

СИГНАЛЬНЫЙ КАСКАД СИСТЕМЫ ВИТАМИНА D В МАКРОФАГАХ ПРОТИВ *Mycobacterium tuberculosis*



М.Б. Лавряшина¹, Д.О. Имекина¹, Б.А. Тхоренко², М.В. Ульянова¹, А.В. Мейер¹,
О.Л. Тарасова¹, А.С. Сизова¹, Е.О. Брюхачева¹, Т.В. Пьянзова¹

¹ ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия

² ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Россия

Резюме. *Mycobacterium tuberculosis* — возбудитель туберкулеза человека — обладает комплексом механизмов, обеспечивающих иммунную эвазию (ускользание от иммунного ответа) и реактивацию процесса с последующей диссеминацией патогена. Модификация реакций иммунной системы через нарушение баланса внутриклеточных сигнальных путей и репрограммирование дифференциальной экспрессии генов — один из таких механизмов. Мишенями для модификаций со стороны *M. tuberculosis* являются гены, продукты которых участвуют в липидном обмене и в таком ключевом для элиминации внутриклеточных патогенов процессе как апоптоз. В обзорной статье анализируется актуальная научная информация по данной проблеме: осуществлена систематизация и обобщение результатов исследований, опубликованных в отечественной и иностранной литературе в период с 2003 по 2022 гг.; приводятся данные о роли ряда молекулярных механизмов в регуляции липидного обмена, аутофагии и апоптоза при инфицировании человека *M. tuberculosis*; обсуждаются современные представления о важности сигнального каскада VDR, контролируемого системой витамина D, в противодействии инфицированию *M. tuberculosis*, его течению и исходу. В статье также приводятся данные об основных генетических линиях *M. tuberculosis*, распространенных на территории России и Сибири, и элементах генетической структуры патогена, важных в контексте обсуждаемой проблемы. Рассматриваются и анализируются эффекты взаимодействия и взаимовлияния внутриклеточных молекулярных каскадов (VDR, NF-κB, MAPK, NFAT5, AMPK, GR), а также их роль в дифференциальной экспрессии генов, обеспечивающих инактивацию и элиминацию *M. tuberculosis*. Приводятся данные, подтверждающие, что одна из основных стратегий иммунной эвазии микобактерии — противодействие аутофагии и апоптозу — реализуется через изменение сигнального пути VDR, включая практикуемые патогеном эпигенетические механизмы. По результатам анализа и обобщения данных литературы (60 статей, представленных в eLIBRARY, PubMed) показано, что за тысячелетнюю историю коэволюции с человеком *M. tuberculosis* приобрели уникальные черты генетической организации и освоили пути иммунной эвазии с использованием негеномных и геномных механизмов. Опубликованные в литературе научные данные подтверждают, что одной из основных стратегий выживания *M. tuberculosis* в макрофагах является модификация баланса внутриклеточных сигнальных каскадов, контролирующей дифференциальную экспрессию генов, обеспечивающих адекватный иммунный ответ на инфицирование с последующей элиминацией патогена.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, молекулярные сигнальные пути, витамин D, VDR, макрофаги, иммунная эвазия, эпигенетика.

Адрес для переписки:

Лавряшина Мария Борисовна
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский
университет Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 52-10-18. E-mail: lmb2001@mail.ru

Contacts:

Marya B. Lavriashina
650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22a,
Kemerovo State Medical University.
Phone: +7 (3842) 52-10-18. E-mail: lmb2001@mail.ru

Для цитирования:

Лавряшина М.Б., Имекина Д.О., Тхоренко Б.А., Ульянова М.В.,
Мейер А.В., Тарасова О.Л., Сизова А.С., Брюхачева Е.О., Пьянзова Т.В.
Сигнальный каскад системы витамина D в макрофагах против
Mycobacterium tuberculosis // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2.
С. 234–242. doi: 10.15789/2220-7619-VDS-2033

Citation:

Lavryashina M.B., Imekina D.O., Tkorenko B.A., Ulyanova M.B., Meyer A.B.,
Tarasova O.L., Sizova A.S., Bryukhacheva E.O., Pyanzova T.V. Vitamin D signal
cascade in macrophages AGAINST *Mycobacterium tuberculosis* // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13,
no. 2, pp. 234–242. doi: 10.15789/2220-7619-VDS-2033

Статья подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда № 22-25-20209 и Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

This article was prepared within the framework of grant No. 22-25-20209 of the Russian Science Foundation and the Ministry of Science and Higher Education of Kuzbass.

© Лавряшина М.Б. и соавт., 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-VDS-2033>

VITAMIN D SIGNAL CASCADE IN MACROPHAGES AGAINST MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**Lavryashina M.B.^a, Imekina D.O.^a, Tkhorenko B.A.^b, Ulyanova M.B.^a, Meyer A.B.^a, Tarasova O.L.^a, Sizova A.S.^a, Bryukhacheva E.O.^a, Pyanzova T.V.^a**^a Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation^b Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. *Mycobacterium tuberculosis* is the causative agent of human tuberculosis; enabling multilayered mechanisms to evade from immune response along with reactivation of the process with subsequent pathogen dissemination. Modification of immune responses through imbalanced intracellular signaling pathways and reprogramming of differential gene expression is one of such mechanisms. Modification targets for *M. tuberculosis* are the genes which products are involved in lipid metabolism and apoptosis, a key to eliminate intracellular pathogens. here, we review the current scientific data related to this problem: the results of studies published in domestic and foreign literature from the years 2003 to 2022 were systematized and summarized; data on the role of a number of molecular mechanisms regulating lipid metabolism, autophagy and apoptosis in human TB-infection; discuss contemporary ideas about the importance of the VDR signaling cascade controlled by the vitamin D-axis counteracting *M. tuberculosis* infection, its course and outcome. In addition, there are provided the data on the main *M. tuberculosis* genetic lines common in Russia and Siberia and the elements of the pathogen-related genetic structure that are important in the context of the topic. The effects of interplay and interactions of intracellular molecular cascades (VDR, NF-κB, MAPK, NFAT5, AMPK, GR) are considered and analyzed, as well as their role in the differential expression of genes that ensure *M. tuberculosis* inactivation and elimination. Presenting the data confirming that one of the main strategies of mycobacterium immune evasion — counteraction to autophagy and apoptosis — is implemented through altered VDR signaling pathway, including the epigenetic mechanisms occurring in the pathogen. Based on results of the analysis and summarized literature data (60 articles retrieved from eLIBRARY, PubMed), it is demonstrated that during the thousand-year history of co-evolution with human, *M. tuberculosis* acquired unique features of genetic organization and mastered the pathways of immune evasion using non-genomic and genomic mechanisms. Available publications confirm that one of the main strategies for *M. tuberculosis* survival in macrophages is to modify a balance between intracellular signaling cascades controlling the differential expression of genes that provide a proper immune response to infection, followed by pathogen elimination.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, molecular signaling pathways, vitamin D, VDR, macrophages, immune evasion, epigenetics.

