

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА**

Коротецкая М.В.

Рубакова Э.И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», отдел иммунологии, лаборатория иммуногенетики, Москва

**METABOLIC BIOLOGICAL MARKERS FOR DIAGNOSING AND
MONITORING THE COURSE OF TUBERCULOSIS**

Korotetskaya M.V.,

Rubakova E. I.

Central TB Research Institute, department of immunology, laboratory of immunogenetics, Moscow

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 любой другой патоген, уступая только пневмонии, вызванной вирусом SARS-2-COVID-19, однако большинство инфицированных людей переносят его без признаков заболевания. 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).

Иммунометаболизм изучает взаимосвязи между биоэнергетическими путями и специфическими функциями иммунных клеток, в последнее время получает все большее значение в научных исследованиях. Иммунный ответ хозяина на микобактерии при туберкулезе регулируется рядом метаболических сетей, которые могут взаимодействовать 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

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-CoV2 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.

Keywords: туберкулез, иммунный ответ, усиленные, ферменты, липидные медиаторы,эйкозаноиды

29 туберкулезных гранулам. Нейтрализация TNF- α приводит к нарушению
30 архитектуры легочной гранулемы и повышению выработки IL-1 β , IL-6, IL-10
31 [26]. Избыточная выработка TNF- α вызывает так называемый ответ острой
32 фазы и кахексию. Концентрация TNF- α в плазме крови повышается при
33 ухудшении течения инфекции у больных ТБ [38,49].

34 Важную роль в ответе на инфекцию играют IL-1 α и IL-1 β – медиаторы
35 острого воспаления, сигнал от которых проводит единый рецептор IL-1R. В
36 экспериментах на животных была показана их защитная функция при
37 туберкулезе, поскольку дефицит IL-1 α или IL-1 β сопровождается повышением
38 чувствительности мышей к Mtb и усиленным размножением микобактерий в
39 органах [38,83]. Важно упомянуть о петлях обратной связи между IL-1/2 и
40 интерферонами типа I, IFN-I α и IFN-I β . Последние ингибируют выработку IL-
41 1 α и IL-1 β инфицированными макрофагами и дендритными клетками, что
42 приводит к росту числа микобактерий в легких и их накопление в большой
43 концентрации оказывает негативное действие на развитие защитного
44 иммунного ответа при ТБ в целом [24] IL-1 оказывает защитное действие за
45 счет индукции выработки эйкозаноидов, которые ограничивают избыточную
46 выработку IFN типа I. Кроме того, IL-1 контролирует синтез простагландина
47 E2 (PGE2), что значительно ингибирует выработку IFN типа I.
48 Экспериментально показано, что терапия разрешенными для клинического
49 применения препаратами, повышающими уровень PGE2, предотвращала
50 быструю смерть мышей, инфицированных Mtb [51,52].

51 Еще одной группой важных регуляторов иммунного ответа и воспаления
52 при туберкулезе являются цитокины семейства gp130 – IL-6 [10], IL-11[39] и
53 OSM[66] . Один из них -IL-11 является полифункциональным цитокином, но
54 его физиологическая роль при ТБ недостаточно изучена. Было показано, что
55 введение специфических антител против IL-11 уменьшает гистопатологию и
56 нейтрофильную инфильтрацию легочной ткани у линии мышей

57 чувствительных к туберкулезу, а также снижает уровень концентрации как
58 самого IL-11, так и других ключевых воспалительных цитокинов, подавляло
59 экспрессию мРНК IL-11 [39].

60 Роль IL-6 при туберкулезной инфекции тоже является спорной, отчасти из-
61 за того, что IL-6 продуцируется разными типами клеток. Одним из
62 продуцентов большого количества плейотропного цитокина gp130 IL-6 в
63 легких являются В-клетки. Выведенная линия мышей со специфическим
64 дефицитом IL-6 в В-клетках (CD19cre-IL-6fl/fl, В-IL-6KO) продемонстрировала
65 сокращение продолжительности жизни мышей В-IL-6KO, инфицированных
66 туберкулезом, по сравнению с контрольной группой дикого типа.
67 Предполагается, что на начальных стадиях туберкулеза В-клетки служат
68 критическим источником IL-6, отсутствие которого вызывает уменьшение В-
69 клеток и популяций фолликулярных Т-клеток, следовательно эффект IL-6
70 связан с межклеточным взаимодействием В-клеток и Т-клеток на стадии
71 противотуберкулезного иммунного ответа [47].

