитам, и таким образом активируется ветвь адаптивного иммунного ответа.

Нейтрофилы — короткоживущие лейкоциты, которые в числе первых реагируют на проникновение микобактерий, мигрируют в легкие и поглощают микобактерии. У больных активным легочным туберкулезом нейтрофилы обнаруживаются в мокроте и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) [27] и являются основными фагоцитами, содержащими микобактерии. В одном из исследований, проведенных в эндемичном районе Африки, было показано, что у больных активным ТБ в крови значительно больше нейтрофилов, чем у здоровых контактных лиц или людей с латентным туберкулезом (оценка по положительной туберкулиновой пробе TST<sup>+</sup>). Шестимесячное лечение инфекции приводило к снижению числа нейтрофилов до уровня, характерного для латентных носителей [82]. В недавней работе также показано, что при туберкулезном плеврите накопление ней-

трофилов в плевральной полости ассоциировано с высоким уровнем маркеров воспаления в сыворотке крови, а также с более частым обнаружением микобактерий в плевральной жидкости [11]. При этом нейтрофилы, по-видимому, не обладают достаточными бактерицидными свойствами, т. е. они фагоцитируют, но не всегда эффективно убивают микобактерии [25]. Несмотря на достаточно значительное количество данных, полученных при исследовании больных ТБ или в экспериментальных моделях ТБ на животных, до сих пор нет единого мнения о роли нейтрофилов в борьбе с туберкулезной инфекцией. В этом обзоре мы обобщаем данные последних лет об участии нейтрофилов в туберкулезном воспалении. Мы обсуждаем неоднозначность их роли в зависимости от вирулентности микобактерий и генетических особенностей хозяина, активности притока нейтрофилов в очаг воспаления, а также времени персистенции в начальной и хронической стадии развития инфекционного процесса.

## Двойственная роль нейтрофилов.

### *Pro et contra*

Нейтрофилы являются активными участниками воспаления на всех стадиях развития инфекционного процесса. Взаимодействие микобактерий с нейтрофилами и запуск последующих реакций происходят при участии множества рецепторов на их поверхности. Это толл-подобные рецепторы (TLRs), лектиновые рецепторы (C-type lectins receptors, CLR) и рецепторы к цитокинам [19, 29, 44, 47, 75]. Нейтрофилы выделяют множество провоспалительных медиаторов, а также взаимодействуют с другими клетками иммунной системы, влияя на развитие воспалительного процесса. В зависимости от активности притока нейтрофилов, времени их персистенции в начальной или хронической стадии инфекции, а также степени дифференцировки, их роль в воспалительном процессе может быть различной.

Многие исследования показывают, что роль нейтрофилов при ТБ неоднозначна. В ряде работ описывается защитная роль нейтрофилов при ТБ. В частности, было показано, что накопление нейтрофилов у людей, контактировавших с больными туберкулезом, являлось фактором протекции, поскольку продуцируемые нейтрофилами пептиды, кателицидин LL-37 и липокалин-2, сдерживают рост бактерий [45]. Другой пример защитной роли нейтрофилов был продемонстрирован в модели ТБ на крысах. LPS-индуцированный приток нейтрофилов в значительной степени блокировал образование у них легочных гранул. При этом сами нейтрофилы, активированные LPS *in vivo*, напрямую или опо-

средованно убивали микобактерии *in vitro* [79]. В моделях на мышах и рыбах *Danio rerio* было показано, что нейтрофилы способствуют миграции дендритных клеток [6] и защищают от микобактерий за счет окислительных реакций [94]. Кроме того, предполагалось, что нейтрофилы взаимодействуют с макрофагами и способствуют лучшему контролю инфекции благодаря продукции цитокинов и высвобождению содержимого специфических гранул, которые в свою очередь активируют оба типа клеток и привлекают новые фагоциты [83, 94]. Наконец, в одном из последних исследований показано, что нейтрофилы высвобождают внеклеточные везикулы, способствующие межклеточным взаимодействиям с последующей продукцией супероксид-аниона. Это приводит к повышению экспрессии в макрофагах ассоциированного с аутофагией маркера LC3-II. Последующее увеличение уровня аутофагии зараженных макрофагов приводит к подавлению роста бактерий внутри них [31]. Таким образом, довольно значительное количество исследований свидетельствует о защитной роли нейтрофилов.

С другой стороны, многие данные, полученные в экспериментальных моделях ТБ на животных, свидетельствуют о патогенетической роли нейтрофилов. Уровень нейтрофильного воспаления зависит от устойчивости к ТБ используемых линий мышей, а также от вирулентности бактерий. Большая часть исследований ТБ в модели на мышах проведены на относительно резистентной линии C57BL/6 (B6). Иммунный ответ, легочная патология, состав гранул, формирующихся при аэрозольном заражении таких животных, не похожи на аналогичные процессы в организме человека. Это вполне объяснимо: поскольку заболевают именно чувствительные, а не устойчивые к ТБ люди, резистентных животных нельзя считать оптимальной моделью. У мышей B6 наблюдается лишь небольшой приток нейтрофилов в легкие на ранних сроках после инфицирования по сравнению с чувствительными мышами [37]. Удаление нейтрофилов у таких мышей непосредственно перед заражением [71, 95] или в острой фазе [70] не влияет на количество бактерий и патологию легких. Примечательно, что если для заражения использовать более вирулентный для мышей штамм микобактерий *M. tuberculosis* Erdman или клинический гипервирулентный изолят HN878, то даже у мышей B6 уровень инфильтрации нейтрофилов в легких повышается и образуются подобные человеческим гранулы [12].

Совсем другая картина наблюдается у чувствительных к микобактериям животных. Например, инфицирование высокочувствительных к ТБ мышей линии I/St приводит к избыточному притоку нейтрофилов в легкие, что

влечет за собой быструю гибель животных [25]. Нейтрофилы многих других чувствительных к ТБ линий мышей образуют некротические очаги внутри гранулем [35, 37, 46, 95], выделяя при распаде множество факторов, привлекающих в область воспаления новые клетки, которые замещают здоровую ткань легкого. Удаление нейтрофилов у чувствительной к ТБ линии I/St в первые дни после заражения приводит к уменьшению бактериальной нагрузки в органах, снижению кахексии и увеличению продолжительности жизни таких животных [95].