Введение

Патогенез туберкулеза (ТБ) в значительной мере определяется регуляцией баланса иммунных механизмов, участвующих в защите хозяина, и различными стратегиями выживания (иммунной эвазии), практикуемыми *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) [24, 38, 47]. Реакции иммунной системы на инфицирование *M. tuberculosis* реализуются в рамках противобактериального иммунного ответа через распознавание «чужого», активацию и элиминацию активатора с привлечением компонентов видового (врожденного) и адаптивного (приобретенного) иммунитета. Иммунная эвазия *M. tuberculosis* фиксируется на всех этапах формирования иммунного ответа и включает как ускользание от распознавания, так и ингибирование/модификацию механизмов элиминации [4, 24]. Второй путь является, по всей видимости, преимущественной стратегией выживания *M. tuberculosis*, в том числе, в составе гранулемы, для выжидания «окна возможностей» последующей реактивации процесса и диссеминации патогена.

В ходе тысячелетий коэволюции с человеком *M. tuberculosis* приобрели комплекс уникальных характеристик [15, 17, 61]. С одной стороны, это высококонсервативный геном, а с другой — изошренные генетически детерминированные

механизмы модификации баланса внутриклеточных сигнальных путей хозяина, контролирующей дифференциальную экспрессию генов, так или иначе задействованных в иммунном ответе на микобактериальную инфекцию [12].

В этом ключе особый интерес представляет система витамина D и основной внутриклеточный рецептор данного витамина — транскрипционный фактор VDR (vitamin D receptor). Молекулярные каскады, опосредованные VDR, его лигандами и рецепторами-партнерами, находятся во взаимосвязи (как синергичной, так конкурентной и/или реципрокной) с сигнальными путями NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), MAPK (mitogen-activated protein kinase), AMPK (AMP-activated protein kinase), NFAT5 (nuclear factor of activated T-cells), GR (рецептор глюкокортикоидов), NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1) и другими. При этом эффекты каскада VDR чрезвычайно разнообразны [8], имеют выраженную противовоспалительную направленность и регулируют такие процессы, как аутофагия, апоптоз, гомеостаз липидов, баланс цитокинов, что повышает эффективность сдерживания распространения микобактериальной инфекции в организме человека и обеспечивает эффективную элиминацию *M. tuberculosis* [30, 34].

Высокая интенсивность исследований по проблематике туберкулеза и микобактериальной инфекции требует постоянного критического пересмотра, обобщения и систематизации научных данных. Это находит свое отражение в публикации обзорных статей [38, 40]. Цель настоящего обзора — анализ и обобщение современных данных о сигнальных каскадах системы витамина D в клетках макрофагального ряда, а также механизмах иммунной эвазии *M. tuberculosis*.

Материалы и методы

По ключевым словам, проведен поиск статей, представленных в российских и международных базах данных (eLIBRARY, PubMed). В качестве ключевых слов использованы: *Mycobacterium tuberculosis*, молекулярные сигнальные пути, витамин D, VDR, макрофаги, иммунная эвазия, эпигенетика. В результате скрининга и анализа опубликованных данных в материалы обзорной статьи включено 60 публикаций.

Генетическая структура и распространенность линий *M. tuberculosis*

Сегодня доступны данные геномного секвенирования более чем десятков тысяч штаммов *M. tuberculosis* с различными фенотипами и генотипами (Mycobrowser, <https://mycobrowser.epfl.ch>; BioCyc, <https://mycobacterium.biocyc.org>). Примечательно, что эти штаммы отличаются друг от друга в среднем не более чем на 2 тыс. SNP (single nucleotide polymorphism) при размере микобактериального генома более 4,4 млн пар нуклеотидов.

На настоящий момент методами сравнительной геномики выявлено 10 филогенетических линий *M. tuberculosis*. Наиболее распространенные в России — штаммы генетического семейства Beijing, многие из которых характеризуются высокой степенью вирулентности и лекарственной устойчивостью [1, 2, 32, 42]. Они представлены в основном типами 100-32 и 94-32 и родственными им геновариантами, и составляют до 80% всех изолятов данного семейства, циркулирующих на территории Западной Сибири [3].

К часто встречающимся на территории России также относятся семейства LAM — частота в Сибири от 8 до 17% [19] и Ural — около 8–9% [41]. Они также демонстрируют высокую трансмиссивность, однако уступают Beijing по этому качеству [9].

