

МикроРНК И ТУБЕРКУЛЕЗ

В.В. Еремеев, В.В. Евстифеев, Г.С. Шепелькова, А.Э. Эргешова, М.А. Багиров

ФГБНУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

Резюме. В 2015 г. более десятой части связанных с туберкулезом (ТБ) смертей были обусловлены *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) (WHO, 2016). В сочетании с недостаточной приверженностью к режиму лечения, генетическая гетерогенность и клональность штаммов *M. tuberculosis* больного, а также слабая проницаемость туберкулезной гранулемы для противотуберкулезных препаратов (ПТП) способны приводить к снижению эффективности применяемой терапии, что в еще большей степени способствует распространению МЛУ и ШЛУ ТБ. Особое беспокойство вызывает факт быстрого распространения устойчивости к недавно введенным в клиническую практику ПТП второго ряда, предназначенным для лечения МЛУ ТБ — деламаниду и бедаквилину. Таким образом, распространение лекарственной устойчивости к ПТП наряду с ограниченными возможностями химиотерапии у больных МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ настоятельно диктуют необходимость дополнения канонической химиотерапии ТБ методами лечения, направленными на хозяина. МикроРНК (miRs) представляют собой короткие последовательности одноцепочечной РНК, которые на посттранскрипционном уровне контролируют до 60% генов, кодирующих синтез белков. Накапливаются данные, указывающие на существенную роль miRs в тонкой настройке реакции организма на инфекцию, в первую очередь за счет модуляции экспрессии белков, вовлеченных в реакции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Несмотря на то, что установленные на текущий момент проявления активности miRs локализованы внутри клеток, в ряде исследований обнаружены очень стабильные циркулирующие в крови внеклеточные miRs. В настоящее время активно изучается возможность использования этих молекул в качестве биологических маркеров. Течение ТБ характеризуется состоянием длительного хронического воспаления, в ходе которого развивающиеся параллельно или поэтапно регуляторные и провоспалительные процессы влияют на тяжесть и исход заболевания. Как про-, так и противовоспалительные воздействия служат элементами стратегии бактерий в борьбе за выживание в организме хозяина. В нашем обзоре рассматривается роль miRs в качестве маркеров туберкулезной инфекции, характера и прогноза течения заболевания, участие miRs в регуляции врожденного и адаптивного звеньев иммунного ответа на туберкулезную инфекцию, а также дана оценка перспектив клинического применения miRs для диагностики и лечения туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, микроРНК, врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ, биомаркеры.

MICRORNA AND TUBERCULOSIS

Eremeev V.V., Evstifeev V.V., Shepelkova G.S., Ergeshova A.E., Bagirov M.A.

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Abstract. In 2015, more than 10% of tuberculosis (TB)-related deaths were attributable to *M. tuberculosis* with multiple drug-resistance (MDR-TB) and extensively drug-resistance (XDR-TB) (WHO 2016). In combination with insufficient commitment to the treatment regimen, the genetic heterogeneity and clonality of the patient's *M. tuberculosis*, as well as

Адрес для переписки:

Еремеев Владимир Витальевич
107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2,
ФГБНУ «ЦНИИТ».
Тел.: 8 (499) 785-91-59 (служебн.).
E-mail: yermeev56@mail.ru

Contacts:

Vladimir V. Yermeev
107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaya alley, 2,
Central Tuberculosis Research Institute.
Phone: +7 (499) 785-91-59 (office).
E-mail: yermeev56@mail.ru

Библиографическое описание:

Еремеев В.В., Евстифеев В.В., Шепелькова Г.С., Эргешова А.Э., Багиров М.А. МикроРНК и туберкулез // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 309–315. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-309-315

Citation:

Yermeev V.V., Evstifeev V.V., Shepelkova G.S., Ergeshova A.E., Bagirov M.A. MicroRNA and tuberculosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 309–315. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-309-315