Многие исследователи считают, что именно нейтрофилы являются участниками терминальной стадии развития инфекции, приводя к распаду ткани легкого [23, 31, 32, 53]. В пользу этой теории свидетельствует исследование, демонстрирующее, что нейтрофилы являются предпочтительной нишей для размножения микобактерий у чувствительных к ТБ мышей на поздних сроках развития инфекционного процесса, тогда как эффективный Т-клеточный ответ направлен на элиминацию бактерий внутри макрофагов, но не нейтрофилов [41]. Показано также, что даже мыши устойчивой линии В6 с выключенным в нейтрофилах и моноцитах геном *atg5*, контролирующим процесс аутофагии, умирают уже через 30–40 дней после заражения *M. tuberculosis* от избыточного притока нейтрофилов в легкие и увеличения размеров очагов поражения [10, 36]. При этом удаление нейтрофилов даже у устойчивых мышей В6 в хронической фазе развития инфекционного процесса снижает бактериальную нагрузку в легких и селезенке [70]. Приведенные данные свидетельствуют о неоднозначной роли нейтрофилов. Однако удаление избыточного числа нейтрофилов и у чувствительных, и у устойчивых к инфекции животных снижает тяжесть патологического процесса и уменьшает бактериальную нагрузку в легких.

## Факторы, регулирующие миграцию нейтрофилов

Множество хемокинов, цитокинов и других белковых молекул привлекают нейтрофилы в инфицированное легкое. Такие хемоаттрактанты производят различные эпителиальные, эндотелиальные и иммунокомпетентные клетки, а также сами нейтрофилы, таким образом образуя петлю положительной обратной связи. Среди этих молекул CXCL1, CXCL2, CXCL5, TNF $\alpha$  и G/GM-CSF, активирующие и способствующие дифференцировке, созреванию и миграции нейтрофилов, а также IL-1 $\beta$ , G/GM-CSF и IL-3, которые необходимы для выживания нейтрофилов и созревания их гранул [80, 85, 92]. В модели на мышах показано, что некоторые

лиганды хемокиновых рецепторов CCR1 (CCL3, CCL4, CCL5 и CCL7), CXCR1 и CXCR2 (CXCL1, CXCL2, CXCL3 и CXCL5) повышают экспрессию в ответ на туберкулезную инфекцию, что способствует притоку нейтрофилов [58]. В этой же работе показано, что TLR2-зависимая продукция CXCL5 эпителиальными клетками легкого стимулирует приток нейтрофилов и способствует деструкции ткани легкого, тогда как выключение генов для CXCR2 или CXCL5 приводит к уменьшению патологии легких инфицированных животных. Niazi M.K.K. и соавт. показали на аутбредных мышах, что тяжесть течения ТБ ассоциирована с накоплением нейтрофилов и формированием некротических очагов [57]. При этом было установлено, что уровень некроза нейтрофилов в легких прямо коррелирует с уровнем продукции привлекающего нейтрофилы хемокина CXCL1. В недавнем исследовании Scott N.R. и соавт. [70] показали, что уровень CXCL1 и CXCL10 в крови больных активным ТБ выше, чем у здоровых доноров, что также указывает на роль этих хемокинов в патогенезе ТБ.

При активном ТБ в легких преобладают нейтрофилы и умирающие некрозом макрофаги. Такие клетки продуцируют белок кальпротектин S100 [31] из семейства молекул DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern). Уровень белков S100A8/A9 в сыворотке крови больных активным ТБ прямо коррелирует со степенью развития воспаления в легких и тяжестью течения болезни. Продуцируемый нейтрофилами S100A8/A9 снижается уже через 2 недели лечения пациентов правильно подобранными антибиотиками и вновь повышается после реактивации микобактерий. Кроме того, по последним данным, уровень мРНК S100A8 и S100A9 в крови у пациентов с латентным ТБ значительно повышается примерно за 6 месяцев до диагностики прогрессирующего ТБ, по сравнению со здоровыми людьми или теми, у кого не развился активный ТБ [70]. Гетеродимер белков S100A8/A9 является аутокринным регулятором. Так, Gopal R. и соавт. показали, что цитокин IL-17 способствует накоплению нейтрофилов, продуцирующих S100A8/A9, которые в свою очередь индуцируют приток нейтрофилов и моноцитов посредством активации продукции провоспалительных хемокинов и цитокинов [66, 81], а также регулируя уровень экспрессии интегрин CD11b, необходимого для накопления нейтрофилов в легких. Показано, что генетический нокаут S100A9 у мышей В6 приводит к лучшему контролю микобактериальной инфекции в хронической стадии и снижает степень реактивации ТБ [70].

Во многочисленных работах с использованием модели ТБ на мышах с нокаут-мутациями по разным иммунологически активным генам

показано участие соответствующих белков в регуляции нейтрофильного воспаления. В частности, в отсутствие цитокина IL-18, необходимого для формирования IFN $\gamma$ -продуцирующих Т-клеток CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, у мышей развивается усиленное воспаление в легких, сопровождающееся увеличенным притоком нейтрофилов и повышенной экспрессией генов цитокинов и хемокинов IL-6, IL-17, CXCL1, CXCL2, CCL2 и CCL3 в сыворотке и легочной ткани [69]. У мышей без сигнальной молекулы CARD9, проводящей сигнал от разных PRRs (Pattern Recognition Receptors), наблюдается повышенный уровень воспалительных факторов CCL2, CXCL1 и G-CSF и увеличенный приток нейтрофилов в легкие [22]. В отсутствие фактора MIF (Macrophage migration inhibitory factor), производимого макрофагами, лимфоцитами и легочными эпителиальными клетками, также развивается более тяжелое течение инфекционного процесса с увеличенным количеством нейтрофилов и уровнем CXCL2 и G-CSF [18]. У мышей ВМС с нокаутом гена рецептора для IFN $\gamma$  в эпителиальных и эндотелиальных клетках неконтролируемый рост микобактерий в легких сопровождается массивным притоком нейтрофилов и повышенной экспрессией CCL3, CXCL2, CXCL5, IL-1 $\beta$  и MMP-9 [21].

Таким образом, большое количество цитокинов, хемокинов и других молекул, в том числе производимых самими нейтрофилами, прямо или опосредованно влияют на приток этих клеток в зараженное легкое.

## Влияние нейтрофилов на окружающие клетки и воспаление при ТБ

Нейтрофилы производят множество цитокинов и хемокинов, воздействующих на окружающие клетки и влияющих на развитие иммунного ответа. В частности, они секретируют IL-1 $\alpha$ , CXCL1/KC, CXCL8/IL-8, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , GM-CSF, металлопротеиназы (MMPs) и другие активные молекулы [61, 62, 68].

