



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

М.В. Коротецкая^{1,2}, Э.И. Рубакова¹

¹ ФГБНУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме. Перед международным медико-биологическим сообществом в настоящее время стоит вопрос о поиске наиболее простого и доступного типа анализа, помогающего с максимальной достоверностью диагностировать туберкулез (ТБ) еще до появления клинических проявлений. Туберкулез вызывает больше смертей, чем любое другое заболевание, уступая только пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, однако большинство инфицированных людей переносят его бессимптомно. Кроме того, важно разработать методы, позволяющие отличить на ранних стадиях различные формы течения туберкулезной инфекции и достоверно разделить пациентов по соответствующим группам (лица с быстро прогрессирующей инфекцией, хроническим течением, латентные носители инфекции). В последнее время все большее значение в научных исследованиях придается изучению иммунометаболизма, т. е. взаимосвязи между биоэнергетическими путями и специфическими функциями иммунных клеток. Иммунный ответ хозяина на микобактерии при туберкулезе регулируется рядом метаболических сетей, которые могут действовать как совместно, так и антагонистически, влияя на исход заболевания. Баланс воспалительных и иммунных реакций ограничивает распространение микобактерий в организме и обеспечивает протекцию организма от развития туберкулеза. Цитокины необходимы для защиты хозяина, но если не контролировать их концентрацию, некоторые медиаторы могут способствовать развитию заболевания и патологии. Различия в содержании метаболитов в плазме крови между лицами с прогрессирующей инфекцией, ЛТБИ и здоровыми могут выявляться задолго до появления основных клинических признаков заболевания. Изменения содержания аминокислот и кортизола могут быть обнаружены еще за 12 месяцев до начала заболевания и становятся сильнее на стадии постановки клинического диагноза. Определение содержания некоторых аминокислот и их соотношений в плазме крови может быть использовано в качестве дополнительных диагностических маркеров активного ТБ легких. Метаболиты, включающие жирные кислоты, аминокислоты и липиды в плазме крови, могут способствовать выявлению активного ТБ. Метаболические профили указывают на повышенную активность индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), снижение активности фосфолипазы, увеличение количества продуктов метаболизма аденозина, а также на показатели фиброзных поражений при активном заболевании по сравнению с латентной инфекцией. Лечение туберкулеза может быть скорректировано на основе индивидуальных особенностей метаболизма пациентов и профиля биомаркеров. Изучение иммунометаболизма при туберкулезе необходимо для разработки новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: туберкулез, иммунный ответ, метаболизм, ферменты, липидные медиаторы, эйкозаноиды.

Адрес для переписки:

Коротецкая Мария Валерьевна
107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2,
ФГБНУ Центральный НИИ туберкулеза.
Тел.: 8 (499) 785-90-72.
E-mail: mkorotetskaya@gmail.com

Contacts:

Mariya V. Korotetskaya
107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaya avenue, 2,
Central TB Research Institute.
Phone: +7 (499) 785-90-72.
E-mail: mkorotetskaya@gmail.com

Для цитирования:

Коротецкая М.В., Рубакова Э.И. Метаболические биологические маркеры диагностики и мониторинга течения туберкулеза // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 5. С. 827–836. doi: 10.15789/2220-7619-MBM-1947

Citation:

Korotetskaya M.V., Rubakova E.I. Metabolic biological markers for diagnosing and monitoring the course of tuberculosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 827–836. doi: 10.15789/2220-7619-MBM-1947

METABOLIC BIOLOGICAL MARKERS FOR DIAGNOSING AND MONITORING THE COURSE OF TUBERCULOSIS

Korotetskaya M.V.^{a,b}, Rubakova E.I.^a

^a Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The international biomedical community has been currently facing a need to find a simple and most accessible type of analysis that helps to diagnose tuberculosis (TB) with the maximum reliability even before the onset of clinical manifestations. Tuberculosis results in more deaths than any other pathogen, second only to pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus, but the majority of infected people remain asymptomatic. In addition, it is important to develop methods to distinguish various forms of tuberculosis infection course at early stages and to reliably stratify patients into appropriate groups (persons with a rapidly progressing infection, chronic course, latent infection carriers). Immunometabolism investigates a relationship between bioenergetic pathways and specific functions of immune cells that has recently become increasingly important in scientific research. The host anti-mycobacteria immune response in tuberculosis is regulated by a number of metabolic networks that can interact both cooperatively and antagonistically, influencing an outcome of the disease. The balance between inflammatory and immune reactions limits the spread of mycobacteria *in vivo* and protects from developing tuberculosis. Cytokines are essential for host defense, but if uncontrolled, some mediators may contribute to developing disease and pathology. Differences in plasma levels of metabolites between individuals with advanced infection, LTBI and healthy individuals can be detected long before the onset of the major related clinical signs. Changes in amino acid and cortisol level may be detected as early as 12 months before the onset of the disease and become more prominent at verifying clinical diagnosis. Assessing serum level of certain amino acids and their ratios may be used as additional diagnostic markers of active pulmonary TB. Metabolites, including serum fatty acids, amino acids and lipids may contribute to detecting active TB. Metabolic profiles indicate about increased indolamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) activity, decreased phospholipase activity, increased adenosine metabolite level, and fibrous lesions in active vs. latent infection. TB treatment can be adjusted based on individual patient metabolism and biomarker profiles. Thus, exploring immunometabolism in tuberculosis is necessary for development of new therapeutic strategies.

Key words: tuberculosis, immune response, metabolism, enzymes, lipid mediators, eicosanoids.

За исключением пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, туберкулез (ТБ) вызывает больше смертей, чем любое другое инфекционное заболевание, однако большинство инфицированных людей переносят его без клинических проявлений. Около 25% населения планеты инфицировано *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), но лишь у 5–10% инфицированных людей развивается активная инфекция [82]. Чувствительность к микобактериям туберкулеза и развитие инфекции зависят от разных факторов, в том числе генетики хозяина и состояния его иммунной системы, вирулентности и иммуногенности штамма возбудителя, уровня распространенности в окружающей среде других видов микобактерий, сбалансированности питания и др. [3]. Наиболее распространенная форма инфекции — это легочный туберкулез, и именно от иммунного ответа в легочном эпителии и паренхиме зависит, разовьется ли эффективная защита, или активный ТБ в ответ на заражение микобактериями [27]

Иммунный ответ в легких

Множество разнообразных белков и клеток участвует в развитии иммунного ответа против Mtb. В частности, довольно подробно охарактеризовано влияние на резистентность хозяина различных цитокинов. Определяющими цито-

кинами в защите организма от ТБ являются интерферон- γ (IFN γ), фактор некроза опухоли- α (TNF α) и интерлейкин-12 (IL-12) [16, 17, 30, 31]. IL-12, продуцируемый на ранних стадиях инфекции альвеолярными макрофагами и дендритными клетками, стимулирует синтез IFN γ натуральными киллерами (NK) и Т-клетками, что, в свою очередь, активирует выработку TNF α интерстициальными макрофагами [18, 58]. Макрофаги и нейтрофилы фагоцитируют Mtb и секретируют IL-1, IL-12, IL-23, активные метаболиты кислорода и азота (ROS, iNOS), а также антимикробные пептиды, разрушающие патоген [18, 26]. TNF α выступает в роли ключевого цитокина при образовании и поддержании целостности туберкулезных гранулем. Нейтрализация TNF α приводит к нарушению архитектуры легочной гранулемы и повышению выработки IL-1 β , IL-6, IL-10 [26]. Избыточная выработка TNF α вызывает так называемый ответ острой фазы и кахексию. Концентрация TNF α в плазме крови повышается при ухудшении течения инфекции у больных ТБ [38, 49].