Работа поддержана грантом РФФ № 16-15-10242

the poor permeability of the tuberculosis granuloma for the drug, can lead to monotherapy, despite the use of several drugs, which further promotes the spread of MDR and XDR-TB. Of particular concern is the rapid spread of resistance to newly introduced into clinical practice second-line drugs, intended for the treatment of MDR-TB — delamanid and bedaquiline. Thus, the spread of drug resistance to chemotherapy, along with the limited possibilities of chemotherapy in patients with MDR-TB and XDR-TB, dictate the need to supplement canonical chemotherapy with TB treatment methods directed at the host. MicroRNAs (miRs) are short sequences of single-stranded RNA that control up to 60% of genes encoding protein synthesis at a post-transcriptional level. Accumulating data points to the essential role of miRs in fine tuning the host response to infection, primarily by modulating the expression of proteins involved in the reactions of innate and adaptive immune responses. Despite the fact that the established functions of miRs activity are intracellular, a number of studies have discovered highly stable extracellular miRs circulating in blood. Currently, the possibility of using these molecules as biomarkers is being actively investigated. Chronic TB inflammation is characterized by parallel or step-by-step development of regulatory and pro-inflammatory processes that affect the severity and outcome of the disease. Both pro- and anti-inflammatory effects are elements of the bacterial strategy in the struggle for survival in the host organism. In this review we discuss the role of miRs as markers of tuberculosis infection, the nature and prognosis of the course of the disease, the involvement of miRs in the regulation of the innate and adaptive immunity in tuberculosis infection, and the perspectives for clinical usage of miRs as means for diagnosis and treatment of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, microRNA, innate and adaptive immune response, biomarkers.

Введение

По данным ВОЗ, туберкулез (ТБ), развивающийся в результате инфицирования *Mycobacterium tuberculosis*, остается наиболее летальным (1,8 млн смертей в 2015 г.) из инфекционных заболеваний, вызванных единичным патогеном. Модифицируя защитные механизмы хозяина *M. tuberculosis* способна выживать и персистировать в резидентных макрофагах. Т-клетки и продуцируемые ими цитокины активируют антибактериальную активность макрофагов, но этой активации недостаточно для полного контроля инфекции. Активный ТБ проявляется либо в виде прогрессирующего первичного заболевания, либо как результат иммуносупрессии после длительного периода персистирования патогена вследствие нарушения баланса между бактериальной персистенцией и защитными механизмами хозяина в пользу патогена.

M. tuberculosis стимулирует секрецию хемокинов и цитокинов, способствующих мобилизации в участок инфекции дополнительных клеток-резервуаров для *M. tuberculosis*. Выброс аларминов, таких как белки S100, в результате лизиса инфицированных макрофагов способствует дальнейшему поступлению иммунных клеток в легкие. Резидентные и рекрутированные макрофаги собираются в кластеры, давая начало гранулемам — морфологическому признаку ТБ. Гранулемы представляют собой сложные и высокодинамичные клеточные структуры, состоящие из макрофагов на разных стадиях активации, дендритных клеток, нейтрофилов, естественных клеток-киллеров, Т- и В-лимфоцитов. Разнообразие клеточного состава и процессы локальной перестройки (такие как некроз, фиброз, минерализация и казеоз) определяют гетерогенность гранулем и отвечают за наличие

различных вариантов микроокружения в едином фокусе инфекции [10, 14]. Каждая гранулема ведет себя как независимое формирование. То есть у одного больного могут наблюдаться как плотные гранулемы, способные контролировать распространение *M. tuberculosis* и практически безвредные для хозяина, так и казеозные гранулемы — очаги распада функциональных тканей и место размножения *M. tuberculosis* [7, 15, 17]. *M. tuberculosis* в гранулемах могут находиться либо внутри макрофагов, либо в бесклеточных зонах некроза. Разнообразные метаболические (варианты липидов) и анатомические (анормальные кровеносные сосуды) ограничивают поступление антибиотиков в гранулемы [15]. В стенках каверн, сформировавшихся на месте казеозных гранулем, происходит неконтролируемое размножение *M. tuberculosis*, что делает каверны источником мокроты и распространения инфекции [11].

В 2015 г. более 10% связанных с ТБ смертей были обусловлены *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) [34]. Развитие лекарственной устойчивости традиционно связывают с несоблюдением больными режима химиотерапии, который обычно состоит из 4 антибиотиков (изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид) и продолжается 6 месяцев. В сочетании с недостаточной приверженностью к режиму лечения, генетическая гетерогенность и клональность *M. tuberculosis* больного [5], а также слабая проницаемость туберкулезной гранулемы для лекарства, способны приводить к монотерапии заболевания, несмотря на применение нескольких антибиотиков [15, 22], что в еще большей степени способствует распространению МЛУ и ШЛУ ТБ. Особое беспокойство вызывает факт быстрого распространения устойчивости

к недавно введенным в клиническую практику противотуберкулезным препаратам второго ряда, предназначенным для лечения МЛУ ТБ — даламаниду и бедаквилину [3]. Таким образом, распространение лекарственной устойчивости к химиопрепаратам наряду с ограниченными возможностями химиотерапии у больных МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ настоятельно диктуют необходимость дополнения канонической химиотерапии ТБ методами лечения, направленными на хозяина.