Геном *M. tuberculosis* содержит более 4 тыс. генов (4056 генов *M. tuberculosis* H37Rv), которые занимают более 90% емкости генома. Известны

такие особенности генетической организации *M. tuberculosis*, как наличие генов, кодирующих полный спектр реакций пластического обмена (синтез незаменимых аминокислот, витаминов, ферментов и кофакторов). Это нетипично для внутриклеточных паразитов, хоть и факультативных, и может быть связано с доступностью веществ определенных классов в фагосомах макрофагов, что способствует выживанию *M. tuberculosis*. Далее обращает на себя внимание тот факт, что значительную долю генома (не менее 8%) занимают гены, кодирующие обмен липидов, при том что сами микобактерии их практически не синтезируют, а, по-видимому, получают путем транспорта из клеток хозяина [53]. Роль липидов в персистенции и размножении *M. tuberculosis* в макрофагах и пенистых клетках общеизвестна [45], а данные о том, что липиды способны участвовать в лиганд-независимой активации TLRs (Toll-like receptor) и, соответственно, модулировать процесс воспаления — требуют отдельного осмысления в контексте микобактериальной инфекции [21, 25]. Третья интересная черта — наличие генов (около 10% генома), кодирующих консервативные белки двух больших семейств: PE (proline-glutamate, 100 белков) и PPE (proline-proline-glutamate, 67 белков), выполняющих широкий спектр ролей в вирулентности и иммуномодуляции [45, 46]. Например, PE_PGRS20 и PE_PGRS47 подавляют критически важный механизм элиминации *M. tuberculosis* — аутофагию (вероятно, через связывание с Rab1A, ингибирующее транслокацию комплекса Ulk1 в преаутофагосому), снижают секрецию провоспалительных цитокинов и нарушают презентацию антигена Т-хелперам через MHC II класса [45, 52]. Это указывает на сочетанное воздействие *M. tuberculosis* на врожденный и адаптивный иммунитет, которое способствует ускользанию бактерий от защиты хозяина.

Система витамина D и особенности внутриклеточного сигналинга при инфицировании *M. tuberculosis*

Макрофаги (Мф) играют исключительно важную роль в иммунном ответе на инфицирование *M. tuberculosis*, реализуя такие реакции как фагоцитоз, бактерицидность, секреция про- и противовоспалительных факторов и т. д. Тканевые (альвеолярные) и воспалительные (рекрутируемые) Мф являются основной целью инвазии *M. tuberculosis*, так как на разных этапах микобактериальной инфекции обеспечивают персистенцию выживших микобактерий — стадия латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) — с перспективой прогрессирования болезни при соответствующих условиях.

M. tuberculosis и компоненты ее клеточной стенки распознаются PRR (pattern recognition receptors) врожденного иммунитета, в том числе, TLR1, TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9, а именно взаимодействуют с TLR2 в ассоциации с TLR1/TLR6, с помощью TLR4 или TLR9. При этом TLR2 участвует в распознавании различных антигенов клеточной стенки микобактерий, TLR4 активируется белками теплового шока Hsp 60/65 и антигеном 38 kDa *M. tuberculosis*, а TLR9 распознает неметилованные мотивы CpG ДНК микобактерий [27, 31]. Цитозольная ДНК *M. tuberculosis* также распознается cGAS (cyclic GMP-AMP synthase), что стимулирует высвобождение cGMP, активацию рецепторов убиквитина p62, NDP52 (Nuclear domain 10 protein 52) и оптиневрина [55]. Эти рецепторы связываются с убиквитинированным патогеном и обеспечивают специфическое нацеливание аутофагосомы [54].

Активация врожденной иммунной системы через TLRs на макрофагах запускает классический механизм биогенеза активных форм витамина D — индуцирует цитохром CYP27B1, гидроксилирующий неактивный витамин D в кальцитриол, увеличивая его биодоступность в макрофагах. Эффекты кальцитриола чрезвычайно разнообразны и базируются на эндокринной, паракринной, аутокринной активностях. Действие кальцитриола может быть классическим (геномным), связанным с регуляцией транскрипции генов-мишеней VDR [39], в том числе генов иммунного ответа, и негеномным — быстрый клеточный ответ через связывание с мембранным, ядерным VDR и межбелковые взаимодействия.

Негеномное действие проявляется в активации сигнальных молекул (фосфолипазы C и фосфолипазы A2 (PLA 2), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и p21ras), в быстром образовании вторичных мессенджеров (Ca^{2+} , cAMP, жирных кислот и 3-фосфоинозитидов, таких как фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат), в активации протеинкиназ (протеинкиназы A, митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), протеинкиназы C (PKC), Src-киназы и Ca^{2+} -кальмодулинкиназы II) и в открытии Ca^{2+} - и Cl-каналов. Негеномные эффекты проявляются также в способности модулировать геномную функцию [23].

Активация TLR и других элементов системы распознавания патогена лигандами *M. tuberculosis* запускает внутриклеточные каскады (VDR, NF- κ B, МАРК, NFAT5, АМПК, GR и др.), регулирующие дифференциальную экспрессию генов, продукты которых обеспечивают адекватный иммунный ответ на инфицирование *M. tuberculosis* и обуславливают в итоге исход заболевания. Одним из таких путей явля-

ется сигнальная система витамина D. Данная система включает активные формы витамина D — кальцитриол ($1,25(OH)_2D_3$) и метаболиты неклассического пути [50], гены, продукты которых участвуют в транспорте и метаболизме витамина D (*DBP*, *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1*, *CYP11A1*), а также серию внутриклеточных рецепторов: основной — VDR (vitamin D receptor), дополнительные — RXR (retinoid X receptor), LXR (liver X receptor), PRAR γ (proliferator-activated receptor gamma) и другие.

Каскад, индуцирующий VDR-сигналинг в моноцитах/макрофагах через активацию экспрессии VDR и CYP27B1, по некоторым данным активируется через TLR2/TLR1, и характеризуется многофакторной регуляцией — зависит от среды (доступности активных метаболитов витамина D), генетического полиморфизма и эпигенетических механизмов [35]. Лигандированный кальцитриолом VDR связывается со специфическими последовательностями ДНК — элементами VDREs в генах-мишенях и вокруг них, что приводит к активации или репрессии транскрипции кодируемых ими продуктов. Гетеродимеризация лигандированного VDR с RXR обеспечивает высокоаффинное связывание с VDREs и изменение экспрессии генов, опосредованное способностью рекрутировать транскрипционные коактиваторы [22], а также прямо или косвенно взаимодействовать с базальными факторами транскрипции (TFIIIB и TAFs — TATA-боксы-связывающие белки), что приводит к созданию стабильного преинициационного комплекса [11].

Основные эффекты сигнального пути VDR включают индукцию синтеза антибактериального кателицидина, β -дефензина 2, гепсидина (HAMP), регуляцию экспрессии TLR по типу обратной связи и экспрессию NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2). При индукции β -дефензина 2 система витамина D действует совместно с дополнительными иммунными сигналами (связывание MDP с NOD2, воздействие IL-1) за счет сигнального пути NF- κ B [12].