Важную роль в ответе на инфекцию играют IL-1 α и IL-1 β — медиаторы острого воспаления, сигнал от которых проводит единый рецептор IL-1R. В экспериментах на животных была показана их защитная функция при туберкулезе, поскольку дефицит IL-1 α или IL-1 β сопровождается повышением чувствительности мышей

к Mtb и усиленным размножением микобактерий в органах [38, 83]. Важно упомянуть о петлях обратной связи между IL-1/2 и интерферонами типа I — IFN-1 α и IFN-1 β . Последние ингибируют выработку IL-1 α и IL-1 β инфицированными макрофагами и дендритными клетками, что приводит к росту числа микобактерий в легких, и их накопление в большой концентрации оказывает негативное действие на развитие защитного иммунного ответа при ТБ в целом [24]. IL-1 оказывает защитное действие за счет индукции выработки эйкозаноидов, которые ограничивают избыточную выработку IFN типа I. Кроме того, IL-1 контролирует синтез простагландина E2 (PGE2), что значительно ингибирует выработку IFN типа I. Экспериментально показано, что терапия разрешенными для клинического применения препаратами, повышающими уровень PGE2, предотвращала быструю смерть мышей, инфицированных Mtb [51, 52].

Еще одной группой важных регуляторов иммунного ответа и воспаления при туберкулезе являются цитокины семейства gp130 — IL-6 [10], IL-11 [39] и OSM [66]. Один из них — IL-11 — является полифункциональным цитокином, но его физиологическая роль при ТБ недостаточно изучена. Было показано, что введение специфических антител против IL-11 уменьшает гистопатологию и нейтрофильную инфильтрацию легочной ткани у линии мышей, чувствительных к туберкулезу, а также снижает уровень концентрации как самого IL-11, так и других ключевых воспалительных цитокинов, подавляет экспрессию мРНК IL-11 [39].

Роль IL-6 при туберкулезной инфекции тоже является спорной, отчасти из-за того, что IL-6 продуцируется разными типами клеток. Одним из продуцентов большого количества плейотропного цитокина gp130 IL-6 в легких являются В-клетки. Выведенная линия мышей со специфическим дефицитом IL-6 в В-клетках (CD19^{cre}-IL-6^{fl/fl}, В-IL-6КО) продемонстрировала сокращение продолжительности жизни мышей В-IL-6КО, инфицированных туберкулезом, по сравнению с контрольной группой дикого типа. Предполагается, что на начальных стадиях туберкулеза В-клетки служат критическим источником IL-6, отсутствие которого вызывает уменьшение В-клеток и популяций фолликулярных Т-клеток, следовательно эффект IL-6 связан с межклеточным взаимодействием В-клеток и Т-клеток на стадии противотуберкулезного иммунного ответа [47].

Исследования третьего участника группы цитокинового семейства gp130 — онкостатина М (OSM) показали, что при заражении моноцитов и макрофагов человека Mtb происходит усиление секреции OSM. В синергизме TNF α с OSM являются важнейшими факторами об-

разования и поддержания структуры гранул. Кроме того, эти белки стимулируют выработку матричных металлопротеиназ MMP1 и MMP2 [28], ферментов, играющих важную роль при туберкулезном воспалении (см. ниже).

Цитотоксические молекулы, такие как гранулизин, перфорин и гранзимы, продуцируемые цитотоксическими Т-клетками, способствуют иммунной защите от Mtb. Guggino G. и соавт. [34] оценивали уровни гранзима А в плазме крови у пациентов с активным ТБ и пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) и показали, что уровни гранзима А в сыворотке крови у пациентов с активным ТБ были значительно ниже, чем у лиц с ЛТБИ.

Роль белков ESAT-6 и CFP-10 в регуляции иммунного ответа и клеточного метаболизма

Захват аттенуированных штаммов Mtb приводит к апоптозу зараженных макрофагов, тогда как вирулентные штаммы вызывают некроз макрофагов и диссеминацию возбудителя [42]. Комплекс ESAT-6/CFP-10 — это один из основных факторов вирулентности патогенных штаммов, он играет важную роль в регуляции метаболизма и иммунного ответа хозяина во время инфекции. Подавление воспалительных и антимикробных реакций иммунных клеток хозяина связано со способностью комплекса ESAT-6/CFP-10 влиять на метаболизм этих клеток [52, 72]. Два низкомолекулярных секретируемых белка ESAT-6 и CFP-10, которые кодируются областью RD1 в геноме Mtb, участвуют в репликации Mtb и определяют патогенез ТБ [6]. Область RD1 отсутствует во всех вакцинных штаммах *Mycobacterium bovis* BCG, но присутствует в вирулентных лабораторных и клинических штаммах *M. bovis* и Mtb [33]. Вирулентные свойства белков ESAT-6/CFP-10 проявляются через угнетение функций макрофагов, дендритных клеток и Т-клеток [32]. ESAT-6 ингибирует передачу сигнала в клетке хозяина путем прямого связывания с рецептором TLR2, что приводит к снижению секреции IL-12 p40 и TNF α макрофагами [62]. Показано, что ESAT-6 секретируется Mtb в цитозоль инфицированных макрофагов [46] и индуцирует выработку IFN типа I [57, 76]. Экзогенный ESAT-6 индуцирует поглощение глюкозы клетками хозяина и запускает гликолитический путь окисления глюкозы, что показано и для самих вирулентных штаммов Mtb. Это приводит к образованию пенистых макрофагов, клеток с высоким содержанием липидов и нарушенными антиген-презентирующими свойствами. В таких макрофагах, по-видимому, микобактерии находят удобную нишу для персистенции [21, 54, 74].

Метаболический профиль туберкулезной инфекции

Во многих случаях проявление активного ТБ является итогом длительного процесса, который остается субклиническим в течение многих месяцев, но метаболические изменения могут быть обнаружены у инфицированных лиц еще в бессимптомной фазе.