Выделяемые нейтрофилами хемокины CXCL1 и CXCL8 [3, 34, 73, 78, 91], а также цитокины IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  привлекают новые нейтрофилы в область воспаления и активируют их, способствуя дегрануляции, развитию кислородного взрыва и стимулируя секреторную активность (подробно обсуждено в обзоре [77]). Одна из ключевых ролей IL-1 $\beta$  — индукция высвобождения эйкозаноидов, простагландина E2 (PGE2) и лейкотриена B4 (LTB4) нейтрофилами и макрофагами. Эйкозаноиды — важные липидные медиаторы воспаления, быстро синтезируемые фагоцитами при туберкулезной инфекции и привлекающие новые нейтрофилы в область воспаления. Кроме того, LTB4 стимулирует

фагоцитоз и бактерицидную активность нейтрофилов. Этот механизм основан на взаимодействии нейтрофилов с микобактериями посредством TLRs (Toll Like Receptors), активирующими NF- $\kappa$ B, что опять-таки приводит к экспрессии в нейтрофилах генов воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  [38, 51].

Считается также, что нейтрофилы являются вспомогательным источником IFN $\gamma$ . Его синтез стимулируется цитокином IL-12, либо непосредственно, либо в сочетании с другими стимулами — LPS, IL-2, IL-18 и IL-15 [26]. Показано, что у больных легочным ТБ патология ассоциирована с нейтрофилами, продуцирующими IFN $\gamma$  и интерфероны 1 типа. При этом в клетках крови меняются сигнальные пути, инициированные IFN $\gamma$  и интерферонами 1 типа нейтрофильного происхождения [4]. IFN 1 типа способствуют прогрессированию заболевания, тогда как IFN $\gamma$  может быстро стимулировать уничтожение микобактерий [24].

Как уже отмечено выше, нейтрофилы одними из первых проникают в легкое после инфицирования микобактериями и быстро накапливаются там. Пик накопления инфицированных нейтрофилов предшествует пику накопления инфицированных дендритных клеток (ДК) в легких мышей [95]. Показано, что нейтрофилы усиливают миграцию ДК в лимфоузлы, а также доставляют бактерии для вторичного фагоцитоза другим фагоцитам, способствуя более эффективной презентации микобактериальных антигенов лимфоцитам CD4<sup>+</sup> [6]. Так, имеются данные, что при внутрикожном введении BCG нейтрофилы фагоцитируют микобактерии и доставляют их в дренирующие лимфоузлы [1]. В другой работе было продемонстрировано, что удаление нейтрофилов при иммунизации мышей модифицированной вакциной mC2-CMX (*M. smegmatis*, продуцирующая белки Ag85c, MPT51 и HspX *M. tuberculosis*) нарушало формирование специфического Th1-зависимого ответа, а также ухудшало контроль инфекции при последующем заражении [84].

## Воздействие нейтрофилов на микобактерии

Нейтрофилы напрямую или опосредованно воздействуют на микобактерии, используя различные окислительные и неокислительные реакции. Фагоцитоз микобактерий нейтрофилами провоцирует их дегрануляцию. В результате из нейтрофильных гранул высвобождаются различные протеазы (в том числе эластаза, катепсин G, протеаза 3), гидролазы, антимикробные пептиды (АМП) и оксиданты — компоненты так называемого «кислородного взрыва» [14, 15, 17, 40, 49, 56]. Стоит отметить, что высвобож-

дающиеся агенты действуют не только на микобактерии, но и на клетки окружающих тканей. В частности, оксиданты приводят к разрушению ткани за счет активации различных металлопротеиназ [54]. Нейтрофилы также производят активные формы азота и кислорода [47]. Выделяемые активные формы кислорода (АФК) способствуют развитию некроза нейтрофилов. Блокирование АФК приводит к остановке развития некроза и эффероцитозу — поглощению умирающих зараженных нейтрофилов макрофагами, что вызывает защитный эффект при ТБ, способствуя подавлению инфекции [16].  $H_2O_2$  — пероксид водорода, один из компонентов кислородного взрыва. Показано, что сам  $H_2O_2$  слабо действует на микобактерии [87], однако образование этих молекул способствует миграции нейтрофилов и пролонгирует воспаление в ткани [55]. Кроме того, показано, что АФК влияют на NF- $\kappa$ B [50, 89] с последующей индукцией выработки IL-1 $\beta$  и IL-8 (CXCL8). АФК также способствуют секреции TNF $\alpha$ , MIP-2 и выбросу нейтрофильных ловушек, NETs (Neutrophil Extracellular Traps) [19].

Роль NETs при ТБ исследована недостаточно подробно, но установлено, что такие ловушки образуются при непосредственном воздействии микобактерий на нейтрофилы [28]. Предполагается, что NETs способствуют физическому задержанию микобактерий и ограничивают их распространение в другие органы, а также создают барьер для токсических веществ [8]. Считается также, что выброс NETs нейтрофилами способствует концентрации антимикробных факторов [9, 60].

Гранулы нейтрофилов могут сливаться с фаголизосомами с высвобождением АМП. На сегодняшний день у человека обнаружено 3 группы АМП: дефензины, кателицидины и гистатины [30, 96]. Эти короткие, положительно заряженные молекулы проникают в бактериальные клетки, связываются с мембраной, образуя поры и каналы или выстилая ее изнутри, и формируют комплексы с ДНК и РНК, в результате чего бактерии погибают.

В азурофильных гранулах содержатся  $\alpha$ -дефензины. Однако вирулентные микобактерии успешно блокируют слияние фагосом с такими гранулами, вследствие чего эффект дефензинов ограничен [52]. Если же азурофильные гранулы апоптотических нейтрофилов попадают в макрофаги, рост микобактерий в них подавляется [33]. Для некоторых дефензинов показано прямое действие на микобактерии. NHP-1 (Human neutrophil peptide 1) подавляет рост *M. tuberculosis* в культуре и внутри макрофагов *in vivo* и *in vitro* [72]. Азурицидин лишь частично подавляет рост *M. tuberculosis* в культуре [33]. Для катепсинов показан ингибирующий эф-

фект только в отношении *M. bovis* BCG [76]. Специфические гранулы нейтрофилов содержат белок кателицидин. Попадание микобактерий в нейтрофилы приводит к отщеплению протеиназой 3 C-терминального пептида кателицидина LL-37 [63], который подавляет рост микобактерий в нейтрофилах [45]. Показано также, что описанный выше цитоплазматический белок нейтрофилов кальпротектин S100A8/A9, вырабатываемый в ответ на туберкулезную инфекцию, ограничивает рост микобактерий, связывая необходимые им катионы цинка [33].