МикроРНК (miRs) представляют собой небольшие молекулы некодирующей РНК, способные регулировать разнообразные биологические процессы, такие как клеточный рост и дифференцировка, клеточный метаболизм, иммунный ответ и воспаление. Они влияют на экспрессию генов путем взаимодействия с транскриптами мРНК, вызывая их разрушение либо подавление трансляции [12].

Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что miRs способны регулировать клеточные процессы при различных патологиях легких. Так Sato et al. установили, что мишенью miR-146a является простагландин E2 и показали, что содержание miR-146a снижено в фибробластах, выделенных из легких больных хронической обструктивной болезнью легких [28]. Бактериальный ЛПС стимулирует экспрессию ряда miRs в легких экспериментальных мышей, что позволяет сделать предположение об их ключевой роли в регуляции антибактериального ответа хозяина [23]. Продемонстрирована также вовлеченность miRs в процессы неоплазии легких. Так, например, установлена ассоциация ингибиции экспрессии let-7 miRs с прогрессированием рака легких и укорочением постоперационного срока жизни [30]. Все эти данные указывают на ключевую роль miRs в регуляции легочных заболеваний различной этиологии. Биологическое значение модуляций экспрессии miR организма-хозяина при бактериальных инфекциях остается недостаточно понятным.

МикроРНК — маркеры туберкулезной инфекции

Изначально при туберкулезе miRs использовали в качестве потенциальных биомаркеров инфекции [33]. Содержание miRs определяли в различных биологических образцах — периферической крови, сыворотке, плазме [6], слюне [37] и различных типах клеток. Экспрессируемый набор miRs зависит, в том числе, от генетического фона. Учет этого фактора позволил Miotto et al. повысить чувствительность и специфичность диагности-

ки туберкулеза в этнических группах методом анализа экспрессии miRs [21]. В свою очередь, нашей группе удалось определить набор из 10 miRs по-разному экспрессированных в сыворотке больных фиброзно-кавернозным туберкулезом и в группе лиц, контактирующих с инфекцией. Максимальные изменения выявлены для miR-222, ингибирующей апоптоз, miR-193, участвующей в TGF β -зависимой регуляции фиброза и miR-122, играющей важнейшую роль в регуляции функций печени и известной как биомаркер заболеваний печени (неопубликованные данные). Wagh V. et al. продемонстрировали повышение концентрации miR-16 и снижение miR155 в сыворотке больных ТБ по сравнению со здоровым контролем [31]. Maertzdorf et al. в периферической крови обнаружили кластер из четырех miRs, по-разному экспрессируемых у больных активным туберкулезом и саркоидозом [20]. Zhang et al. посредством регистрации 6 miRs в сыворотке удалось диагностировать ТБ со специфичностью 95% и чувствительностью 92% [38]. Среди miRs, нашедших применения в качестве биомаркеров ТБ, следует отметить let-7e, miR-29c, miR-146a, miR-148a, miR-178, miR-192, miR-193a-5p, miR-365, miR-378 и miR-483.

Профилирование miRs в сыворотке больных ТБ детей позволили Zhou et al. определить набор из 14 miRs, включающий miR-150, miR-146a и miR-125b, который позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать ТБ у детей [39]. Fu et al. отмечали повышенную экспрессию 33 (из 92 исследованных) miRs у больных ТБ по сравнению со здоровыми донорами [6]. Среди них наиболее надежным маркером активного ТБ легких проявилась miR-29a [6]. Yi et al. обнаружили 95 miRs по-разному экспрессированных в слюне больных ТБ и здоровых контролей [37]. Эти же авторы определили существенные различия наборов miRs, экспрессированных в слюне и сыворотке крови. Максимальные различия уровней экспрессии в мокроте больных ТБ и здоровых были продемонстрированы для Hsa-miR-3179 и hsa-miR-19b-2* [37].

Несмотря на нарастающее число исследований, направленных на определение дифференцированно экспрессированных паттернов miRs, их значимость для надежной диагностики ТБ в клинике все еще существенно ограничена [36]. Кроме того, существует проблема правильной нормализации уровней miRs в различных группах обследуемых. Сравнительное исследование уровней пригодных для нормализации miRs в популяциях Австралии и Китая установили miR-93 как наиболее надежную в обеих популяциях, в то время как уровни нескольких

miRs существенно различались между этими группами [1]. В настоящее время ряд miRs, таких как miR-223, miR-144* и miR-29, надежно ассоциированы с ответом хозяина на заражение *M. tuberculosis*, однако их значимость для установления диагноза ТБ остается под вопросом.