Аминокислоты, белки, гормоны

Изменения в уровнях аминокислот и кортизола могут быть обнаружены еще за 12 месяцев до начала активного заболевания, становясь более заметными в клинической фазе [81, 82]. Метаболический профиль позволяет прогнозировать риск развития активного ТБ у людей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ), так же как это показано для изменений в профилях экспрессии генов в клетках периферической крови [48]. Weiner и соавт. сравнивали 3 группы индивидов: пациентов с активным ТБ, пациентов с ЛТБИ и здоровых людей. При активном ТБ наблюдали нарушение метаболизма триптофана и увеличение содержания фермента индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO-1). Также был выявлен очень высокий уровень кинуренина, повышенный уровень кортизола, лизофосфатидилхолина, сниженная фосфолипазная активность и избыток продуктов метаболизма аденозина. Авторы предложили использовать 20 метаболитов для оценки состояния пациентов с ТБ [48, 82]. Триптофан способствует ограничению роста *Mtb*, и нарушение метаболизма триптофана при ТБ связывают с неблагоприятным течением заболевания. IDO-1 индуцирует ферментативный распад L-триптофана по кинурениновому пути. Кинуренин образуется при действии IFN γ на негемопоэтические клетки легких и вызывает угнетение иммунного ответа. IDO-1 ингибирует ответ Th17, подавляет функцию NK- и T-клеток, активирует образование регуляторных клеток (Treg) и миелоидных супрессорных клеток, поэтому концентрация IDO-1 в сыворотке крови может служить прогностическим маркером при легочном ТБ [77, 78]. Активность IDO-1, измеряемая соотношением L-TRP/KYN (L-триптофан/кинуренин), может определять тяжесть ТБ, поскольку пациенты с активным ТБ и с низким соотношением L-TRP/KYN (высокая активность IDO-1) имеют худшие показатели других анализов по сравнению с таковой у пациентов с низкой активностью IDO [78]. Кроме того, у больных активным ТБ с плевритом наблюдалась повышенная активность IDO-1 в плевральной жидкости по сравнению с таковой у пациентов с неинфекционным плевритом [77]. У пациентов с активным ТБ в мокроте по сравнению с пациентами с другими заболеваниями легких выяв-

лялся повышенный уровень IDO-1 [2]. У ВИЧ-положительных пациентов активность IDO-1 в плазме крови повышается при инфекции *Mtb*, что может быть обнаружено за 6 месяцев до постановки диагноза ТБ [7]. Таким образом, измерение активности IDO-1 может иметь прогностическое значение в диагностике ТБ.

При туберкулезной инфекции изменяется содержание аминокислот в сыворотке крови. При инфицировании *Mtb* лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги быстро потребляют глутамин, и снижение его уровня в сыворотке, наблюдаемое у пациентов с прогрессирующим заболеванием, вероятно, свидетельствует о нарастании патологических изменений в легких [41, 59]. У пациентов с активным ТБ наблюдалось повышение сывороточных концентраций глутамата, метионинсульфоксида и аспартата и снижение концентраций метионина и аспарагина по сравнению с группой ЛТБИ и здоровыми людьми. Вместе с этими метаболитами при активном ТБ высокую диагностическую ценность имеют соотношения глутамат/глутамин, сульфоксид метионина/метионин и аспартат/аспарагин [14]. Авторы предположили, что наблюдаемые метаболические изменения отражают как адаптивные механизмы выживания *Mtb*, так и реакции иммунного ответа хозяина. В частности, повышенное соотношение глутамат/глутамин у пациентов с активным ТБ может отражать ферментативную активность бактериальной глутаминазы. Этот фермент превращает глутамин в глутамат, что снижает pH в цитоплазме клетки-хозяина до нейтральных значений и создает благоприятную среду для размножения внутриклеточного патогена. При этом при сравнении групп с разной тяжестью течения заболевания никакой существенной разницы в концентрации этих метаболитов в плазме крови не выявляли [81].

Другой класс соединений, чье содержание в сыворотке крови существенно меняется при ТБ — это гормоны жирового обмена, в частности, лептин и адипонектин — два важных медиатора, участвующих в регуляции ответа организма на инфекции. При острых и хронических воспалительных состояниях уровень лептина в крови повышается. У больных легочным ТБ уровень лептина в сыворотке крови снижается, а адипонектина повышается, что может служить биологическим маркером риска прогрессирования инфекции [50].

Выше было упомянуто, что цитокины семейства gp130 активно регулируют туберкулезное воспаление и продукцию металлопротеиназ (MMP) клетками хозяина. Kubler A. и соавт. [45] исследовали механизмы патогенеза, связанные с балансом MMP/TIMP (TIMP, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase — тканевой ингибитор металлопротеиназ). Авторы выявили повышен-

ную концентрацию ММР-1 в полостях каверн по сравнению с гранулемами и значительное снижение уровня ТИМРЗ в стенке каверны. Кроме того, уровень ММР-1 был выше при казеозной пневмонии, чем при гранулематозной форме ТБ. Соотношение ММР-1/ТИМРЗ в сыворотке крови может использоваться как диагностический показатель, отличающий активный ТБ от ЛТБИ, поскольку с ним прямо коррелировал риск развития активного ТБ [45]. Преобладание выработки ТИМР наблюдается при благоприятном течении инфекции, а стимулирующим фактором его выработки служит витамин D3 [37, 45].

Интересно, что эпителиоидные клетки легкого и, в меньшей степени, легочные макрофаги вырабатывают ММР-9 в ответ на антиген ESAT-6. Это приводит к повышению проница-

мости кровеносных сосудов, отеку и усилению миграции лейкоцитов [28]. При деструктивных процессах в легких и образовании каверн обнаруживается высокий уровень ММР-9 в плазме крови пациентов, что может служить коррелятом распада гранулемы [44, 47], и вполне объяснимо, что количество нейтрофилов — основных источников веществ, разрушающих целостность тканей в легких — коррелирует с активностью ММР-9 [19, 60, 68]. Как и в случае с ММР-1, основными ингибиторами синтеза ММР-9 являются витамин D3 и ТИМР1 [20].

Прокальцитонин (РСТ) — это полипептид, который является неактивным предшественником гормона кальцитонина. У здоровых людей РСТ преобразуется в кальцитонин и практически не поступает в кровоток, но на фоне