Таким образом, хотя эволюционно нейтрофилы имеют множество механизмов воздействия на патоген, микобактерии не очень чувствительны к этим реакциям, по-видимому, благодаря формированию достаточного числа защитных механизмов, позволяющих бактериям выживать внутри этих клеток.

## Апоптоз или некроз?

Фагоцитоз микобактерий нейтрофилами приводит к смерти нейтрофилов путем развития апоптоза или некроза. Многие исследования четко демонстрируют, что развитие апоптоза или некроза связано с вирулентностью микобактерий, а блокирование апоптоза микобактериями способствует их выживанию [5, 20, 86]. В случае смерти нейтрофилов путем некроза гибели микобактерий не происходит [43]. Более того, макрофаги, поглощающие некротизированные нейтрофилы, содержащие микобактерии, также неэффективно подавляют рост последних [16]. Развитию некроза способствуют выделяемые нейтрофилами АФК. Если же их заблокировать, то нейтрофил гибнет путем апоптоза. При фагоцитозе непосредственно бактерий или бактерий, опсонизированных комплементом или антителами, в нейтрофилах запускается программа фагоцитоз-индуцированной клеточной смерти, PICD (Phagocytosis-Induced Cell Death), необходимой для очистки организма от погибающих клеток путем последующего эффероцитоза [48]. Вследствие реализации PICD или апоптоза микобактерии остаются инкапсулированными в апоптотических гранулах и не препятствуют слиянию и созреванию фагосом и лизосом макрофагов после эффероцитоза [15]. Такие макрофаги полноценно справляются с бактериями и убивают их.

В опытах *in vitro* показано, что добавление некротических нейтрофилов к клеткам крови способствует метаболизму микобактерий, а также повышенной продукции противовоспалительного цитокина IL-10, ростовых факторов G-CSF и GM-CSF, а также хемокина CCL2 — аттрактанта моноцитов [43]. Основная функция этих молекул — привлечение в очаг новых клеток.

G-CSF поддерживает рост и размножение предшественников нейтрофилов в костном мозге, а GM-CSF действует на ранние предшественники нейтрофилов и моноцитов и их незрелые формы. Кроме того, G-CSF и GM-CSF могут опосредовано действовать на функции и фенотип нейтрофилов [7, 74, 90], замедляя развитие апоптоза, а также усиливая окислительные реакции, приводящие к разрушению легочной ткани. Важно отметить, что при индукции микобактериями некроза мигрирующие в область воспаления новые клетки также погибают некрозом и высвобождают все больше медиаторов воспаления и разрушения ткани, что в результате и приводит к гибели животного [42].

## Заключение

Таким образом, нейтрофилы, одними из первых мигрирующие в область попадания микобактерий и начинающегося воспалительного процесса, часто не справляются с патогеном. Запуская каскад реакций, направленных про-

тив микобактерий, но малоэффективных, нейтрофилы привлекают новые клетки в область воспаления, заполняя легочную ткань, необходимую для дыхания. В случае развития PICD и апоптоза нейтрофилы подвергаются эффероцитозу макрофагами с последующим подавлением инфекции и воспаления, чего не происходит при некрозе нейтрофилов. При этом если на первых этапах развития иммунного ответа нейтрофилы могут способствовать активации Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и миграции ДК в лимфоузлы, иницируя тем самым ответ на патоген, то длительное персистирование нейтрофилов в легком оказывает пагубный эффект. Нейтрофилы таким образом могут выступать в роли «троянского коня», экранируя бактерии от более эффективных защитных действий макрофагов и параллельно провоцируя излишнее воспаление. В связи с этим очень важен баланс некоего «среднего» уровня индукции и поддержания иммунного ответа для обеспечения эффективной защиты от микобактериальной инфекции без разрушения легочной ткани.

## Список литературы/References

1. Abadie V., Badell E., Douillard P., Ensergueix D., Leenen P.J.M., Tanguy M., Fiette L., Saeland S., Gicquel B., Winter N. Neutrophils rapidly migrate via lymphatics after Mycobacterium bovis BCG intradermal vaccination and shuttle live bacilli to the draining lymph nodes. *Blood*, 2005, vol. 106, pp. 1843–1850. doi: 10.1182/blood-2005-03-1281
2. Bazzoni F., Cassatella M.A., Rossi F., Ceska M., Dewald B., Baggiolini M. Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide 1/interleukin 8. *J. Exp. Med.*, 1991, vol. 173, pp. 771–774. doi: 10.1084/jem.173.3.771
3. Berry M.P.R., Graham C.M., McNab F.W., Xu Z., Bloch S.A.A., Oni T., Wilkinson K.A., Banchereau R., Skinner J., Wilkinson R.J., Quinn C., Blankenship D., Dhawan R., Cush J.J., Mejias A., Ramilo O., Kon O.M., Pascual V., Banchereau J., Chaussabel D., O'Garra A. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature*, 2010, vol. 466, pp. 973–977. doi: 10.1038/nature09247
4. Blomgran R., Desvignes L., Briken V., Ernst J.D. Mycobacterium tuberculosis inhibits neutrophil apoptosis, leading to delayed activation of naive CD4 T cells. *Cell Host Microbe*, 2012, vol. 11, pp. 81–90. doi: 10.1016/j.chom.2011.11.012
5. Blomgran R., Ernst J.D. Lung neutrophils facilitate activation of naive antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, pp. 7110–7119. doi: 10.4049/jimmunol.1100001
6. Bober L.A., Grace M.J., Pugliese-Sivo C., Rojas-Triana A., Waters T., Sullivan L.M., Narula S.K. The effect of GM-CSF and G-CSF on human neutrophil function. *Immunopharmacology*, 1995, vol. 29, pp. 111–119. doi: 10.1016/0162-3109(94)00050-P
7. Braian C., Hoge V., Stendahl O. Mycobacterium tuberculosis-induced neutrophil extracellular traps activate human macrophages. *J. Innate Immun.*, 2013, vol. 5, pp. 591–602. doi: 10.1159/000348676
8. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, vol. 303, pp. 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385
9. Castillo E.F., Dekonenko A., Arko-Mensah J., Mandell M.A., Dupont N., Jiang S., Delgado-Vargas M., Timmins G.S., Bhattacharya D., Yang H., Hutt J., Lyons C.R., Dobos K.M., Deretic V. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 46, pp. E3168–E3176. doi: 10.1073/pnas.1210500109
10. Choi H., Chon H.R., Kim K., Kim S., Oh K.J., Jeong S.H., Jung W.J., Shin B., Jhun B.W., Lee H., Park H.Y., Koh W.J. Clinical and laboratory differences between lymphocyte- and neutrophil-predominant pleural tuberculosis. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 10: e0165428. doi: 10.1371/journal.pone.0165428
11. Choreño-Parra J.A., Bobba S., Rangel-Moreno J., Ahmed M., Mehra S., Rosa B., Martin J., Mitreva M., Kaushal D., Zúñiga J., Khader S.A. Mycobacterium tuberculosis HN878 infection induces human-like B-cell follicles in mice. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 221, pp. 1636–1646. doi: 10.1093/infdis/jiz663
12. Cohen S.B., Gern B.H., Delahaye J.L., Adams K.N., Plumlee C.R., Winkler J.K., Sherman D.R., Gerner M.Y., Urdahl K.B. Alveolar macrophages provide an early Mycobacterium tuberculosis niche and initiate dissemination. *Cell Host Microbe*, 2018, vol. 24, pp. 439–446. doi: 10.1016/j.chom.2018.08.001
13. Condliffe A.M., Chilvers E.R., Haslett C., Dransfield I. Priming differentially regulates neutrophil adhesion molecule expression/function. *Immunology*, 1996, vol. 89, pp. 105–111. doi: 10.1046/j.1365-2567.1996.d01-711.x
14. Corleis B., Korbel D., Wilson R., Bylund J., Chee R., Schaible U.E. Escape of Mycobacterium tuberculosis from oxidative killing by neutrophils. *Cell Microbiol.*, 2012, vol. 14, pp. 1109–1121. doi: 10.1111/j.1462-5822.2012.01783.x