Что касается иммуномодулирующей активности кальцитриола, то она проявляется через влияние на сигнальные пути (NF- κ B, GR, NFAT и др.) и осуществляется за счет конкурентного связывания, а также перекрестных взаимодействий. Активированный и гетеродимеризованный VDR ингибирует сигнальный путь NF- κ B, повышая синтез I κ B и препятствуя связыванию NF- κ B с ДНК. По всей видимости такой эффект подразумевает не простое ингибирование, а регуляцию баланса про- и противовоспалительных элементов иммунного ответа, так как кальцитриол и другие активные метаболиты витамина D, взаимодействуя

с VDR в кооперации с сигнальным путем NF- κ B, индуцируют экспрессию различных генов, в том числе гена кателицидина — бактерицидного белка, который обеспечивает солокализацию аутофагосом и поврежденных фагосом, содержащих микобактерии [60]. Это критически важно, так как одним из результатов туберкулезного инфицирования является ингибирование фагосомального созревания, апоптоза и аутофагии. Кроме того, кальцитриол стимулирует экспрессию MKP1 (MAP-киназа p38). Данная киназа активируется провоспалительными стимулами и вызывает экспрессию провоспалительных белков, таких как IL-6 и TNF α . Глюкокортикоиды также вызывают экспрессию MKP1. Причем это действие усиливается кальцитриолом за счет повышения экспрессии коактиватора транскрипции Med14 [58].

Представления о плейотропности эффектов системы витамина D постоянно дополняются. Недавними исследованиями показано, что VDR — не единственная мишень активных форм метаболитов витамина D. В качестве второго основного рецептора предложен LXR — ядерный рецептор оксистеролов (оксигенированных производных холестерина), который после связывания лиганда гетеродимеризуется с RXR, транслоцируется в ядро и активирует транскрипционную активность генов, содержащих элементы ответа LXR (LXRE: *ApoE*, *LPL*, *CYP7A1* и другие). Биоинформационный анализ депонированных микрочипов и данных RNAseq идентифицировал сигнальный комплекс LXR/RXR как мишень для гидроксипроизводных D3 [51]. При этом LXR — важный регулятор метаболизма липидов, липидного гомеостаза и воспаления — ключевых элементов, определяющих перспективы *M. tuberculosis* к персистенции в организме человека и исход инфицирования.

Активация внутриклеточных сигнальных путей при распознавании *M. tuberculosis* безусловно носит сетевой характер. В моноцитах/макрофагах человека передача сигналов витамина D активирует антимикробную защиту от инфекции *M. tuberculosis*, в том числе, посредством стимуляции сигнального пути AMPK (AMP-activated protein kinase) — одного из центральных регуляторов клеточного и организменного метаболизма, в том числе аутофагии [36]. Этот процесс также регулируется функциональным модулем PPAR γ и VDR, которые являются партнерами RXR для гетеродимеризации. Между ними наблюдается конкуренция за связывание RXR, результат которой зависит от внутриклеточных факторов [20] и влияет на дифференциальную экспрессию генов-мишеней. Кроме того, установлено, что PPAR γ способен прямо связывается с VDR и ингибировать трансактивацию,

опосредованную витамином D, что указывает на молекулярные механизмы, объединяющие пути PPAR γ и VDR, а баланс PPAR γ и RXR α модулирует внутриклеточный сигналинг VDR [7]. Отметим, что недавно продемонстрирована способность липидов *M. tuberculosis* связываться с PPAR γ в инфицированных макрофагах, что изменяет активность скэвенджер-рецептора CD36, блокирует созревание фаголизосом через индукцию IL-10, ингибирует врожденный иммунный ответ за счет альтернативной поляризации макрофагов и приводит к выживанию фагоцитированных *M. tuberculosis* [33]. В этом ключе можно предположить, что через PPAR γ *M. tuberculosis* способны также влиять на VDR-сигналинг и баланс внутриклеточных молекулярных каскадов.

Система витамина D и стратегии иммунной эвазии *M. tuberculosis*

Инфицируя Мф, *M. tuberculosis* влияют на их дифференцировку, фенотип и функции, запуская механизмы, приводящие к перерождению Мф в пенистые клетки, которые являются депо *M. tuberculosis*. Трансформация Мф в пенистые клетки сопровождается нарушением липидного гомеостаза — *M. tuberculosis* индуцируют образование липидных телец в Мф, угнетением аутофагии (липофагии), нарушением транспорта и метаболизма липидов.

Ингибирование аутофагии — один из основных элементов иммунной эвазии *M. tuberculosis* на ранних стадиях инфицирования. Этот процесс может рассматриваться как причина неспособности иммунного ответа, так как аутофагия определяет устойчивость организма к внутриклеточным патогенам. Сигнальный путь VDR, как было показано выше, прямо или опосредовано является индуктором аутофагии — процесса, который в отличие от некроза, приводит к сдерживанию *M. tuberculosis*-инфекции и элиминации патогена. Еще одним элементом действия витамина D является ослабление дисфункции аутофагического потока путем ингибирования сигнального пути Ca²⁺ [59].

Иммунная эвазия *M. tuberculosis*, нацеленная на модификацию дифференциальной экспрессии генов, реализуется через межбелковые взаимодействия и различные эпигенетические механизмы, в том числе метилирование ДНК. Недавние исследования показали, что *M. tuberculosis*, изменяя эпигеном человека, влияет на транскрипцию ключевых генов, участвующих в иммунном ответе и определяющих персистенцию патогена [16]. В этом ключе исследование профилей метилирования ДНК при латентной туберкулезной инфекции и туберкулезе легких рассматривается как один из путей

поиска информативных биомаркеров для прогнозирования перспектив течения микобактериальной инфекции [10, 18].

В нормально функционирующем геноме большинство сайтов CpG, ответственных за изменение активности экспрессии генов, находятся в неметелированном состоянии [57]. Гиперметилирование ДНК в промоторных областях генов приводит к репрессии их транскрипции, а в «телах» генов, как правило, связано с активацией транскрипции.