72 Исследования третьего участника группы цитокинового семейства gp130 -
73 онкостатина М (OSM) показали, что при заражении моноцитов и макрофагов
74 человека Mtb происходит усиление секреции OSM. В синергизме TNF- α с OSM
75 являются важнейшими факторами образования и поддержания структуры
76 гранулем. Кроме того, эти белки стимулируют выработку матричных
77 металлопротеиназ MMP1 и MMP2 [28], ферментов важных при туберкулезном
78 воспалении (см. ниже).

79 Цитотоксические молекулы, такие как гранулизин, перфорин и гранзимы,
80 продуцируемые цитотоксическими Т-клетками, способствуют иммунной
81 защите от Mtb. Guggino G. и соавторы [34] оценивали уровни гранзима А в
82 плазме крови у пациентов с активным ТБ и пациентов с латентной
83 туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) и показали, что уровни гранзима А в
Russian Journal of Infection and Immunity

84 сыворотке крови у пациентов с активным ТБ были значительно ниже, чем у
 85 лиц с ЛТБИ.

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

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

112 **Метаболический профиль туберкулезной инфекции**

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

117 *Аминокислоты, белки, гормоны.* Изменения в уровнях аминокислот и
 118 кортизола могут быть обнаружены еще за 12 месяцев до начала активного
 119 заболевания, становясь более заметными в клинической фазе [81,82].
 120 Метаболический профиль позволяет прогнозировать риск развития активного
 121 ТБ у людей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ), так же как это
 122 показано для изменений в профилях экспрессии генов в клетках
 123 периферической крови [48]. Weiner и соавторы сравнивали 3 группы
 124 индивидов: пациентов с активным ТБ, пациентов с ЛТБИ и здоровых людей.
 125 При активном ТБ наблюдали нарушение метаболизма триптофана и
 126 увеличение содержания фермента индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO-1).
 127 Также был выявлен очень высокий уровень кинуренина, повышенный уровень
 128 кортизола, лизофосфатидилхолина, сниженная фосфолипазная активность и
 129 избыток продуктов метаболизма аденозина. Авторы предложили
 130 использовать 20 метаболитов для оценки состояния пациентов с ТБ [48,82].
 131 Триптофан способствует ограничению роста *Mtb* и нарушение метаболизма
 132 триптофана при ТБ связывают с неблагоприятным течением заболевания.
 133 IDO-1 индуцирует ферментативный распад L-триптофана по кинурениновому
 134 пути. Кинуренин образуется при действии IFN- γ на не-гемопоэтические
 135 клетки легких и вызывает угнетение иммунного ответа. IDO-1 ингибирует
 136 ответ Th17, подавляет функцию NK- и T-клеток, активирует образование
 137 регуляторных клеток (Treg) и миелоидных супрессорных клеток, поэтому
 138 концентрация IDO-1 в сыворотке крови может служить прогностическим
 139 маркером при легочном ТБ [77,78]. Активность IDO-1, измеряемая

140 соотношением L-TRP/KYN (L-триптофан/кунуренин), может определять
 141 тяжесть ТБ, поскольку пациенты с активным ТБ и с низким соотношением L-
 142 TRP/KYN (высокая активность IDO-1) имеют худшие показатели других
 143 анализов по сравнению с пациентами с низкой активностью IDO [78]. Кроме
 144 того, у больных активным ТБ с плевритом наблюдалась повышенная
 145 активность IDO-1 в плевральной жидкости по сравнению с пациентами с
 146 неинфекционным плевритом [77]. У пациентов с активным ТБ выявлялся
 147 повышенный уровень IDO-1 в мокроте по сравнению с пациентами с другими
 148 заболеваниями легких [2]. У ВИЧ-положительных пациентов активность IDO-
 149 1 в плазме крови повышается при инфекции M.tb, что может быть обнаружено
 150 за 6 месяцев до постановки диагноза ТБ [7]. Таким образом, измерение
 151 активности IDO-1 может иметь прогностическое значение в диагностике ТБ.