15. Dallenga T., Repnik U., Corleis B., Eich J., Reimer R., Griffiths G.W., Schaible U.E. M. tuberculosis-induced necrosis of infected neutrophils promotes bacterial growth following phagocytosis by macrophages. *Cell Host Microbe*, 2017, vol. 22, pp. 519.e3–530.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.09.003
16. Dapino P., Dallegrì F., Ottonello L., Sacchetti C. Induction of neutrophil respiratory burst by tumour necrosis factor-alpha; priming effect of solid-phase fibronectin and intervention of CD11b-CD18 integrins. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, vol. 94, pp. 533–538. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb08230.x
17. Das R., Koo M.S., Kim B.H., Jacob S.T., Subbian S., Yao J., Leng L., Levy R., Murchison C., Burman W.J., Moore C.C., Michael Scheld W., David J.R., Kaplan G., MacMicking J.D., Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a critical mediator of the innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, vol. 110: E2997. doi: 10.1073/pnas.1301128110
18. Deffert C., Cachat J., Krause K.H. Phagocyte NADPH oxidase, chronic granulomatous disease and mycobacterial infections. *Cell Microbiol.*, 2014, vol. 16, pp. 1168–1178. doi: 10.1111/cmi.12322
19. DeLeo F.R. Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens. *Apoptosis*, 2004, vol. 9, pp. 399–413. doi: 10.1023/B:APP T.0000031448.64969.fa
20. Desvignes L., Ernst J.D. Interferon- $\gamma$ -responsive nonhematopoietic cells regulate the immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Immunity*, 2009, vol. 31, pp. 974–985. doi: 10.1016/j.immuni.2009.10.007
21. Dorhoi A., Desel C., Yermeev V., Pradl L., Brinkmann V., Mollenkopf H.J., Hanke K., Gross O., Ruland J., Kaufmann S.H.E. The adaptor molecule CARD9 is essential for tuberculosis control. *J. Exp. Med.*, 2010, vol. 207, pp. 777–792. doi: 10.1084/jem.20090067
22. Dorhoi A., Iannaccone M., Farinacci M., Faé K.C., Schreiber J., Moura-Alves P., Nouailles G., Mollenkopf H.J., Oberbeck-Müller D., Jörg S., Heinemann E., Hahnke K., Löwe D., Del Nonno F., Goletti D., Capparelli R., Kaufmann S.H.E. MicroRNA-223 controls susceptibility to tuberculosis by regulating lung neutrophil recruitment. *J. Clin. Invest.*, 2013, vol. 123, pp. 4836–4848. doi: 10.1172/JCI67604
23. Ellison M.A., Gearheart C.M., Porter C.C., Ambruso D.R. IFN- $\gamma$  alters the expression of diverse immunity related genes in a cell culture model designed to represent maturing neutrophils. *PLoS One*, 2017, vol. 12: e0185956. doi: 10.1371/journal.pone.0185956
24. Eruslanov E.B., Lyadova I.V., Kondratieva T.H., Majorov K.B., Scheglov I.V., Orlova M.O., Apt A.S. Neutrophil responses to Mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible and resistant mice neutrophil responses to Mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible and resistant mice. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, pp. 1744–1753. doi: 10.1128/IAI.73.3.1744
25. Ethuin F., Gérard B., Benna J.E., Boutten A., Gougereot-Pocidallo M.A., Jacob L., Chollet-Martin S. Human neutrophils produce interferon gamma upon stimulation by interleukin-12. *Lab. Invest.*, 2004, vol. 84, pp. 1363–1371. doi: 10.1038/labinvest.3700148
26. Eum S.Y., Kong J.H., Hong M.S., Lee Y.J., Kim J.H., Hwang S.H., Cho S.H., Via S.N., Laura E., Clifton B.E. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB. *Chest*, 2010, vol. 137, pp. 122–128. doi: 10.1378/chest.09-0903
27. Francis R.J., Butler R.E., Stewart G.R. Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 is a leukocidin causing Ca<sup>2+</sup> influx, necrosis and neutrophil extracellular trap formation. *Cell Death Dis.*, 2014, vol. 5: e1474. doi: 10.1038/cddis.2014.394
28. Futosi K., Fodor S., Mócsai A. Reprint of neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int. Immunopharmacology*, 2013, vol. 17, pp. 1185–1197. doi: 10.1016/j.intimp.2013.11.010
29. Ganz T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, vol. 3, pp. 710–720. doi: 10.1038/nri1180
30. Gopal R., Monin L., Torres D., Slight S., Mehra S., McKenna K.C., Junecko B.A.F., Reinhart T.A., Kolls J., Báez-Saldaña R., Cruz-Lagunas A., Rodríguez-Reyna T.S., Kumar N.P., Tessier P., Roth J., Selman M., Becerril-Villanueva E., Baquera-Heredia J., Cumming B., Kasprovicz V.O., Steyn A.J.C., Babu S., Kaushal D., Zúñiga J., Vogl T., Rangel-Moreno J., Khader Sh.A. S100A8/A9 proteins mediate neutrophilic inflammation and lung pathology during tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 188, pp. 1137–1146. doi: 10.1164/rccm.201304-0803OC
31. Alvarez-Jiménez V.D., Leyva-Paredes K., Campillo-Navarro M., Romo-Cruz I., Hugo Rosales-García V., Castañeda-Casimiro J., González-Pozos S., Manuel Hernández J., Wong-Baeza C., Estela García-Pérez B., Ortiz-Navarrete V., Estrada-Parra S., Serafín-López J., Wong-Baeza I., Estrada-García I. Extracellular vesicles released from Mycobacterium tuberculosis-infected neutrophils promote macrophage autophagy and decrease intracellular mycobacterial survival. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 272. doi: 10.3389/fimmu.2018.00272
32. Hilda J.N., Das S., Tripathy S.P., Hanna L.E. Role of neutrophils in tuberculosis: a bird's eye view. *Innate Immun.*, 2020, vol. 26, no. 4, pp. 240–247. doi: 10.1177/1753425919881176
33. Jena P., Mohanty S., Mohanty T., Kallert S., Morgelin M., Lindstrøm T., Borregaard N., Stenger S., Sonawane A., Sørensen O.E. Azurophil granule proteins constitute the major mycobactericidal proteins in human neutrophils and enhance the killing of mycobacteria in macrophages. *PLoS One*, 2012, vol. 7: e50345. doi: 10.1371/journal.pone.0050345
34. Jin L., Batra S., Douda D.N., Palaniyar N., Jeyaseelan S. CXCL1 contributes to host defense in polymicrobial sepsis via modulating T cell and neutrophil functions. *J. Immunol.*, 2014, vol. 193, pp. 3549–3558. doi: 10.4049/jimmunol.1401138
35. Keller C., Hoffmann R., Lang R., Brandau S., Hermann C., Ehlers S. Genetically determined susceptibility to tuberculosis in mice causally involves accelerated and enhanced recruitment of granulocytes. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, pp. 4295–4309. doi: 10.1128/IAI.00057-06
36. Kimmey J.M., Huynh J.P., Weiss L.A., Park S., Kambal A., Debnath J., Virgin H.W., Stallings C.L. Unique role for ATG5 in neutrophil-mediated immunopathology during M. tuberculosis infection. *Nature*, 2015, vol. 528, pp. 565–569. doi: 10.1038/nature16451
37. Kondratieva T.K., Rubakova E.I., Linge I.A., Evstifeev V.V., Majorov K.B., Apt A.S. B cells delay neutrophil migration toward the site of stimulus: tardiness critical for effective Bacillus Calmette–Guerin vaccination against tuberculosis infection in mice. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, pp. 1227–1234. doi: 10.4049/jimmunol.0902011