M. tuberculosis обладает способностью добавлять метильную группу не только на островках CpG [37], но и на иных последовательностях ДНК [49]. Так, секретлируемый *M. tuberculosis* белок Rv2966c, представляющий собой 5-метилцитозин-специфическую ДНК-метилтрансферазу, связывает гистоны H3/H4 и метилирует цитозины неканоническим образом — в динуклеотидах CpA и CpT, что приводит к репрессии генов [49]. Такие особенности метилтрансфераз позволяют *M. tuberculosis* избирательно и эффективно модулировать экспрессию генов в инфицированной клетке через эпигенетические модификации конкретных геномных локусов.

В контексте проблематики статьи важно, что инактивация транскрипции VDR может происходить как с привлечением комплекса VDR/RXR корепрессоров и деацетилаз, так и эпигенетическими механизмами [44]. Эпигенетическим деметилированием также регулируется продукция 1 α -гидроксилазы [48]. Анализ состояния метилирования гена VDR с помощью прямого секвенирования фрагмента гена (269 п.н.), содержащего 16 CpG-сайтов, показал, что у больных туберкулезом VDR находится в гиперметелированном состоянии. Таким образом, есть основания полагать, что уровень метилирования гена VDR [26] и ряда других генов, задействованных в иммунном ответе [37], может влиять на прогрессирование микобактериальной инфекции и исход заболевания.

Еще одним уникальным механизмом модификации активности системы витамина D, практикуемым *M. tuberculosis*, является выработка богатого спектра липидов, которые позволяют им существовать в некомфортных условиях макрофага и модифицировать иммунный ответ хозяина. Различные штаммы микобактерий содержат гены, подобные генам цитохрома P450. Например, MTCYP124 (CYP124 of *M. tuberculosis*), способный гидроксилировать липиды, участвующие в формировании клеточной стенки микобактерий и обладающий окислительной активностью, специфичной для метильной боковой цепи холестерина и холес-4-ен-3-она [28]. В работе [55] проведено исследование данного цитохрома. Полученные результаты доказы-

вают окислительную способность MTCYP124 в отношении витамина D3 и 7-дегидрохолестерина, при этом катализированное гидроксилирование боковой цепи витамина D3 приводит к образованию неактивной формы витамина. Вероятно, MTCYP124 имеет такую же направленность действия, как и CYP24A1, представляющий собой 24-гидроксилазу, которая инициирует инактивацию витамина D3. Таким образом, микобактерии могут влиять на гомеостаз системы витамина D и посредством модификации метаболизма предшественников витамина D3.

Другой не менее уникальной особенностью *M. tuberculosis* является способность индуцировать деградацию внеклеточного матрикса легких на основе экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП). В этом ключе описан механизм, посредством которого витамин D обеспечивает реакцию на индуцированную *M. tuberculosis* экспрессию, секрецию и активность матриксных металлопротеиназ, ограничивая деградацию внеклеточного матрикса и снижая инфекционность. ММП, как правило, не экспрессируются в здоровых, некальцинированных тканях, но активируются в клетках, направленных на ремоделирование и восстановление тканей [43]. В работе [14] исследовано влияние кальцитриола на экспрессию, секрецию и активность ММП-1, ММП-7, ММП-9 и ММП-10 в инфицированных *M. tuberculosis* макрофагах и моноцитах. Оказалось, что кальцитриол ослабляет повышение экспрессии ММП-7 и ММП-10, индуцированное микобактериями, а также подавляет секрецию ММП-7 в инфицированных мононуклеарных клетках периферической крови.