МикроРНК — регуляторы врожденного иммунного ответа при ТБ

Способность *M. tuberculosis* к эффективному инфицированию в существенной степени зависит от ее способности уклоняться от работающих на ранних стадиях инфицирования защитных механизмов врожденного иммунитета. Для эффективной переработки *M. tuberculosis* макрофаги поляризуются в направлении M1, что связано с активацией транскрипционных факторов, ассоциированных с продукцией антибактериальных эффекторных молекул, таких как оксид азота (NO) и провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF α . В то же время, разрешение воспаления ассоциируется с поляризацией в направлении M2, сопровождаемой увеличением продукции аргиназы и таких цитокинов как IL-10. Sahu et al. удалось показать, что miR-26a взаимодействует с фактором транскрипции KLF4 [27]. Ингибция miR-26a, как в макрофагах *ex vivo*, так и в условиях *in vivo*, ведет к повышению экспрессии KLF4, что, в свою очередь, способствует увеличению активности аргиназы и снижению активности iNOS. При этом KLF4 препятствует попаданию *M. tuberculosis* в лизосомы. Значение данного пути регуляции подтверждается наблюдением об аттенуации выживания *M. tuberculosis* в макрофагах при воздействии мимой miR-26a, а также в дефицитных по KLF4 клетках.

В ряде исследований за последние годы продемонстрирована роль miRNAs в регуляции микобактериальных инфекций [9]. Микобактерии обладают способностью повышать свои шансы на выживании в организме хозяина путем модуляции miRNAs, ассоциированных с сигнальными путями. Продемонстрировано, что при заражении *M. bovis* повышается экспрессия miR-155, что через опосредованные TLR2 и NF- κ B сигнальные пути приводит к активации апоптоза зараженных клеток [8]. Ингибция экспрессии miR-155 макрофагами человека приводит к опосредованному через TLR-МАРК/Akt сигнальные пути снижению ответа на липоарабиноманнан — компонент клеточной стенки микобактерий [25]. Кроме того, miR-155 путем подавления негативного репрессора Rheb участвует в регуляции элиминации микобактерий путем аутофагии [32]. miR-142-3p участвует в контроле раннего этапа биогенеза фаголизосом при микобактериаль-

ной инфекции через взаимодействие с N-Wasp и актин-связывающим белком [2]. На модели заражения микобактериями клеточной линии Raw 264.7 было продемонстрировано, что miR-146a модулирует воспаление через взаимодействие с IRAK1 и TRAF6, что приводит к резкому снижению трансляции IL-6, IL-1 β и TNF α [16]. Kumar et al. показали, что *M. tuberculosis* способна подавлять экспрессию miRNA let-7f, которая взаимодействует с mRNA A20 — ингибитора NF- κ B. Характерно, что у зараженных *M. tuberculosis* мышей ингибция let-7f сопровождается соответствующим повышением экспрессии A20 [13].

Ma et al. на трансгенных мышях с заблокированной продукцией miR-29 анализировали влияние этой микроРНК на секрецию IFN γ . Увеличение синтеза IFN γ у этих мышей сопровождалось повышенной сопротивляемостью к заражению *M. tuberculosis*, преимущественно в результате снижения воспаления и бактериальной нагрузки [19]. Аналогичным образом, сконструировав дефицитных по гену miR-223 мышей, Dorhoi et al. показали, что в отсутствие miR-223 повышается чувствительность мышей к туберкулезу. Заражение таких мышей *M. tuberculosis* ведет к ускоренной миграции нейтрофилов в легкие и, как следствие, к разрушению тканей легкого и увеличению бактериальной нагрузки [4]. В качестве непосредственных мишеней miR-223 были идентифицированы CXCL2, CCL3 и IL-6. Введение нейтрализующих антител к этим медиаторам приводило к восстановлению резистентного фенотипа [4]. В проведенных на больных туберкулезом исследованиях Zhang C. et al. показали, что содержание miR-155 в сыворотке находится в обратной ассоциации с антитуберкулезной активностью NK клеток, и предположили, что эта miR может служить мишенью противотуберкулезной терапии [38]. Таким образом, отдельные miRs могут рассматриваться в качестве потенциальных мишеней для противотуберкулезной терапии.