38. Kroon E.E., Coussens A.K., Kinnear C., Orlova M., Möller M., Seeger A., Wilkinson R.J., Hoal E.G., Schurr E. Neutrophils: innate effectors of TB resistance? *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2637. doi: 10.3389/fimmu.2018.02637
39. Law K., Weiden M., Harkin T., Tchou-Wong K., Chi C., Rom W.N. Increased release of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, vol. 153, pp. 799–804. doi: 10.1164/ajrccm.153.2.8564135
40. Liles W.C., Ledbetter J.A., Waltersdorff A.W., Klebanoff S.J. Cross-linking of CD18 primes human neutrophils for activation of the respiratory burst in response to specific stimuli: Implications for adhesion-dependent physiological responses in neutrophils. *J. Leukoc. Biol.*, 1995, vol. 58, pp. 690–697. doi: 10.1002/jlb.58.6.690
41. Lovewell R.R., Baer C.E., Mishra B.B., Smith C.M., Sasseti C.M. Granulocytes act as a niche for Mycobacterium tuberculosis growth. *Mucosal Immunol.*, 2020, vol. 14, pp. 229–241. doi: 10.1038/s41385-020-0300-z
42. Lowe D.M., Bandara A.K., Packe G.E., Barker R.D., Wilkinson R.J., Griffiths C.J., Martineau A.R. Neutrophilia independently predicts death in tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, pp. 1752–1757. doi: 10.1183/09031936.00140913
43. Lowe D.M., Demaret J., Bangani N., Nakiwala J.K., Goliath R., Wilkinson K.A., Wilkinson R.J., Martineau A.R. Differential effect of viable versus necrotic neutrophils on mycobacterium tuberculosis growth and cytokine induction in whole blood. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 27. doi: 10.3389/fimmu.2018.00903
44. Lyadova I.V. Review article neutrophils in tuberculosis: heterogeneity shapes the way? *Mediators Inflamm.*, 2017, vol. 2017: 8619307. doi: 10.1155/2017/8619307
45. Martineau A.R., Newton S.M., Wilkinson K.A., Kampmann B., Hall B.M., Nawroly N., Packe G., Davidson R.N., Griffiths C.J., Wilkinson R.J. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria. *J. Clin. Invest.*, 2007, vol. 117, pp. 1988–1994. doi: 10.1172/JCI31097
46. Marzo E., Vilaplana C., Tapia G., Diaz J., Garcia V., Cardona P.-J. Damaging role of neutrophilic infiltration in a mouse model of progressive tuberculosis. *Tuberculosis*, 2014, vol. 94, pp. 55–64. doi: 10.1016/j.tube.2013.09.004
47. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The Multifaceted functions of neutrophils. *Annu. Rev. Pathol.*, 2014, vol. 9, pp. 181–218. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023
48. McCracken J.M., Allen L.A.H. Regulation of human neutrophil apoptosis and lifespan in health and disease. *J. Cell Death*, 2014, vol. 7, pp. 15–23. doi: 10.4137/JCD.S11038
49. Miralda I., Uriarte S.M., McLeish K.R. Multiple phenotypic changes define neutrophil priming. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2017, vol. 7: 217. doi: 10.3389/fcimb.2017.00217
50. Mitra S., Abraham E. Participation of superoxide in neutrophil activation and cytokine production. *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Basis. Dis.*, 2006, vol. 1762, pp. 732–741. doi: 10.1016/j.bbdis.2006.06.011
51. Muefong C.N., Sutherland J.S. Neutrophils in tuberculosis-associated inflammation and lung pathology. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 962. doi: 10.3389/fimmu.2020.00962
52. N'Diaye E.-N., Darzacq X., Astarie-Dequeker C., Daffé M., Calafat J., Maridonneau-Parini I. Fusion of azurophil granules with phagosomes and activation of the tyrosine kinase hck are specifically inhibited during phagocytosis of mycobacteria by human neutrophils. *J. Immunol.*, 1998, vol. 161, pp. 4983–4991.
53. Nandi B., Behar S.M. Regulation of neutrophils by interferon- $\gamma$  limits lung inflammation during tuberculosis infection. *J. Exp. Med.*, 2011, vol. 208, pp. 2251–2262. doi: 10.1084/jem.20110919
54. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*, 2002, vol. 420, pp. 846–852. doi: 10.1038/nature01320
55. Nathan C., Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, pp. 349–361. doi: 10.1038/nri3423
56. Neufert C., Pai R.K., Noss E.H., Berger M., Boom W.H., Harding C.V. Mycobacterium tuberculosis 19-kDa lipoprotein promotes neutrophil activation. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, pp. 1542–1549. doi: 10.4049/jimmunol.167.3.1542
57. Niazi M.K.K., Dhulekar N., Schmidt D., Major S., Cooper R., Abeijon C., Gatti D.M., Kramnik I., Yener B., Gurcan M., Beamer G. Lung necrosis and neutrophils reflect common pathways of susceptibility to Mycobacterium tuberculosis in genetically diverse, immune-competent mice. *Dis. Model. Mech.*, 2015, vol. 8, pp. 1141–1153. doi: 10.1242/dmm.020867
58. Nouailles G., Dorhoi A., Koch M., Zerrahn J., Weiner J., Faé K.C., Arrey F., Kuhlmann S., Bandermann S., Loewe D., Mollenkopf H.J., Vogelzang A., Meyer-Schwesinger C., Mittrücker H.W., McEwen G., Kaufmann S.H.E. CXCL5-secreting pulmonary epithelial cells drive destructive neutrophilic inflammation in tuberculosis. *J. Clin. Invest.*, 2014, vol. 124, pp. 1268–1282. doi: 10.1172/JCI172030
59. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P.R. The immune response in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 31, pp. 475–527. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939
60. Papayannopoulos V., Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol.*, 2009, vol. 30, pp. 513–521. doi: 10.1016/j.it.2009.07.011
61. Petrofsky M., Bermudez L.E. Neutrophils from Mycobacterium avium-infected mice produce TNF $\alpha$ , IL-12, and IL-1 $\beta$  and have a putative role in early host response. *Clin. Immunol.*, 1999, vol. 91, pp. 354–358. doi: 10.1006/clim.1999.4709
62. Riedel D.D., Kaufmann S.H.E. Chemokine secretion by human polymorphonuclear granulocytes after stimulation with mycobacterium tuberculosis and lipoarabinomannan. *Infect. Immun.*, 1997, vol. 65, pp. 4620–4623. doi: 10.1128/IAI.65.11.4620-4623.1997
63. 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, pp. 935–941. doi: 10.1128/IAI.01218-07
64. Russell D.G. Mycobacterium tuberculosis: here today, and here tomorrow. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2001, vol. 2, pp. 569–577. doi: 10.1038/35085034
65. Russell D.G. Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, vol. 5, pp. 39–47. doi: 10.1038/nrmicro1538
66. Ryckman C., McColl S.R., Vandal K., De Médicis R., Lussier A., Poubelle P.E., Tessier P.A. Role of S100A8 and S100A9 in neutrophil recruitment in response to monosodium urate monohydrate crystals in the air-pouch model of acute gouty arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003, vol. 48, pp. 2310–2320. doi: 10.1002/art.11079