Заключение

За тысячелетнюю историю контакта с иммунной системой человека *M. tuberculosis* приобрели комплекс уникальных механизмов, обеспечивающих успешную персистенцию в организме хозяина и ускользание от иммунного ответа. Ингибирование аутофагии, модификация липидного гомеостаза, метаболизма витамина D, сигналинга, опосредованного витамином D через межбелковые и эпигенетические механизмы — все это элементы стратегии иммунной эвазии *M. tuberculosis*, требующие системного изучения, кропотливого, критического анализа и обобщения новых научных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Беспятых Ю.А., Виноградова Т.И., Маничева О.А., Заболотных Н.В., Догондзе М.З., Витовская М.Л., Гуляев А.С., Журавлев В.Ю., Шитиков Е.А., Ильина Е.Н. Вирулентность Mycobacterium tuberculosis генотипа Beijing в условиях in vivo // Инфекция и иммунитет. 2019. № 1. С. 173–182. [Bespjatykh Yu.A., Vinogradova T.I., Manicheva O.A., Zabolotnykh N.V., Dogonadze M.Z., Vitovskaya M.L., Gulyaev A.S., Zhuravlev V.Yu., Shitikov E.A., Ilyina E.N. Virulence of Mycobacterium tuberculosis genotype. Virulence of Mycobacterium tuberculosis of the Beijing genotype in vivo. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, no. 1, pp. 173–182. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-173-182
2. Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Маничева О.А., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов Mycobacterium tuberculosis, выделенных на Северо-Западе России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. № 1. С. 30–33. [Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Zhuravlev V.Yu., Solovyova N.S., Otten T.F., Manicheva O.A., Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V. Molecular characterization of multidrug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis isolated in the North-West of Russia. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016, no. 1, pp. 30–33. (In Russ.)] doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-1-30-33
3. Вязовая А.А., Пасечник О.А., Герасимова А.А., Мокроусов И.В. Структура популяции генетического семейства Beijing Mycobacterium tuberculosis на территории Западной Сибири // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 5. С. 32–36. [Vyazovaya A.A., Pasechnik O.A., Gerasimova A.A., Mokrousov I.V. The population structure of Beijing family of Mycobacterium tuberculosis in Western Siberia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 32–36. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-32-36
4. Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Колпакова Т.А., Меньшикова Е.Б. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца // Успехи современной биологии. 2015. Т. 135, № 6. С. 554–574. [Zenkov N.K., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kolpakova T.A., Menshchikova E.B. Macrophage and mycobacteria: war without beginning or end. *Uspeski sovremennoi biologii = Successes of Modern Biology*, 2015, vol. 135, no. 6, pp. 554–574. (In Russ.)]
5. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Туберкулез и обмен липидов // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, № 6. С. 53–63. [Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Tuberculosis and lipid metabolism. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases*, 2016, vol. 94, no. 6, pp. 53–63. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-6-53-63
6. Alimirah F., Peng X., Yuan L., Mehta R.R., von Knethen A., Choubey D., Mehta R.G. Crosstalk between the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and the vitamin D receptor (VDR) in human breast cancer cells: PPAR γ binds to VDR and inhibits $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 mediated transactivation. *Exp Cell Res.*, 2012, vol. 318, no. 19, pp. 2490–2497. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.07.020
7. Anand P.K., Kaul D. Vitamin D3-dependent pathway regulates TACO gene transcription. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, vol. 310, no. 3, pp. 876–877. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.09.087
8. Bishop L.E., Ismailova A., Dimeloe S., Hewison M., White J.H. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBM R Plus.*, 2020, vol. 5, no. 1. doi: 10.1002/jbm4.10405
9. Brudey K., Driscoll J.R., Rigouts L., Prodinger W.M., Gori A., Al-Hajj S.A., Allix C., Aristimuño L., Arora J., Baumanis V., Binder L., Cafrune P., Cataldi A., Cheong S., Diel R., Ellermeier C., Evans J.T., Fauville-Dufaux M., Ferdinand S., Garcia de Viedma D., Garzelli C., Gazzola L., Gomes H.M., Gutierrez M.C., Hawkey P.M., van Helden P.D., Kadival G.V., Kreiswirth B.N., Kremer K., Kubin M., Kulkarni S.P., Liens B., Lillebaek T., Ho M.L., Martin C., Martin C., Mokrousov I., Narvskaya O., Ngeow Y.F., Naumann L., Niemann S., Parwati I., Rahim Z., Rasolofo-Razanamparany V., Rasolonavalona T., Rossetti M.L., Rüsche-Gerdes S., Sajduda A., Samper S., Shemyakin I.G., Singh U.B., Somoskovi A., Skuce R.A., van Soolingen D., Streicher E.M., Suffys P.N., Tortoli E., Tracevska T., Vincent V., Victor T.C., Warren R.M., Yap S.F., Zaman K., Portaels F., Rastogi N., Sola C. Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. *BMC Microbiol.*, 2006, vol. 6: 23. doi: 10.1186/1471-2180-6-23
10. Chen Y.C., Hsiao C.C., Chen T.W., Wu C.C., Chao T.Y., Leung S.Y., Eng H.L., Lee C.P., Wang T.Y., Lin M.C. Whole genome DNA methylation analysis of active pulmonary tuberculosis disease identifies novel epigenotypes: PARP9/miR-505/RASGRP4/GNG12 gene methylation and clinical phenotypes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 9. doi: 10.3390/ijms21093180
11. Christakos S. Vitamin D gene regulation. In: Principles of bone biology. Eds: Bilezikian J., Raisz L.G., Martin T.J. New York: Elsevier-Academic, 2008, pp. 779–794. doi: 10.1016/B978-012098652-1.50134-7
12. Chun R.F., Liu P.T., Modlin R.L., Adams J.S., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front. Physiol.*, 2014, vol. 5: 151. doi: 10.3389/fphys.2014.00151
13. Clark-Curtiss J.E., Haydel S.E. Molecular genetics of Mycobacterium tuberculosis pathogenesis. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2003, vol. 57, pp. 517–49. doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.090903
14. Coussens A. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology*, 2009, vol. 127, no. 4, pp. 539–48. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03024.x
15. Daniel T.M., Iversen P.A. Hippocrates and tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 373–374. doi: 10.5588/ijtld.14.0736
16. DiNardo A.R., Rajapakshe K., Nishiguchi T., Grimm S.L., Mtetwa G., Dlamini Q., Kahari J., Mahapatra S., Kay A., Maphalala G., Mace E.M., Makedonas G., Cirillo J.D., Netea M.G., van Crevel R., Coarfa C., Mandalakas A.M. DNA hypermethylation during tuberculosis dampens host immune responsiveness. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 6, pp. 3113–3123. doi: 10.1172/JCI134622
17. Donoghue H.D. Paleomicrobiology of human tuberculosis. *Microbiol. Spectr.*, 2016, vol. 4, no. 4. doi: 10.1128/microbiolspec.PoH-0003-2014
18. Du Y., Gao X., Yan J., Zhang H., Cao X., Feng B., He Y., He Y., Guo T., Xin H., Gao L. Relationship between DNA methylation profiles and active tuberculosis development from latent infection: a pilot study in nested case-control design. *Microbiol. Spectr.*, 2022, vol. 10, no. 3. doi: 10.1128/spectrum.00586-22
19. Dymova M.A., Kinsht V.N., Cherednichenko A.G., Khrapov E.A., Svistelnik A.V., Filipenko M.L. Highest prevalence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype isolates in patients newly diagnosed with tuberculosis in the Novosibirsk oblast, Russian Federation. *J. Med. Microbiol.*, 2011, vol. 60, no. 7, pp. 1003–1009. doi: 10.1099/jmm.0.027995-0