Таблица. Метаболические изменения при туберкулезе

Table. Metabolic changes in tuberculosis

| Метаболит Metabolite | Биоматериал Biomaterial | Наблюдение Notice | Источник Reference |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Трехалоз-6 миколат, фосфатидилинозитол, резольвин Trehalose-6 mycolate, phosphatidyl inositol, resolvins | Плазма крови Blood plasma | Значительно выше у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или у здоровых людей Markedly increased in patients with active TB vs patients with LTBI or healthy controls | Frediani J.K. et al., 2014 |
| Кинуренин, хинолиновая кислота Kynurenin, quinolinic acid | Сыворотка крови Blood serum | Значительно выше у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или у здоровых людей Markedly increased in patients with active TB vs patients with LTBI or healthy controls | Feng S. et al., 2015 |
| Гранзим А Granzym A | Плазма крови Blood plasma | Ниже у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или у здоровых людей Lowered in patients with active TB vs LTBI or healthy controls | Guggino G. et al., 2015 |
| Кинуренин, кортизол, лизофосфатидилхолин, глутамат, метионинсульфоксид, аспарат Kynurenine, cortisol, lysophosphatidylcholine, glutamate, methionine sulfoxide, aspartate | Сыворотка крови Blood serum | Выше у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или у здоровых людей Higher in active TB patients vs LTBI patients or healthy controls | Weiner J. et al., 2012; 2018 |
| Глутамин, гистидин, метионин, аспарагин Glutamine, histidine, methionine, asparagine | Сыворотка крови Blood serum | Ниже у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или у здоровых людей Lowered in patients with active TB vs LTBI or healthy controls | Weiner J. et al., 2012; 2018 |
| Фосфатидилглицерол, лизофосфатидилинозитол, ацилфосфатидилинозитол-маннозид Phosphatidylglycerol, lysophosphatidylinositol, acyl phosphatidylinositol-mannoide | Плазма крови Blood plasma | Значительно выше у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или у здоровых людей Markedly higher in active TB patients than in LTBI patients or healthy controls | Collins J.M. et al., 2018 |
| Глутамин, метионин, аспарагин Glutamine, methionine, asparagine | Сыворотка крови Blood serum | Ниже у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или у здоровых людей Lowered in patients with active TB vs patients with LTBI or healthy controls | Cho Y. et al., 2020 |
| Глутамат, сульфоксиметионин, аспарат Glutamate, sulfoxymethionine, aspartate | Сыворотка крови Blood serum | Выше у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или у здоровых людей Higher in active TB patients than in LTBI patients or healthy controls | Cho Y. et al., 2020 |
| Аланин, лизин, глутамин, цитрат, холин Alanine, lysine, glutamine, citrate, choline | Сыворотка крови Blood serum | Ниже у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или у здоровых людей Lowered in patients with active TB than in patients with LTBI or healthy controls | Albors-Vaquer A. et al., 2020 |

течения бактериальной инфекции происходит массовое образование эндотоксинов, увеличение уровней провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF α [1], что приводит к увеличению синтеза РСТ не только в щитовидной железе, но и экстратиреоидно: в клетках легких, кишечника и печени [1, 13, 77]. Таким образом, измерения РСТ в сыворотке могут быть полезны как для прогнозирования до лечения, так и для мониторинга риска смертности после лечения у пациентов с туберкулезом легких [61, 65].

Особняком стоит работа Stanley и соавт. [76], в которой концентрации медиаторов ответа была измерена в слюне больных. По этим данным в качестве маркеров ответа на лечение ТБ могут служить такие белки, как IL-17A, IL-23, ESM-1 (extracellular matrix protein 1), С-реактивный белок, IP-10 (IFN γ -индуцируемый белок 10) и VEGF (vascular endothelial growth factor).

Медиаторы липидной и углеводной природы

Перспективным направлением исследований в эксперименте и клинике можно считать изучение взаимодействий цитокинов и эйкозаноидов [12]. IL-1 и IFN типа I — это основные регуляторные цитокины, которые функционально связаны с выработкой эйкозаноидов, — липидных медиаторов, которые образуются в результате ферментативного окисления арахидоновой кислоты (АК). Эйкозаноиды, к которым относятся простагландины, резольвины, липоксины и лейкотриены, вызывают различные воспалительные и противовоспалительные реакции. Два класса ферментов — циклооксигеназы (COX) и липоксигеназы (LO) — конкурируют за субстрат АК для образования COX-1- и COX-2-зависимых простагландинов или 5-LO-, и 12/15-LO-зависимых липоксинов (LXA) и лейкотриенов (LT).

На модели туберкулезной инфекции у мышей было показано защитное действие простагландина E2 (PGE2) и патогенный эффект липоксина A4 (LXA4) при индукции гибели зараженных макрофагов [1, 20]. Макрофаги, инфицированные авирулентными штаммами Mtb, вырабатывали PGE2, который препятствовал повреждению митохондрий и инициировал апоптоз зараженных клеток. PGE2 лимитировал диссеминацию микобактерий и обеспечивал восстановление целостности плазматической мембраны клеток. Вирулентные микобактерии стимулировали выработку LXA4, который вызывал некроз макрофагов и блокировал образование PGE2 [79].

Лейкотриены вызывают многочисленные биологические эффекты, включая увеличение миграции нейтрофилов и эозинофилов, агрегацию нейтрофилов и моноцитов, адгезию лейкоцитов, повышенную проницаемость капилляров и сокращение гладких мышц. Эти эффекты спо-

собствуют воспалению, отеку, выделению слизи и вызывают спазм дыхательных путей [52, 61]. Лейкотриен B4 (LTB4) вызывает миграцию нейтрофилов, блокирует клеточный апоптоз и индуцирует высвобождение секреторных гранул нейтрофилов. Кроме того, он усиливает фагоцитоз бактерий макрофагами и вызывает высвобождение ими воспалительных цитокинов. LTB4 можно рассматривать в качестве возможного фактора неблагоприятного течения ТБ, поддающегося фармакологической коррекции [13, 65]. Было установлено, что фермент гидролаза лейкотриена A4 (LTA4H) катализирует заключительную стадию синтеза LTB4, что приводит к тяжелым воспалительным реакциям при ТБ [79]. LTB4-инактивирующий фермент LTB4DH/PTGR1 (лейкотриен B4 дегидрогеназа/простагландин редуктаза 1) облегчает течение инфекции.

Таким образом, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что для снижения тяжести ТБ-инфекции возможно применение терапии, основанной на регуляции выработки липидных медиаторов [4, 53, 56]. Уменьшение выработки воспалительных липидных медиаторов путем ингибирования циклооксигеназы с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов снижало уровень патологических процессов в легких, активность размножения микобактерий и увеличивало продолжительность жизни экспериментальных животных [8, 25, 43, 80]. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 и их биоактивные метаболиты были идентифицированы как безопасные и эффективные вещества [11, 56], однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения пользы и безопасности данного подхода у больных ТБ.

Липоарабиноманнан (LAM) представляет собой гликолипид, который является компонентом клеточной стенки Mtb, выводится с мочой и может быть обнаружен при анализе [35]. LAM регулирует иммунный ответ у хозяина и приводит к реакции эпителиальных клеток, макрофагов и дендритных клеток [63, 64, 67] при инфицировании человека Mtb, что может играть важную роль во врожденном [29] и адаптивном [40, 70] иммунных ответах при течении заболевания. Довольно давно известно, что LAM обнаруживается и в сыворотке крови больных ТБ [69], поэтому анализ присутствия LAM в крови используют как показатель наличия туберкулеза у больного. Сейчас идет активная работа по усовершенствованию данных тестов, в частности, по увеличению чувствительности данной системы анализа для пациентов с иммуносупрессией [29].