67. Sakai S., Kauffman K.D., Sallin M.A., Sharpe A.H., Young H.A., Ganusov V.V., Barber V.V., Daniel L. CD4 T cell-derived IFN- $\gamma$  plays a minimal role in control of pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal disease. *PLoS Pathog.*, 2016, vol. 12, no. 5: e1005667. doi: 10.1371/journal.ppat.1005667
68. Sawant K.V., McMurray D.N. Guinea pig neutrophils infected with Mycobacterium tuberculosis produce cytokines which activate alveolar macrophages in noncontact cultures. *Infect. Immun.*, 2007, vol. 75, pp. 1870–1877. doi: 10.1128/IAI.00858-06
69. Schneider B.E., Korbel D., Hagens K., Koch M., Raupach B., Enders J., Kaufmann S.H.E., Mittrücker H.W., Schaible U.E. A role for IL-18 in protective immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Eur. J. Immunol.*, 2010, vol. 40, pp. 396–405. doi: 10.1002/eji.200939583
70. Scott N.R., Swanson R.V., Al-Hammadi N., Domingo-Gonzalez R., Rangel-Moreno J., Kriel B.A., Domingo-Gonzalez R., Rangel-Moreno J., Kriel B.A., Bucsan A.N., Das S., Ahmed M., Mehra S., Treerat P., Cruz-Lagunas A., Jimenez-Alvarez L., Muñoz-Torrico M., Bobadilla-Lozoya K., Vogl T., Walzl G., du Plessis N., Kaushal D., Scriba T., Zuñiga J., Khader S. S100A8/A9 regulates CD11b expression and neutrophil recruitment during chronic tuberculosis. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 6, pp. 3098–3112. doi: 10.1172/JCI130546
71. Seiler P., Aichele P., Raupach B., Odermatt B., Steinhoff U., Kaufmann S.H.E. Rapid neutrophil response controls fast-replicating intracellular bacteria but not slow-replicating Mycobacterium tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 181, pp. 671–680. doi: 10.1086/315278
72. Sharma S., Verma I., Khuller G.K. Therapeutic potential of human neutrophil peptide 1 against experimental tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, vol. 45, pp. 639–640. doi: 10.1128/AAC.45.2.639-640.2001
73. Shea-Donohue T., Thomas K., Cody M.J., Zhao A., Detolla L.J., Kopydlowski K.M., Fukata M., Lira S.A., Vogel S.N. Mice deficient in the CXCR2 ligand, CXCL1 (KC/GRO- $\alpha$ ), exhibit increased susceptibility to dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis. *Innate Immun.*, 2008, vol. 14, pp. 117–124. doi: 10.1177/1753425908088724
74. Spiekermann K., Roesler J., Emmendoerffer A., Elsner J., Welte K. Functional features of neutrophils induced by G-CSF and GM-CSF treatment: Differential effects and clinical implications. *Leukemia*, 1997, vol. 11, pp. 466–478. doi: 10.1038/sj.leu.2400607
75. Stamm C.E., Collins A.C., Shiloh M.U. Sensing of Mycobacterium tuberculosis and consequences to both host and bacillus. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, pp. 204–219. doi: 10.1111/imr.12263
76. Steinwede K., Maus R., Bohling J., Voedisch S., Braun A., Ochs M., Schmiedl A., Länger F., Gauthier F., Roes J., Welte T., Bange F.C., Niederweis M., Bühling F., Maus U.A. Cathepsin G and neutrophil elastase contribute to lung-protective immunity against mycobacterial infections in mice. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, pp. 4476–4487. doi: 10.4049/jimmunol.1103346
77. Stek C., Allwood B., Walker N.F., Wilkinson R.J., Lynen L., Meintjes G. The immune mechanisms of lung parenchymal damage in tuberculosis and the role of host-directed therapy. *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 9: 2603. doi: 10.3389/fmicb.2018.02603
78. Strieter R.M., Kasahara K., Allen R.M., Standiford T.J., Rolfe M.W., Becker F.S., Chensue S.W., Kunkel S.L. Cytokine-induced neutrophil-derived interleukin-8. *Am. J. Pathol.*, 1992, vol. 141, pp. 397–407. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1886610>
79. Sugawara I., Udagawa T., Yamada H. Rat neutrophils prevent the development of tuberculosis. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, pp. 1804–1806. doi: 10.1128/IAI.72.3.1804-1806.2004
80. Summers C., Rankin S.M., Condliffe A.M., Singh N., Peters A.M., Chilvers E.R. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol.*, 2010, vol. 31, pp. 318–324. doi: 10.1016/j.it.2010.05.006
81. Sunahori K., Yamamura M., Yamana J., Takasugi K., Kawashima M., Yamamoto H., Chazin W.J., Nakatani Y., Yui S., Makino H. The S100A8/A9 heterodimer amplifies proinflammatory cytokine production by macrophages via activation of nuclear factor kappa B and p38 mitogen-activated protein kinase in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, vol. 8: 69. doi: 10.1186/ar1939
82. Sutherland J.S., Jeffries D.J., Donkor S., Walther B., Hill P.C., Adetifa I.M.O., Adegbola I.M.O., Ota R.A., Martin O.C. High granulocyte/lymphocyte ratio and paucity of NKT cells defines TB disease in a TB-endemic setting. *Tuberculosis*, 2009, vol. 89, pp. 398–404. doi: 10.1016/j.tube.2009.07.004
83. Tan B.H., Meinken C., Bastian M., Bruns H., Legaspi A., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Bloom B.R., Ganz T., Modlin R.L., Stenger S. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, pp. 1864–1871. doi: 10.4049/jimmunol.177.3.1864
84. Trentini M.M., de Oliveira F.M., Kipnis A., Junqueira-Kipnis A.P. The role of neutrophils in the induction of specific Th1 and Th17 during vaccination against tuberculosis. *Front. Microbiol.*, 2016, vol. 7: 898. doi: 10.3389/fmicb.2016.00898
85. Ueda Y., Cain D.W., Kuraoka M., Kondo M., Kelsoe G. IL-1R type I-dependent hemopoietic stem cell proliferation is necessary for inflammatory granulopoiesis and reactive neutrophilia. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, pp. 6477–6484. doi: 10.4049/jimmunol.0803961
86. Velmurugan K., Chen B., Miller J.L., Azogue S., Gurses S., Hsu T., Glickman M., Jacobs W.R., Porcelli S.A., Briken V. Mycobacterium tuberculosis nuoG is a virulence gene that inhibits apoptosis of infected host cells. *PLoS Pathog.*, 2007, vol. 3, no. 7: e110. doi: 10.1371/journal.ppat.0030110
87. Voskuil M.I., Bartek I.L., Visconti K., Schoolnik G.K. The response of Mycobacterium tuberculosis to reactive oxygen and nitrogen species. *Front. Microbiol.*, 2011, vol. 2: 105. doi: 10.3389/fmicb.2011.00105
88. Vyas S.P., Goswami R. Striking the right immunological balance prevents progression of tuberculosis. *Inflamm. Res.*, 2017, vol. 66, pp. 1031–1056. doi: 10.1007/s00011-017-1081-z
89. Warnatsch A., Tzourouktoglou T.D., Branzk N., Wang Q., Reincke S., Herbst S., Gutierrez M., Papayannopoulos V. Reactive oxygen species localization programs inflammation to clear microbes of different size. *Immunity*, 2017, vol. 46, pp. 421–432. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.013
90. Weisbart R.H., Golde D.W., Clark S.C., Wong G.G., Gasson J.C. Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a neutrophil activator. *Nature*, 1985, vol. 314, pp. 361–363. doi: 10.1038/314361a0
91. Wengner A.M., Pitchford S.C., Furze R.C., Rankin S.M. The coordinated action of G-CSF and ELR CXC chemokines in neutrophil mobilization during acute inflammation. *Blood*, 2008, vol. 111, no. 1, pp. 42–49. doi: 10.1182/blood-2007-07-099648