20. Fadel L., Reho B., Volko J., Bojcsuk D., Kolostyak Z., Nagy G., Müller G., Simandi Z., Hegedüs E., Szabo G., Toth K., Nagy L., Vamosi G. Agonist binding directs dynamic competition among nuclear receptors for heterodimerization with retinoid X receptor. *J. Biol. Chem.*, 2020, vol. 295, no. 29, pp. 10045–10061. doi:10.1074/jbc.RA119.011614
21. Glass C.K., Olefsky J.M. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab.*, 2012, vol. 15, no. 5, pp. 635–645. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.001
22. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., Haussler C.A., Hsieh D., Hsieh J.C., Jurutka P.W. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue Int.*, 2013, vol. 92, no. 2, pp. 77–98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0
23. Hii C.S., Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*, 2016, vol. 8, no. 3: 135. doi: 10.3390/nu8030135
24. Hmama Z., Peña-Diaz S., Joseph S., Av-Gay Y. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by Mycobacterium tuberculosis. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 261, no. 1, pp. 220–232. doi: 10.1111/immr.12268
25. Hwang D.H., Kim J.A., Lee J.Y. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, vol. 785, pp. 24–35. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.024
26. Jiang C., Zhu J., Liu Y., Luan X., Jiang Y., Jiang G., Fan J. The methylation state of VDR gene in pulmonary tuberculosis patients. *J. Thorac. Dis.*, 2017, vol. 9, no. 11, pp. 4353–4357. doi: 10.21037/jtd.2017.09.107
27. Jo E.K., Yang C.S., Choi C.H., Harding C.V. Intracellular signalling cascades regulating innate immune responses to Mycobacteria: branching out from Toll-like receptors. *Cell Microbiol.*, 2007, vol. 9, no. 5, pp. 1087–1098. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.00914.x
28. Johnston J.B., Kells P.M., Podust L.M., Ortiz de Montellano P.R. Biochemical and structural characterization of CYP124: a methyl-branched lipid omega-hydroxylase from Mycobacterium tuberculosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 49, pp. 20687–20692. doi: 10.1073/pnas.0907398106
29. Kaul D., Anand P.K., Verma I. Cholesterol-sensor initiates M. tuberculosis entry into human macrophages. *Mol. Cell. Biochem.*, 2004, vol. 258, pp. 219–222. doi: 10.1023/b:mcbi.0000012851.42642.be
30. Khoo A.L., Chai L.Y., Koenen H.J., Oosting M., Steinmeyer A., Zuegel U., Joosten I., Netea M.G., van der Ven A.J. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to Mycobacterium tuberculosis through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*, 2011, vol. 55, no. 2, pp. 294–300. doi: 10.1016/j.cyto.2011.04.016
31. Kleinnijenhuis J., Oosting M., Joosten L.A., Netea M.G., Van Crevel R. Innate immune recognition of Mycobacterium tuberculosis. *Clin. Dev. Immunol.*, 2011, vol. 2011. doi: 10.1155/2011/405310
32. Lipin M.Y., Stepanshina V.N., Shemyakin I.G., Shinnick T.M. Association of specific mutations in katG, rpoB, rpsL and rrs genes with spoligotypes of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Russia. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2007, vol. 13, no. 6, pp. 620–626. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01711.x
33. Mahajan S., Dkhar H.K., Chandra V., Dave S., Nanduri R., Janmeja A.K., Agrewala J.N., Gupta P. Mycobacterium tuberculosis modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptors PPAR γ and TR4 for survival. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, no. 11, pp. 5593–603. doi: 10.4049/jimmunol.1103038
34. Masood K.I., Rottenberg M.E., Salahuddin N., Irfan M., Rao N., Carow B., Islam M., Hussain R., Hasan Z. Expression of M. tuberculosis-induced suppressor of cytokine signaling (SOCS) 1, SOCS3, FoxP3 and secretion of IL-6 associates with differing clinical severity of tuberculosis. *BMC Infect. Dis.*, 2013, vol. 13. doi: 10.1186/1471-2334-13-13
35. Meyer V., Saccone D.S., Tugizimana F., Asani F.F., Jeffery T.J., Bornman L. Methylation of the vitamin D receptor (VDR) gene, together with genetic variation, race, and environment influence the signaling efficacy of the Toll-like receptor 2/1-VDR pathway. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8, no. 1048. doi: 10.3389/fimmu.2017.01048
36. Mihaylova M.M., Shaw R.J. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat. Cell. Biol.*, 2011, vol. 13, no. 9, pp. 1016–1023. doi: 10.1038/ncb2329
37. Mo S.W., Zhu C.Z., Liu X.Q., Wan H.Q., Li F.X., Deng G.F., Zhang Z.D., Chen X.C. Mechanism of Mycobacterium tuberculosis on interleukin-6 receptor 3'-untranslated region methylation in CD4+T cells. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2022, vol. 45, no. 4, pp. 379–386. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20211206-00859
38. Naeem M.A., Ahmad W., Tyagi R., Akram Q., Younus M., Liu X. Stealth strategies of Mycobacterium tuberculosis for immune evasion. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2021, vol. 41, pp. 597–616. doi: 10.21775/cimb.041.597
39. Norman A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*, 2006, vol. 147, no. 12, pp. 5542–5548. doi: 10.1210/en.2006-0946
40. Nowag A., Hartmann P. Immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Internist (Berl.)*, 2016, vol. 52, no. 2, pp. 107–116. doi: 10.1007/s00108-015-0016-4
41. Ogarkov O., Mokrousov I., Sinkov V., Zhdanova S., Antipina S., Savilov E. 'Lethal' combination of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and human CD209 –336G allele in Russian male population. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, no. 4, pp. 732–736. doi: 10.1016/j.meegid.2011.10.005
42. Park Y.K., Shin S., Ryu S., Cho S.N., Koh W.J., Kwon O.J., Shim Y.S., Lew W.J., Bai G.H. Comparison of drug resistance genotypes between Beijing and non-Beijing family strains of Mycobacterium tuberculosis in Korea. *J. Microbiol. Methods*, 2005, vol. 63, no. 2, pp. 165–172. doi: 10.1016/j.mimet.2005.03.002
43. Parks W.C., Wilson C.L., López-Boado Y.S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, vol. 4, no. 8, pp. 617–629. doi: 10.1038/nri1418
44. Ryan J.W., Anderson P.H., Morris H.A. Pleiotropic activities of vitamin D receptors — adequate activation for multiple health outcomes. *Clin. Biochem. Rev.*, 2015, vol. 36, no. 2, pp. 53–61.
45. Saini N.K., Baena A., Ng T.W., Venkataswamy M.M., Kennedy S.C., Kunnath-Velayudhan S., Carreño L.J., Xu J., Chan J., Larsen M.H., Jacobs W.R. Jr., Porcelli S.A. Suppression of autophagy and antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis PE_PGRS47. *Nat. Microbiol.*, 2016, vol. 1, no. 9. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.133
46. Sampson S.L. Mycobacterial PE/PPE proteins at the host-pathogen interface. *Clin. Dev. Immunol.*, 2011, vol. 2011. doi: 10.1155/2011/497203
47. Sasindran S.J., Torrelles J.B. Mycobacterium Tuberculosis Infection and Inflammation: what is Beneficial for the Host and for the Bacterium? *Front. Microbiol.*, 2011, vol. 2. doi: 10.3389/fmicb.2011.00002
48. Seth-Vollenweider T., Joshi S., Dhawan P., Sif S., Christakos S. Novel mechanism of negative regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (Cyp24a1) transcription: epigenetic modification involving cross-talk