Присутствие в крови и тканях некоторых углеводородных маркеров также связывают с ТБ. Моносахарид манноза — метаболит, который играет одну из центральных ролей у млеко-

питающих в выработке и регуляции выработки энергии. Манноза в сыворотке крови человека, больного ТБ, находится в комплексе с маннозосвязывающего лектином (MBL). Было показано, что при отсутствии расщепления маннозидазных связей в лизосомах происходит накопление олигоманнозидов, что снижает количество свободной маннозы. Эти олигосахариды, содержащие маннозные звенья, взаимодействуют с рецептором IL-2 и вызывают угнетение хемотаксиса лейкоцитов и фагоцитарной активности, что усиливает инфекционный туберкулезный процесс [71, 75]. Другие исследования показали, что более высокие уровни MBL в сыворотке крови могут снижать инфицирование *Mtb* [15, 23, 81]. Постоянно повышенные уровни маннозы у больных с прогрессирующим ТБ могут свидетельствовать о нарушении толерантности к глюкозе или резистентности к инсулину и указывать на связь с риском развития диабета типа 2.

Более высокая концентрация в крови другого важного сахара — глюкозы — может сопровождать течение туберкулезной инфекции [23], но такой важный показатель как уровень глюкозы связан со слишком большим количеством процессов в организме, поэтому опираться только на данный показатель невозможно [9, 36].

Нуклеозид инозин и его составляющие — моносахарид рибоза и гипоксантин, накапливаются в условиях гипоксии при гранулематозном воспалении в легких, то есть напрямую связаны с тяжестью инфекционного процесса в лег-

ких при ТБ [15, 73], хотя материала по корреляции этих маркеров с ТБ накоплено еще мало.

Заключение

Успех в поиске биологических маркеров активного ТБ будет способствовать диагностике и мониторингу лечения заболевания. Различия в содержании метаболитов в плазме крови между лицами с прогрессирующей инфекцией, ЛТБИ и здоровыми людьми могут выявляться задолго до появления основных клинических признаков заболевания. Изменения содержания аминокислот и кортизола могут быть обнаружены еще за 12 месяцев до начала заболевания и становятся более выраженными на стадии постановки клинического диагноза. Определение содержания некоторых аминокислот и их соотношений наряду с измерением концентрации жирных кислот и липидов в плазме крови может быть использовано в качестве дополнительных диагностических методов выявления активного ТБ легких. Для расширения спектра метаболических маркеров ТБ с целью их последующего использования в диагностике указанного заболевания и в мониторинге его лечения необходимо проведение дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Adu-Gyamfi C.G., Snyman T., Makhathini L., Otjombe K., Darboe F., Penn-Nicholson A., Fisher M., Savulescu D., Hoffmann C., Chaisson R., Martinson N., Scriba T.J., George J.A., Suchard M.S. Diagnostic accuracy of plasma kynurenine/tryptophan ratio, measured by enzyme-linked immunosorbent assay, for pulmonary tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 99, pp. 441–448. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.028
2. Almeida A.S., Lago P.M., Boechat N., Huard R.C., Lazzarini L.C., Santos A.R., Nociari M., Zhu H., Perez-Sweeney B.M., Bang H., Ni Q., Huang J., Gibson A.L., Flores V.C., Pecanha L.R., Kritski A.L., Lapa e Silva J.R., Ho J.L. Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, no. 1, pp. 718–731. doi: 10.4049/jimmunol.0801212
3. Apt A.S., Logunova N.N., Kondratieva T.K. Host genetics in susceptibility to and severity of mycobacterial diseases. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2017, vol. 106, pp. 1–8. doi: 10.1016/j.tube.2017.05.004
4. Bafica A., Scanga C.A., Serhan C., Machado F., White S., Sher A., Aliberti J. Host control of Mycobacterium tuberculosis is regulated by 5-lipoxygenase-dependent lipoxin production. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, no. 6, pp. 1601–1606. doi: 10.1172/JCI23949
5. Behar S.M., Divangahi M., Remold H.G. Evasion of innate immunity by Mycobacterium tuberculosis: is death an exit strategy? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010, vol. 8, no. 9, pp. 668–674. doi: 10.1038/nrmicro2387
6. Behr M.A., Wilson M.A., Gill W.P., Salamon H., Schoolnik G.K., Rane S., Small P.M. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science*, 1999, vol. 284, no. 5419, pp. 1520–1523. doi: 10.1126/science.284.5419.1520
7. Blumenthal A., Nagalingam G., Huch J.H., Walker L., Guillemin G.J., Smythe G.A., Ehrt S., Britton W.J., Saunders B.M. M. tuberculosis induces potent activation of IDO-1, but this is not essential for the immunological control of infection. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 5: e37314. doi: 10.1371/journal.pone.0037314
8. Byrne S.T., Denkin S.M., Zhang Y. Aspirin and ibuprofen enhance pyrazinamide treatment of murine tuberculosis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, vol. 59, no. 2, pp. 313–316. doi: 10.1093/jac/dkl486
9. Ca J., Bm M., Pinnelli V.B., Kandi V., As S., Mathew H.A., Gundreddy H., Afreen F., Vadakedath S. The association of pulmonary tuberculosis, abnormal glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus: a hospital-based cross-sectional study. *Cureus*, 2021, vol. 13, no. 11: e19758. doi: 10.7759/cureus.19758
10. Cai Y., Yang Q., Tang Y., Zhang M., Liu H., Zhang G., Deng Q., Huang J., Gao Z., Zhou B., Feng C.G., Chen X. Increased complement C1q level marks active disease in human tuberculosis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 3: e92340. doi: 10.1371/journal.pone.0092340
11. Calder P.C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, vol. 1851, no. 4, pp. 469–484. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.010