МикроРНК — регуляторы адаптивного иммунного ответа при ТБ

Течение ТБ характеризуется состоянием длительного хронического воспаления, в ходе которого развивающиеся параллельно или поэтапно регуляторные и провоспалительные процессы влияют на тяжесть и исход заболевания. Большинство компонентов хозяина, задействованных в регуляции воспаления при ТБ, включая цитокины (интерфероны, IL-1, IL-10, TNF) и клетки (нейтрофилы, макрофаги, регуляторные Т клетки (Tregs), Th1, пневмоциты) способны оказывать один из двух типов воздействия: стимулировать или подавлять локальные

иммунные реакции. Как следствие, отдельные медиаторы воспаления способны ограничивать либо потенцировать распространение ТБ в зависимости от времени и места их действия. Определенные компоненты системы защиты хозяина способны оказывать влияние не только на формирование гранулем, но также на их последующую трансформацию в каверны и, в конечном итоге, на распространение ТБ. В целом эти патогенетические особенности указывают на зависимость эволюционного успеха *M. tuberculosis* от ее способности модулировать воспалительные реакции к собственной выгоде. Как про-, так и противовоспалительные воздействия служат элементами стратегии бактерий в борьбе за выживание в организме хозяина.

По сравнению с врожденным иммунным ответом, роль miRs в регуляции реакций адаптивного иммунитета при ТБ менее исследована. Однако известно, что регуляторные Т-клетки секретируют содержащие miRs эндосомы, способные ингибировать патологические Т-хелперы первого типа (Th1) [24]. Транскрипционный анализ и эксперименты по ингибции miRs позволили авторам показать, что перенос содержащих Let-7d miR эндосом от Treg в Th1 клетки способствует подавлению иммунного ответа и препятствует развитию системных аутоиммунных заболеваний.

Установлено, что miR-21 подавляет иммунный ответ по Th1 типу у зараженного *M. tuberculosis* хозяина путем угнетения NF-κB-зависимого пути продукции IL-12 дендритными клетками (DCs) и Т-клетками [35]. Интересно, что при этом повышенная экспрессия miR-21 через взаимодействие с Bcl-2 стимулирует апоптоз зараженных *M. tuberculosis* DCs [26]. Показано, что усиление экспрессии miR-99b стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-12, IL-1β и TNFα) макрофагами и DCs в ответ на заражение *M. tuberculosis*. Подавление синтеза TNFα — ключевой элемент стратегии роста *M. tuberculosis* в DCs, способствующий уклонению бактерии от адаптивного иммунитета хозяина [29]. Эксперименты с трансфекци-

ей Т-клеток предшественником miR-144 позволили предположить, что miR-144 воздействует на противотуберкулезный иммунный ответ, подавляя пролиферацию Т-клеток и ингибируя продукцию IFNγ и TNFα [18].

Заключение

Значимость miRs для фтизиатрии выходит далеко за рамки их потенциальной роли надежных биомаркеров возникновения и характера течения заболевания. Регуляция с помощью miRs вызывает растущий интерес с фармакологической точки зрения. В то время как те miRs, чья экспрессия индуцируется в процессе заболевания, являются новыми мишенями для специфических ингибиторов, стимуляция экспрессии miRs, чья экспрессия, подавляемая в результате инфекции, может рассматриваться как принципиально новое средство противотуберкулезной терапии. В то же время на пути всех возможных клинических приложений miRs имеются проблемы, требующие решения. Первая заключается в большом количестве мишеней. Каждая miR взаимодействует с десятками регуляторных последовательностей, и, следовательно, использование miR в качестве терапевтического средства способно приводить к значительному количеству нежелательных побочных эффектов. Выше мы уже упоминали о трудностях стандартизации в исследованиях, посвященных изучению miRs в качестве биомаркеров заболевания. Отсутствие хороших стандартов в этой области снижает воспроизводимость и затрудняет прямое сравнение результатов, полученных в ходе разных исследований.

По мере нарастания массива данных о новых потенциальных возможностях применения miRs в качестве терапевтических, а также диагностических и прогностических средств во фтизиатрии, реализация этого потенциала становится все более вероятной. Трансляция знаний о роли miRs в патогенезе ТБ в клинику для улучшения жизни больных является критически важным следующим шагом.