92. Witko-Sarsat V., Rieu P., Descamps-Latscha B., Lesavre P., Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab. Investig.*, 2000, vol. 80, pp. 617–654. doi: 10.1038/labinvest.3780067
93. Wolf A.J., Linas B., Trevejo-Nuñez G.J., Kincaid E., Tamura T., Takatsu K., Ernst J.D. Mycobacterium tuberculosis infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, pp. 2509–2519. doi: 10.4049/jimmunol.179.4.2509
94. Yang C.T., Cambier C.J., Davis J.M., Hall C.J., Crosier P.S., Ramakrishnan L. Neutrophils exert protection in the early tuberculous granuloma by oxidative killing of mycobacteria phagocytosed from infected macrophages. *Cell Host Microbe*, 2012, vol. 12, pp. 301–312. doi: 10.1016/j.chom.2012.07.009
95. Yeremeev V., Linge I., Kondratieva T., Apt A. Neutrophils exacerbate tuberculosis infection in genetically susceptible mice. *Tuberculosis*, 2015, vol. 95, pp. 447–451. doi: 10.1016/j.tube.2015.03.007
96. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, vol. 75, pp. 39–48. doi: 10.1189/jlb.0403147

---

**Авторы:**

**Линге И.А.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики отдела иммунологии ФГБНУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия;

**Апт А.С.**, д.б.н., профессор, зав. лабораторией иммуногенетики отдела иммунологии ФГБНУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

**Authors:**

**Linge I.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation;

**Apt A.S.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Immunogenetics, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 22.01.2021  
Отправлена на доработку 12.07.2021  
Принята к печати 16.08.2021

Received 22.01.2021  
Revision received 12.07.2021  
Accepted 16.08.2021