12. Chen M., Divangahi M., Gan H., Shin D.S., Hong S., Lee D.M., Serhan C.N., Behar S.M., Remold H.G. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: opposing roles of PGE2 and LXA4 in the induction of macrophage death. *J. Exp. Med.*, 2008, vol. 205, no. 12, pp. 2791–2801. doi: 10.1084/jem.20080767
13. Chendi B.H., Snyders C.I., Tonby K., Jennum S., Kidd M., Walzl G., Chegou N.N., Dyrholm-Riise A.M. A plasma 5-marker host biosignature identifies tuberculosis in high and low endemic countries. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 608846. doi: 10.3389/fimmu.2021.608846
14. Cho Y., Park Y., Sim B., Kim J., Lee H., Cho S.N., Kang Y.A., Lee S.G. Identification of serum biomarkers for active pulmonary tuberculosis using a targeted metabolomics approach. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1: 3825. doi: 10.1038/s41598-020-60669-0
15. Conde R., Laires R., Gonçalves L.G., Rizvi A., Barroso C., Villar M., Macedo R., Simões M.J., Gaddam S., Lamosa P., Puchades-Carrasco L., Pineda-Lucena A., Patel A.B., Mande S.C., Banerjee S., Matzapetakis M., Coelho A.V. Discovery of serum biomarkers for diagnosis of tuberculosis by NMR metabolomics including cross-validation with a second cohort. *Biomed. J.*, 2022, vol. 45, iss. 4, pp. 654–664. doi: 10.1016/j.bj.2021.07.006
16. Cooper A.M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 27, pp. 393–422. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132703
17. Cooper A.M., Magram J., Ferrante J., Orme I.M. Interleukin 12 (IL-12) is crucial to the development of protective immunity in mice intravenously infected with mycobacterium tuberculosis. *J. Exp. Med.*, 1997, vol. 186, no. 1, pp. 39–45. doi: 10.1084/jem.186.1.39
18. Cooper A.M., Mayer-Barber K.D., Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal Immunol.*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 252–260. doi: 10.1038/mi.2011.13
19. Corbel M., Theret N., Caulet-Maugendre S., Germain N., Lagente V., Clement B., Boichot E. Repeated endotoxin exposure induces interstitial fibrosis associated with enhanced gelatinase (MMP-2 and MMP-9) activity. *Inflamm. Res.*, 2001, vol. 50, no. 3, pp. 129–135. doi: 10.1007/s000110050736
20. Coussens A., Timms P.M., Boucher B.J., Venton T.R., Ashcroft A.T., Skolimowska K.H., Newton S.M., Wilkinson K.A., Davidson R.N., Griffiths C.J., Wilkinson R.J., Martineau A.R. α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology*, 2009, vol. 127, no. 4, pp. 539–548. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03024.x
21. Cumming B.M., Pacl H.T., Steyn A.J.C. Relevance of the Warburg effect in tuberculosis for host-directed therapy. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2020, vol. 10: 576596. doi: 10.3389/fcimb.2020.576596
22. Dey B., Bishai W.R. Crosstalk between Mycobacterium tuberculosis and the host cell. *Semin Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 486–496. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.002
23. Ding Y., Raterink R.J., Marin-Juez R., Veneman W.J., Egbers K., van den Eeden S., Haks M.C., Joosten S.A., Ottenhoff T.H.M., Harms A.C., Alia A., Hankemeier T., Spaik H.P. Tuberculosis causes highly conserved metabolic changes in human patients, mycobacteria-infected mice and zebrafish larvae. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1: 11635. doi: 10.1038/s41598-020-68443-y
24. Dorhoi A., Yermeev V., Nouailles G., Weiner J. 3rd, Jörg S., Heinemann E., Oberbeck-Müller D., Knäul J.K., Vogelzang A., Reece S.T., Hahnke K., Mollenkopf H.J., Brinkmann V., Kaufmann S.H. Type I IFN signaling triggers immunopathology in tuberculosis-susceptible mice by modulating lung phagocyte dynamics. *Eur. J. Immunol.*, 2014, vol. 44, no. 8, pp. 2380–2393. doi: 10.1002/eji.201344219
25. Dutta N.K., Annadurai S., Mazumdar K., Dastidar S.G., Kristiansen J.E., Molnar J., Martins M., Amaral L. Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the anti-inflammatory drug diclofenac sodium. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2007, vol. 30, no. 3, pp. 242–249. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.04.018
26. Dutta N.K., Karakousis P.C. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2014, vol. 78, no. 3, pp. 343–371. doi: 10.1128/MMBR.00010-14
27. Ehlers S., Schaible U.E. The granuloma in tuberculosis: dynamics of a host-pathogen collusion. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 3: 411. doi: 10.3389/fimmu.2012.00411
28. Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 2, pp. 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411
29. Flores J., Cancino J.C., Chavez-Galan L. Lipoarabinomannan as a point-of-care assay for diagnosis of tuberculosis: how far are we to use it? *Front. Microbiol.*, 2021, vol. 12: 638047. doi: 10.3389/fmicb.2021.638047
30. Flynn J.L., Chan J., Triebold K.J., Dalton D.K., Stewart T.A., Bloom B.R. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Exp. Med.*, 1993, vol. 178, no. 6, pp. 2249–2254. doi: 10.1084/jem.178.6.2249
31. Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J., Triebold K.J., Pfeffer K., Lowenstein C.J., Schreiber R., Mak T.W., Bloom B.R. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity*, 1995, vol. 2, no. 6, pp. 561–572. doi: 10.1016/1074-7613(95)90001-2
32. Ganguly N., Siddiqui I., Sharma P. Role of M. tuberculosis RD-1 region encoded secretory proteins in protective response and virulence. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, vol. 88, no. 6, pp. 510–517. doi: 10.1016/j.tube.2008.05.002
33. Gey Van Pittius N.C., Gamiieldien J., Hide W., Brown G.D., Siezen R.J., Beyers A.D. The ESAT-6 gene cluster of Mycobacterium tuberculosis and other high G+C Gram-positive bacteria. *Genome Biol.*, 2001, vol. 2, no. 10: RESEARCH0044. doi: 10.1186/gb-2001-2-10-research0044
34. Guggino G., Orlando V., Cutrera S., La Manna M.P., Di Liberto D., Vanini V., Petruccioli E., Dieli F., Goletti D., Caccamo N. Granzyme A as a potential biomarker of Mycobacterium tuberculosis infection and disease. *Immunol. Lett.*, 2015, vol. 166, no. 2, pp. 87–91. doi: 10.1016/j.imlet.2015.05.019
35. Hamasur B., Bruchfeld J., Haile M., Pawlowski A., Bjorvatn B., Källenius G., Svenson S.B. Rapid diagnosis of tuberculosis by detection of mycobacterial lipoarabinomannan in urine. *J. Microbiol. Methods*, 2001, vol. 45, no. 1, pp. 41–52. doi: 10.1016/s0167-7012(01)00239-1
36. Hayashi S., Takeuchi M., Hatsuda K., Ogata K., Kurata M., Nakayama T., Ohishi Y., Nakamura H. The impact of nutrition and glucose intolerance on the development of tuberculosis in Japan. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. 84–88. doi: 10.5588/ijtld.13.0495
37. Hunter R.L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2011, vol. 91, no. 6, pp. 497–509. doi: 10.1016/j.tube.2011.03.007