Список литературы/References

1. Barry S.E., Chan B., Ellis M., Yang Y., Plit M.L., Guan G., Wang X., Britton W.J., Saunders B.M. Identification of miR-93 as a suitable miR for normalizing miRNA in plasma of tuberculosis patients. *J. Cell. Mol. Med.*, 2015, vol. 19, no. 7, pp. 1606–1613. doi: 10.1111/jcmm.12535
2. Bettencourt P., Marion S., Pires D., Santos L.F., Lastrucci C., Carmo N., Blake J., Benes V., Griffiths G., Neyrolles O., Lugo-Villarino G., Anes E. Actin-binding protein regulation by microRNAs as a novel microbial strategy to modulate phagocytosis by host cells: the case of N-Wasp and miR-142-3p. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2013, vol. 3, 17 p. doi: 10.3389/fcimb.2013.00019
3. Bloemberg G.V., Keller P.M., Stucki D., Trauner A., Borrell S., Latshang T., Coscolla M., Rothe T., Hömke R., Ritter C., Feldmann J., Schulthess B., Gagneux S., Böttger E.C. Acquired resistance to bedaquiline and delamanid in therapy for tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 373, no. 20, pp. 1986–1988. doi: 10.1056/NEJMc1505196
4. Dorhoi A., Iannaccone M., Farinacci M., Faé K.C., Schreiber J., Moura-Alves P., Nouailles G., Mollenkopf H.J., Oberbeck-Müller D., Jörg S., Heinemann E., Hahnke K., Löwe D., Del Nonno F., Goletti D., Capparelli R., Kaufmann S.H. MicroRNA-223 controls susceptibility to tuberculosis by regulating lung neutrophil recruitment. *J. Clin. Invest.*, 2013, vol. 123, no. 11, pp. 4836–4848. doi: 10.1172/JCI67604