152 При туберкулезной инфекции изменяется содержание аминокислот в
 153 сыворотке крови. При инфицировании Mtb лимфоциты, нейтрофилы и
 154 макрофаги быстро потребляют глутамин, и снижение его уровня,
 155 наблюдаемое у пациентов с прогрессирующим заболеванием, вероятно,
 156 связано с нарастанием патологии легких [41,59]. У пациентов с активным ТБ
 157 наблюдалось повышение сывороточных концентраций глутамата,
 158 метионинсульфоксида и аспартата и снижение концентраций метионина и
 159 аспарагина по сравнению с группой ЛТБИ и здоровыми людьми. Вместе с
 160 этими метаболитами при активном ТБ показали хорошие диагностические
 161 характеристики соотношения глутамат/глутамин, сульфоксид
 162 метионина/метионин и аспартат/аспарагин [14]. Авторы предположили, что
 163 наблюдаемые метаболические изменения отражают как адаптивные
 164 механизмы выживания Mtb, так и реакции иммунного ответа хозяина. В
 165 частности, повышенное соотношение глутамат/глутамин у пациентов с
 166 активным ТБ может отражать ферментативную активность бактериальной
 167 глутаминазы. Этот фермент превращает глутамин в глутамат, что снижает pH

168 в цитоплазме клетки-хозяина до нейтральных значений и создает
169 благоприятную среду для размножения внутриклеточного патогена. При этом,
170 никакой существенной разницы в концентрации этих метаболитов в плазме
171 крови не выявляли при сравнении групп с разной тяжестью течения
172 заболевания [81].

173 Другой класс соединений, чье содержание в сыворотке крови существенно
174 меняется при ТБ – это гормоны жирового обмена, в частности, лептин и
175 адипонектин, два важных медиатора, участвующих в регуляции ответа
176 организма на инфекции. При острых и хронических воспалительных
177 состояниях уровень лептина в крови повышается. У больных легочным ТБ
178 уровень лептина в сыворотке крови снижается, а адипонектина повышается,
179 что может служить биологическими маркерами риска прогрессирования
180 инфекции [50].

181 Выше было упомянуто, что цитокины семейства gp130 активно регулируют
182 туберкулезное воспаление и продукцию металлопротеиназ (ММР) клетками
183 хозяина. Kubler A и соавторы [45] исследовали механизмы патогенеза,
184 связанные с балансом ММР/ТИМР (ТИМР, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase -
185 тканевой ингибитор металлопротеиназ). Авторы выявили повышенную
186 концентрацию ММР-1 в полостях каверн по сравнению с гранулемами и
187 значительное снижение уровня ТИМР3 в стенке каверны. Кроме того, уровень
188 ММР-1 был выше при казеозной пневмонии, чем при гранулематозной форме
189 ТБ. Соотношение ММР-1/ТИМР3 в сыворотке крови может использоваться как
190 диагностический показатель, отличающий активный ТБ от ЛТБИ, поскольку с
191 ним прямо коррелировал риск развития активного ТБ [45]. Преобладание
192 выработки ТИМР наблюдается при благоприятном течении инфекции, а
193 стимулирующим фактором его выработки служит витамин D3 [37,45].

194 Интересно, что эпителиоидные клетки легкого и, в меньшей степени,
 195 легочные макрофаги вырабатывают MMP-9 в ответ на антиген ESAT-6. Это
 196 приводит к повышению проницаемости кровеносных сосудов, отеку и
 197 усилению миграции лейкоцитов [28]. При деструктивных процессах в легких
 198 и образовании каверн обнаруживается высокий уровень MMP-9 в плазме
 199 крови пациентов, что может служить коррелятом распада гранулемы [44,47] и
 200 вполне объяснимо, что количество нейтрофилов – основных источников
 201 веществ, разрушающих целостность тканей в легких – коррелирует с
 202 активностью MMP9 [19,60,68]. Как и в случае с MMP-1, основными
 203 ингибиторами синтеза MMP-9 являются витамин D3 и TIMP1 [20].