38. Juffermans N.P., Florquin S., Camoglio L., Verbon A., Kolk A.H., Speelman P., van Deventer S.J., van der Poll T. Interleukin-1 signaling is essential for host defense during murine pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 182, no. 3, pp. 902–908. doi: 10.1086/315771
39. Kapina M.A., Shepelkova G.S., Aydeenko V.G., Guseva A.N., Kondratieva T.K., Evstifeev V.V., Apt A.S. Interleukin-11 drives early lung inflammation during Mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible mice. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 7: e21878. doi: 10.1371/journal.pone.0021878
40. Karim A.F., Sande O.J., Tomechko S.E., Ding X., Li M., Maxwell S., Ewing R.M., Harding C.V., Rojas R.E., Chance M.R., Boom W.H. Proteomics and network analyses reveal inhibition of Akt-mTOR signaling in CD4⁺ T cells by Mycobacterium tuberculosis mannose-capped lipoarabinomannan. *Proteomics*, 2017, vol. 17, no. 22: 1700233. doi: 10.1002/pmic.201700233
41. Karinch A.M., Pan M., Lin C.M., Strange R., Souba W.W. Glutamine metabolism in sepsis and infection. *J. Nutr.*, 2001, vol. 131 (9 Suppl), pp. 2535S–2538S; discussion 2550S–2551S. doi: 10.1093/jn/131.9.2535S
42. Keane J., Remold H.G., Kornfeld H. Virulent Mycobacterium tuberculosis strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J. Immunol.*, 2000, vol. 164, no. 4, pp. 2016–20. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2016
43. Kroesen V.M., Gröschel M.I., Martinson N., Zumla A., Maeurer M., van der Werf T.S., Vilaplana C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as host-directed therapy for tuberculosis: a systematic review. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8: 772. doi: 10.3389/fimmu.2017.00772
44. Krug S., Parveen S., Bishai W.R. Host-directed therapies: modulating inflammation to treat tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 660916. doi: 10.3389/fimmu.2021.660916
45. Kübler A., Luna B., Larsson C., Ammerman N.C., Andrade B.B., Orandle M., Bock K.W., Xu Z., Bagci U., Mollura D.J., Marshall J., Burns J., Winglee K., Ahidjo B.A., Cheung L.S., Klunk M., Jain S.K., Kumar N.P., Babu S., Sher A., Friedland J.S., Elkington P.T., Bishai W.R. Mycobacterium tuberculosis dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation. *J. Pathol.*, 2015, vol. 235, no. 3, pp. 431–444. doi: 10.1002/path.4432
46. Lewinsohn D.M., Grotzke J.E., Heinzl A.S., Zhu L., Ovendale P.J., Johnson M., Alderson M.R. Secreted proteins from Mycobacterium tuberculosis gain access to the cytosolic MHC class-I antigen-processing pathway. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 1, pp. 437–442. doi: 10.4049/jimmunol.177.1.437
47. Linge I., Tsareva A., Kondratieva E., Dyatlov A., Hidalgo J., Zvartsev R., Apt A. Pleiotropic Effect of IL-6 produced by B-lymphocytes during early phases of adaptive immune responses against TB infection. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13: 750068. doi: 10.3389/fimmu.2022.750068
48. Logunova N., Korotetskaya M., Apt A. Analysis of gene expression in the lung tissue in mice congenic as per H2-line complex with various severity of tuberculous infection course. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, vol. 12, pp. 44–49.
49. Lubbers R., Sutherland J.S., Goletti D., de Paus R.A., van Moorsel C.H.M., Veltkamp M., Vestjens S.M.T., Bos W.J.W., Petrone L., Del Nonno F., Bajema I.M., Dijkman K., Verreck F.A.W., Walz G., Gelderman K.A., Groeneveld G.H., Geluk A., Ottenhoff T.H.M., Joosten S.A., Trouw L.A. Complement component C1q as serum biomarker to detect active tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2427. doi: 10.3389/fimmu.2018.02427
50. Maurya R., Bhattacharya P., Dey R., Nakhasi H.L. Leptin functions in infectious diseases. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2741. doi: 10.3389/fimmu.2018.02741
51. Mayer-Barber K.D., Andrade B.B., Barber D.L., Hieny S., Feng C.G., Caspar P., Oland S., Gordon S., Sher A. Innate and adaptive interferons suppress IL-1 α and IL-1 β production by distinct pulmonary myeloid subsets during Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunity*, 2011, vol. 35, no. 6, pp. 1023–1034. doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.002
52. Mayer-Barber K.D., Andrade B.B., Oland S.D., Amaral E.P., Barber D.L., Gonzales J., Derrick S.C., Shi R., Kumar N.P., Wei W., Yuan X., Zhang G., Cai Y., Babu S., Catalfamo M., Salazar A.M., Via L.E., Barry C.E. 3rd, Sher A. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. *Nature*, 2014, vol. 511, no. 7507, pp. 99–103. doi: 10.1038/nature13489
53. Mayer-Barber K.D., Sher A. Cytokine and lipid mediator networks in tuberculosis. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, no. 1, pp. 264–275. doi: 10.1111/immr.12249
54. Mehrotra P., Jamwal S.V., Saquib N., Sinha N., Siddiqui Z., Manivel V., Chatterjee S., Rao K.V. Pathogenicity of Mycobacterium tuberculosis is expressed by regulating metabolic thresholds of the host macrophage. *PLoS Pathog.*, 2014, vol. 10, no. 7: e1004265. doi: 10.1371/journal.ppat.1004265
55. Nienaber A., Baumgartner J., Dolman R.C., Ozturk M., Zandberg L., Hayford F.E.A., Brombacher F., Blaauw R., Parihar S.P., Smuts C.M., Malan L. Omega-3 fatty acid and iron supplementation alone, but not in combination, lower inflammation and anemia of infection in Mycobacterium tuberculosis-infected mice. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 9: 2897. doi: 10.3390/nu12092897
56. Nienaber A., Hayford F.E.A., Variava E., Martinson N., Malan L. The manipulation of the lipid mediator metabolism as adjunct host-directed therapy in tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 623941. doi: 10.3389/fimmu.2021.623941
57. Novikov A., Cardone M., Thompson R., Shenderov K., Kirschman K.D., Mayer-Barber K.D., Myers T.G., Rabin R.L., Trinchieri G., Sher A., Feng C.G. Mycobacterium tuberculosis triggers host type I IFN signaling to regulate IL-1 β production in human macrophages. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, no. 5, pp. 2540–2547. doi: 10.4049/jimmunol.1100926
58. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P. The immune response in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2013, vol. 31, pp. 475–527. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939
59. Oliveira G.P., de Abreu M.G., Pelosi P., Rocco P.R. Exogenous glutamine in respiratory diseases: myth or reality? *Nutrients*, 2016, vol. 8, no. 2: 76. doi: 10.3390/nu8020076
60. Ong C.W., Elkington P.T., Friedland J.S. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 1, pp. 9–18. doi: 10.1164/rccm.201311-2106PP
61. Osawa T., Watanabe M., Morimoto K., Okumura M., Yoshiyama T., Ogata H., Goto H., Kudoh S., Ohta K., Sasaki Y. Serum procalcitonin levels predict mortality risk in patients with pulmonary tuberculosis: a single-center prospective observational study. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 222, no. 10, pp. 1651–1654. doi: 10.1093/infdis/jiaa275
62. Pathak S.K., Basu S., Basu K.K., Banerjee A., Pathak S., Bhattacharyya A., Kaisho T., Kundu M., Basu J. Direct extracellular interaction between the early secreted antigen ESAT-6 of Mycobacterium tuberculosis and TLR2 inhibits TLR signaling in macrophages. *Nat. Immunol.*, 2007, vol. 8, no. 6, pp. 610–618. doi: 10.1038/ni1468