5. Eldholm V., Balloux F. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: the odd one out. *Trends Microbiol.*, 2016, vol. 24, no. 8, pp. 637–648. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.007
6. Fu Y., Yi Z., Wu X., Li J., Hu F. Circulating microRNAs in patients with active pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, no. 12, pp. 4246–4251. doi: 10.1128/JCM.05459-11
7. Gengenbacher M., Kaufmann S.H.E. *Mycobacterium tuberculosis*: success through dormancy. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2012, vol. 36, iss. 3, pp. 514–532. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00331.x
8. Ghorpade D.S., Leyland R., Kurowska-Stolarska M., Patil S.A., Balaji K.N. MicroRNA-155 is required for *Mycobacterium bovis* BCG-mediated apoptosis of macrophages. *Mol. Cell. Biol.*, 2012, vol. 32, no. 12, pp. 2239–2253. doi: 10.1128/MCB.06597-11
9. Harapan H., Fitra F., Ichsan I., Mulyadi M., Miotto P., Hasan N.A., Calado M., Cirillo D.M. The roles of microRNAs on tuberculosis infection: meaning or myth? *Tuberculosis (Edinb.)*, 2013, vol. 93, no. 6, pp. 596–605. doi: 10.1016/j.tube.2013.08.004
10. Irwin S.M., Driver E., Lyon E., Schrupp C., Ryan G., Gonzalez-Juarrero M., Basaraba R.J., Nuermberger E.L., Lenaerts A.J. Presence of multiple lesion types with vastly different microenvironments in C3HeB/FeJ mice following aerosol infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Dis. Model. Mech.*, 2015, vol. 8, no. 6, pp. 591–602. doi: 10.1242/dmm.019570
11. Kaplan G., Post F.A., Moreira A.L., Wainwright H., Kreiswirth B.N., Tanverdi M., Mathema B., Ramaswamy S.V., Walther G., Steyn L.M., Barry C.E.III, Bekker L.G. *Mycobacterium tuberculosis* growth at the cavity surface: a microenvironment with failed immunity. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, no. 12, pp. 7099–7108. doi: 10.1128/IAI.71.12.7099-7108.2003
12. Krol J., Loedige I., Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat. Rev. Genet.*, 2010, vol. 11, no. 9, pp. 597–610. doi: 10.1038/nrg2843
13. Kumar M., Sahu S.K., Kumar R., Subuddhi A., Maji R.K., Jana K., Gupta P., Raffetseder J., Lerm M., Ghosh Z., Van Loo G., Beyaert R., Gupta U.D., Kundu M., Basu J. MicroRNA let-7 modulates the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection via control of A20, an inhibitor of the NF-kappa B pathway. *Cell Host Microbe*, 2015, vol. 17, iss. 3, pp. 345–356. doi: 10.1016/j.chom.2015.01.007
14. Lanoix J.P., Lenaerts A.J., Nuermberger E.L. Heterogeneous disease progression and treatment response in a C3HeB/FeJ mouse model of tuberculosis. *Dis. Model. Mech.*, 2015, vol. 8, iss. 6, pp. 603–610. doi: 10.1242/dmm.019513
15. Lenaerts A., Barry C.E.III, Dartois V. Heterogeneity in tuberculosis pathology, microenvironments and therapeutic responses. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, iss. 1, pp. 288–307. doi: 10.1111/imr.12252
16. Li S., Yue Y., Xu W., Xiong S.D. MicroRNA-146a represses mycobacteria-induced inflammatory response and facilitates bacterial replication via targeting IRAK-1 and TRAF-6. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12: e81438. doi: 10.1371/journal.pone.0081438
17. Lin P.L., Ford C.B., Coleman M.T., Myers A.J., Gawande R., Ioerger T., Sacchetti J., Fortune S.M., Flynn J.L. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nat. Med.*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 75–79. doi: 10.1038/nm.3412
18. Liu Y.H., Wang X.J., Jiang J., Cao Z.H., Yang B.F., Cheng X.X. Modulation of T cell cytokine production by miR-144* with elevated expression in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol. Immunol.*, 2011, vol. 48, iss. 9–10, pp. 1084–1090. doi: 10.1016/j.molimm.2011.02.001
19. Ma F., Xu S., Liu X., Zhang Q., Xu X., Liu M., Hua M., Li N., Yao H., Cao X. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon-gamma. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, no. 9, pp. 861–869. doi: 10.1038/ni.2073
20. Maertzdorf J., Weiner J.III, Mollenkopf H.-J., TBornotTB Network, Bauer T., Prasse A., Müller-Quernheim J., Kaufmann S.H.E. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 20, pp. 7853–7858. doi: 10.1073/pnas.1121072109
21. Miotto P., Mwangoka G., Valente I.C., Norbis L., Sotgiu G., Bosu R., Ambrosi A., Codecasa L.R., Goletti D., Matteelli A., Ntinginya E.N., Aloï F., Heinrich N., Reither K., Cirillo D.M. MiRNA signatures in sera of patients with active pulmonary tuberculosis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 11: e80149. doi: 10.1371/journal.pone.0080149
22. Moreno-Gamez S., Hill A.L., Rosenbloom D.I., Petrov D.A., Nowak M.A., Pennings P.S. Imperfect drug penetration leads to spatial monootherapy and rapid evolution of multidrug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, vol. 112, no. 22, pp. E2874–E2883. doi: 10.1073/pnas.1424184112
23. Moschos S.A., Williams A.E., Perry M.M., Birrell M.A., Belvisi M.G., Lindsay M.A. Expression profiling in vivo demonstrates rapid changes in lung microRNA levels following lipopolysaccharide-induced inflammation but not in the anti-inflammatory action of glucocorticoids. *BMC Genomics*, 2007, vol. 8 (240), 12 p. doi: 10.1186/1471-2164-8-240
24. Okoye I.S., Coomes S.M., Pelly V.S., Czieso S., Papayannopoulos V., Tolmachova T., Seabra M.C., Wilson M.S. MicroRNA-containing T-regulatory-cell-derived exosomes suppress pathogenic T helper 1 cells. *Immunity*, 2014, vol. 41, iss. 1, pp. 89–103. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.019
25. Rajaram M.V.S., Ni B., Morris J.D., Brooks M.N., Carlson T.K., Bakthavachalu B., Schoenberg D.R., Torrelles J.B., Schlesinger L.S. *Mycobacterium tuberculosis* lipomannan blocks TNF biosynthesis by regulating macrophage MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) and microRNA miR-125b. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 42, pp. 17408–17413. doi: 10.1073/pnas.1112660108
26. Riendeau C.J., Kornfeld H. THP-1 cell apoptosis in response to mycobacterial infection. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, no. 1, pp. 254–259. doi: 10.1128/IAI.71.1.254-259.2003
27. Sahu S.K., Kumar M., Chakraborty S., Banerjee S.K., Kumar R., Gupta P., Jana K., Gupta U.D., Ghosh Z., Kundu M., Basu J. MicroRNA 26a (miR-26a)/KLF4 and CREB-C/EBP β regulate innate immune signaling, the polarization of macrophages and the trafficking of *Mycobacterium tuberculosis* to lysosomes during infection. *PLoS Pathog.*, 2017, vol. 13, no. 5: e1006410. doi: 10.1371/journal.ppat.1006410
28. Sato T., Liu X., Nelson A., Nakanishi M., Kanaji N., Wang X., Kim M., Li Y., Sun J., Michalski J., Patil A., Basma H., Holz O., Magnussen H., Rennard S.I. Reduced miR-146a increases prostaglandin E₂ in chronic obstructive pulmonary disease fibroblasts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 8, pp. 1020–1029. doi: 10.1164/rccm.201001-0055OC