- between protein-arginine methyltransferase 5 and the SWI/SNF complex. *J. Biol. Chem.*, 2014, vol. 289, no. 49, pp. 33958–33970. doi: 10.1074/jbc.M114.583302
49. Sharma G., Upadhyay S., Srilalitha M., Nandicoori V.K., Khosla S. The interaction of mycobacterial protein Rv2966c with host chromatin is mediated through non-CpG methylation and histone H3/H4 binding. *Nucleic Acids Res.*, 2015, vol. 43, no. 8, pp. 3922–3937. doi: 10.1093/nar/gkv261
 50. Slominski A.T., Kim T.K., Li W., Yi A.K., Postlethwaite A., Tuckey R.C. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2014, vol. 144, pp. 28–39. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.012
 51. Slominski A.T., Kim T.K., Qayyum S., Song Y., Janjetovic Z., Oak A., Slominski R.M., Raman C., Stefan J., Mier-Aguilar C.A., Atigadda V., Crossman D.K., Golub A., Bilokin Y., Tang E., Chen J.Y., Tuckey R.C., Jetten A.M., Song Y. Vitamin D and lumisterol derivatives can act on liver X receptors (LXRs). *Sci. Rep.*, 2021, vol. 1, no. 1. doi: 10.1038/s41598-021-87061-w
 52. Strong E.J., Ng T.W., Porcelli S.A., Lee S. Mycobacterium tuberculosis PE_PGRS20 and PE_PGRS47 Proteins Inhibit Autophagy by Interaction with Rab1A. *mSphere*, 2021, vol. 6, no. 4. doi: 10.1128/mSphere.00549-21
 53. Thomas S.T., VanderVen B.C., Sherman D.R., Russell D.G., Sampson N.S. Pathway profiling in Mycobacterium tuberculosis: elucidation of cholesterol-derived catabolite and enzymes that catalyze its metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 51, pp. 43668–43678. doi: 10.1074/jbc.M111.313643
 54. Thurston T.L., Ryzhakov G., Bloor S., von Muhlinen N., Randow F. The TBK1 adaptor and autophagy receptor NDP52 restricts the proliferation of ubiquitin-coated bacteria. *Nat. Immunol.*, 2009, vol. 11, no. 10, pp. 1215–1221. doi: 10.1038/ni.1800
 55. Vasilevskaya A.V., Yantsevich A.V., Sergeev G.V., Lemish A.P., Usanov S.A., Gilep A.A. Identification of Mycobacterium tuberculosis enzyme involved in vitamin D and 7-dehydrocholesterol metabolism. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2017, vol. 169, pp. 202–209. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.05.021
 56. Watson R.O., Bell S.L., MacDuff D.A., Kimmey J.M., Diner E.J., Olivas J., Vance R.E., Stallings C.L., Virgin H.W., Cox J.S. The cytosolic sensor cGAS detects Mycobacterium tuberculosis DNA to induce type I interferons and activate autophagy. *Cell Host Microbe*, 2015, vol. 17, no. 6, pp. 811–819. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.004
 57. Wilson A.S., Power B.E., Molloy P.L. DNA hypomethylation and human diseases. *Biochim. Biophys. Acta*, 2007, vol. 1775, no. 1, pp. 138–62. doi: 10.1016/j.bbcan.2006.08.007
 58. Wöbke T.K., Sorg B.L., Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front. Physiol.*, 2014, vol. 5: 244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244
 59. Wu Y., Lin X., Song F., Xue D., Wang Y. Vitamin D3 promotes autophagy in THP-1 cells infected with Mycobacterium tuberculosis. *Exp. Ther. Med.*, 2022, vol. 23, no. 3: 240. doi:10.3892/etm.2022.11165
 60. Yuk J.M., Shin D.M., Lee H.M., Yang C.S., Jin H.S., Kim K.K., Lee Z.W., Lee S.H., Kim J.M., Jo E.K. Vitamin D induces autophagy in human monocytes/macrophage via cathelicidin. *Cell Host Microbe*, 2009, vol. 6, no. 3, pp. 231–243. doi: 10.1016/j.chom.2009.08.004
 61. Zink A.R., Sola C., Reischl U., Grabner W., Rastogi N., Wolf H., Nerlich A.G. Characterization of Mycobacterium tuberculosis complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, no. 1, pp. 359–367. doi: 10.1128/JCM.41.1.359-367.2003

Авторы:

Лавряшина М.Б., д.б.н., доцент, зав. кафедрой молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;
Имекина Д.О., ассистент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;
Тхоренко Б.А., аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Россия;
Ульянова М.В., к.б.н., доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;
Мейер А.В., к.б.н., доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;
Тарасова О.Л., к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;
Сизова А.С., студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;
Брюхачева Е.О., аспирант кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;
Пьянзова Т.В., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Authors:

Lavriashina M.B., DSc (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;
Imekina D.O., Assistant of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;
Tkhorenko B.A., Postgraduate Student, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;
Ulyanova M.V., PhD (Biology), Associate Professor Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;
Meyer A.V., PhD (Biology), Associate Professor Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;
Tarasova O.L., PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;
Sizova A.S., Student of the Dental Faculty, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;
Bryukhacheva E.O., Postgraduate Student, Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;
Pyanzova T.V., DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.09.2022
 Отправлена на доработку 11.02.2023
 Принята к печати 04.03.2023

Received 17.09.2022
 Revision received 11.02.2023
 Accepted 04.03.2023