63. Palčėková Z., Gilleron M., Angala S.K., Belardinelli J.M., McNeil M., Bermudez L.E., Jackson M. Polysaccharide succinylation enhances the intracellular survival of Mycobacterium abscessus. *ACS Infect. Dis.*, 2020, vol. 6, no. 8, pp. 2235–2248. doi: 10.1021/acinfeddis.0c00361
64. Pavlicek R.L., Fine-Coulson K., Gupta T., Quinn F.D., Posey J.E., Willby M., Castro-Garza J., Karls R.K. Rv3351c, a Mycobacterium tuberculosis gene that affects bacterial growth and alveolar epithelial cell viability. *Can. J. Microbiol.*, 2015, vol. 61, no. 12, pp. 938–947. doi: 10.1139/cjm-2015-0528
65. Rasmussen T.A., Sogaard O.S., Camara C., Andersen P.L., Wejse C. Serum procalcitonin in pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 251–256.
66. Ritter K., Rousseau J., Hölscher C. The role of gp130 cytokines in tuberculosis. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 12: 2695. doi: 10.3390/cells9122695
67. Rodrigues T.S., Conti B.J., Fraga-Silva T.F.C., Almeida F., Bonato V.L.D. Interplay between alveolar epithelial and dendritic cells and Mycobacterium tuberculosis. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, vol. 108, no. 4, pp. 1139–1156. doi: 10.1002/JLB.4MR0520-112R
68. Russell D.G. Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, vol. 5, no. 1, pp. 39–47. doi: 10.1038/nrmicro1538
69. Sada E., Aguilar D., Torres M., Herrera T. Detection of lipoarabinomannan as a diagnostic test for tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 1992, vol. 30, no. 9, pp. 2415–2418. doi: 10.1128/jcm.30.9.2415-2418.1992
70. Sande O.J., Karim A.F., Li Q., Ding X., Harding C.V., Rojas R.E., Boom W.H. Mannose-capped lipoarabinomannan from Mycobacterium tuberculosis induces CD4⁺ T cell anergy via GRAIL. *J. Immunol.*, 2016, vol. 196, no. 2, pp. 691–702. doi: 10.4049/jimmunol.1500710
71. 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
72. Shi L., Eugenin E.A., Subbiano S. Immunometabolism in tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2016, vol. 7: 150. doi: 10.3389/fimmu.2016.00150
73. Singh V., Donini S., Pacitto A., Sala C., Hartkoorn R.C., Dhar N., Keri G., Ascher D.B., Mondésert G., Vocat A., Lupien A., Sommer R., Vermet H., Lagrange S., Buechler J., Warner D.F., McKinney J.D., Pato J., Cole S.T., Blundell T.L., Rizzi M., Mizrahi V. The inosine monophosphate dehydrogenase, guaB2, is a vulnerable new bactericidal drug target for tuberculosis. *ACS Infect. Dis.*, 2017, vol. 3, no. 1, pp. 5–17. doi: 10.1021/acinfeddis.6b00102
74. Singh V., Kaur C., Chaudhary V.K., Rao K.V., Chatterjee S. M. tuberculosis secretory protein ESAT-6 induces metabolic flux perturbations to drive foamy macrophage differentiation. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5: 12906. doi: 10.1038/srep12906
75. 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
76. Stanley S.A., Raghavan S., Hwang W.W., Cox J.S. Acute infection and macrophage subversion by Mycobacterium tuberculosis require a specialized secretion system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, no. 22, pp. 13001–13006. doi: 10.1073/pnas.2235593100
77. Suzuki Y., Miwa S., Akamatsu T., Suzuki M., Fujie M., Nakamura Y., Inui N., Hayakawa H., Chida K., Suda T. Indoleamine 2,3-dioxygenase in the pathogenesis of tuberculous pleurisy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, no. 11, pp. 1501–1506. doi: 10.5588/ijtld.13.0082
78. Suzuki Y., Suda T., Asada K., Miwa S., Suzuki M., Fujie M., Furuhashi K., Nakamura Y., Inui N., Shirai T., Hayakawa H., Nakamura H., Chida K. Serum indoleamine 2,3-dioxygenase activity predicts prognosis of pulmonary tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2012, vol. 19, no. 3, pp. 436–442. doi: 10.1128/CVI.05402-11
79. Tobin D.M., Roca F.J., Oh S.F., McFarland R., Vickery T.W., Ray J.P., Ko D.C., Zou Y., Bang N.D., Chau T.T., Vary J.C., Hawn T.R., Dunstan S.J., Farrar J.J., Thwaites G.E., King M.C., Serhan C.N., Ramakrishnan L. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell*, 2012, vol. 148, no. 3, pp. 434–446. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.023
80. Tonby K., Wergeland I., Lieske N.V., Kvale D., Tasken K., Dyrhol-Riise A.M. The COX-inhibitor indomethacin reduces Th1 effector and T regulatory cells in vitro in Mycobacterium tuberculosis infection. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 1: 599. doi: 10.1186/s12879-016-1938-8
81. Weiner J. 3rd, Maertzdorf J., Sutherland J.S., Duffy F.J., Thompson E., Suliman S., McEwen G., Thiel B., Parida S.K., Zyla J., Hanekom W.A., Mohny R.P., Boom W.H., Mayanja-Kizza H., Howe R., Dockrell H.M., Ottenhoff T.H.M., Scriba T.J., Zak D.E., Walzl G., Kaufmann S.H.E.; G6C-74 consortium. Metabolite changes in blood predict the onset of tuberculosis. *Nat. Commun.*, 2018, vol. 9, no. 1: 5208. doi: 10.1038/s41467-018-07635-7
82. Weiner J. 3rd, Parida S.K., Maertzdorf J., Black G.F., Repsilber D., Telaar A., Mohny R.P., Arndt-Sullivan C., Ganoza C.A., Faé K.C., Walzl G., Kaufmann S.H. Biomarkers of inflammation, immunosuppression and stress with active disease are revealed by metabolomic profiling of tuberculosis patients. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7: e40221. doi: 10.1371/journal.pone.0040221
83. Yamada H., Mizumo S., Horai R., Iwakura Y., Sugawara I. Protective role of interleukin-1 in mycobacterial infection in IL-1 alpha/beta double-knockout mice. *Lab. Invest.*, 2000, vol. 80, no. 5, pp. 759–767. doi: 10.1038/labinvest.3780079

Авторы:

Коротецкая М.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики отдела иммунологии ФГБНУ Центральный НИИ туберкулеза, Москва, Россия; преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;
Рубакова Э.И., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики отдела иммунологии ФГБНУ Центральный НИИ туберкулеза, Москва, Россия.

Authors:

Korotetskaya M.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Department of Immunology, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation; Lecturer, Department of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;
Rubakova E.I., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Department of Immunology, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 11.05.2022
 Принята к печати 19.06.2022

Received 11.05.2022
 Accepted 19.06.2022