29. Singh Y., Kaul V., Mehra A., Chatterjee S., Tousif S., Dwivedi V.P., Suar M., Van Kaer L., Bishai W.R., Das G. Mycobacterium tuberculosis controls microRNA-99b (miR-99b) expression in infected murine dendritic cells to modulate host immunity. *J. Biol. Chem.*, 2013, vol. 288, no. 7, pp. 5056–5061. doi: 10.1074/jbc.C112.439778
30. Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K., Tomida S., Osada H., Endoh H., Harano T., Yatabe Y., Nagino M., Nimura Y., Mitsudomi T., Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res.*, 2004, vol. 64, iss. 11, pp. 3753–3756. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0637
31. Wagh V., Urhekar A., Modi D. Levels of microRNA miR-16 and miR-155 are altered in serum of patients with tuberculosis and associate with responses to therapy. *Tuberculosis*, 2017, vol. 102, no. 1, pp. 24–30. doi: 10.1016/j.tube.2016.10.007
32. Wang J., Yang K., Zhou L., MinhaoWu, Wu.Y., Zhu M., Lai X., Chen T., Feng L., Li M., Huang C., Zhong Q., Huang X. MicroRNA-155 promotes autophagy to eliminate intracellular mycobacteria by targeting Rheb. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, iss. 10:e1003697. doi: 10.1371/journal.ppat.1003697
33. Weiner J., Maertzdorf J., Kaufmann S.H. The dual role of biomarkers for understanding basic principles and devising novel intervention strategies in tuberculosis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2013, vol. 1283, iss. 1, pp. 22–29. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06802.x
34. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. URL: <http://www.searo.who.int/tb/documents/global-tuberculosis-report-2016/en> (21.05.2018)
35. Wu Z., Lu H., Sheng J., Li L. Inductive microRNA-21 impairs anti-mycobacterial responses by targeting IL-12 and Bcl-2. *FEBS Lett.*, 2012, vol. 586, iss. 16, pp. 2459–2467. doi: 10.1016/j.febslet.2012.06.004
36. Xu Z., Zhou A., Ni J., Zhang Q., Wang Y., Lu J., Wu W., Karakousis P.C., Lu S., Yao Y. Differential expression of miRNAs and their relation to active tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, no. 5, pp. 395–403. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.043
37. Yi Z., Fu Y., Ji R., Li R., Guan Z. Altered microRNA signatures in sputum of patients with active pulmonary tuberculosis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 8: e43184. doi: 10.1371/journal.pone.0043184
38. Zhang X., Guo J., Fan S., Li Y., Wei L., Yang X., Jiang T., Chen Z., Wang C., Liu J., Ping Z., Xu D., Wang J., Li Z., Qiu Y., Li J.C. Screening and identification of six serum microRNAs as novel potential combination biomarkers for pulmonary tuberculosis diagnosis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, iss. 12: e81076. doi: 10.1371/journal.pone.0081076
39. Zhou M., Yu G., Yang X., Zhu C., Zhang Z., Zhan X. Circulating microRNAs as biomarkers for the early diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Mol. Med. Rep.*, 2016, vol. 13, iss. 6, pp. 4620–4626. doi: 10.3892/mmr.2016.5097

Авторы:

Еремеев В.В., д.м.н., зав. лабораторией клинической иммуногенетики и клеточных технологий отдела иммунологии ФГБУ ЦНИИ туберкулеза, Москва, Россия;

Евстифеев В.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики и клеточных технологий отдела иммунологии ФГБУ ЦНИИ туберкулеза, Москва, Россия;

Шепелькова Г.С., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики и клеточных технологий отдела иммунологии ФГБУ ЦНИИ туберкулеза, Москва, Россия;

Эргешова А.Э., младший научный сотрудник отдела хирургии ФГБУ ЦНИИ туберкулеза, Москва, Россия;

Багиров М.А., д.м.н., профессор, зав. отделом хирургии, ФГБУ ЦНИИ туберкулеза, Москва, Россия.

Authors:

Yeremeev V.V., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics and Cell Technologies, Department of Immunology, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation;

Evstifeev V.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics and Cell Technologies, Department of Immunology, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation;

Shepelkova G.S., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics and Cell Technologies, Department of Immunology, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation;

Ergeshova A.E., Junior Researcher, Department of Surgery, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation;

Bagirov M.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgery, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 20.10.2017
Отправлена на доработку 01.05.2018
Принята к печати 22.05.2018

Received 20.10.2017
Revision received 01.05.2018
Accepted 22.05.2018