204 Прокальцитонин (PCT) -это полипептид, который является неактивным
 205 предшественником гормона кальцитонина. У здоровых людей PCT
 206 преобразуется в кальцитонин и практически не поступает в кровоток, но на
 207 фоне течения бактериальной инфекции происходит массовое образование
 208 эндотоксинов, увеличение уровней провоспалительных цитокинов IL-
 209 6 и TNF- α [1], что приводит к увеличению синтеза PCT не только
 210 в щитовидной железе, но и экстрагиреодно: в клетках легких, кишечника
 211 и печени [1,13,77]. Таким образом, измерения PCT в сыворотке могут быть
 212 полезны как для прогнозирования до лечения, так и для мониторинга риска
 213 смертности после лечения у пациентов с туберкулезом легких [61,65].

214 Особняком стоит работа Stanley et al. [76], в которой концентрации
 215 медиаторов ответа была измерена в слюне больных. По этим данным в
 216 качестве маркеров ответа на лечение ТБ могут служить такие белки, как IL-
 217 17A, IL-23, ECM-1 (**extracellular matrix protein 1**), С-реактивный белок, IP-10
 218 (IFN γ - индуцируемый белок 10) и VEGF (vascular endothelial growth factor).

219 *Медиаторы липидной и углеводной природы.* Перспективным
 220 направлением исследований в эксперименте и клинике можно считать

221 изучение взаимодействий цитокинов и эйкозаноидов [12]. IL-1 и IFN типа I –
 222 это основные регуляторные цитокины, которые функционально связаны с
 223 выработкой эйкозаноидов, – липидных медиаторов, которые образуются в
 224 результате ферментативного окисления арахидоновой кислоты (АК).
 225 Эйкозаноиды, к которым относятся простагландины, резольвины, липоксины
 226 и лейкотриены, вызывают различные воспалительные и
 227 противовоспалительные реакции. Два класса ферментов, циклооксигеназы
 228 (COX) и липоксигеназы (LO), конкурируют за субстрат АК для образования
 229 COX-1 и COX-2-зависимых простагландинов или 5-LO, и 12/15-LO-
 230 зависимых липоксинов (LXA) и лейкотриенов (LT).

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

240 Лейкотриены вызывают многочисленные биологические эффекты,
 241 включая увеличение миграции нейтрофилов и эозинофилов, агрегацию
 242 нейтрофилов и моноцитов, адгезию лейкоцитов, повышенную проницаемость
 243 капилляров и сокращение гладких мышц. Эти эффекты способствуют
 244 воспалению, отеку, выделению слизи и вызывают спазм дыхательных путей
 245 [52,61]. Лейкотриен B4 (LTB4) вызывает миграцию нейтрофилов, блокирует
 246 клеточный апоптоз и индуцирует высвобождение секреторных гранул
 247 нейтрофилов. Кроме того, он усиливает фагоцитоз бактерий макрофагами и
 248 вызывает высвобождение ими воспалительных цитокинов. LTB4 можно

249 рассматривать в качестве возможного фактора неблагоприятного течения ТБ,
 250 поддающегося фармакологической коррекции [13,65]. Было установлено, что
 251 фермент гидролаза лейкотриена А4 (LTA4H) катализирует заключительную
 252 стадию синтеза LTB₄, что приводит к тяжелым воспалительным реакциям при
 253 ТБ [79]. LTB₄-инактивирующий фермент LTB₄DH/PTGR1 (лейкотриен В₄
 254 дегидрогеназа/простагландин редуктаза 1) облегчает течение инфекции.

255 Таким образом, накапливаются данные, что для снижения тяжести
 256 инфекции возможно применение терапии, основанной на манипулировании
 257 выработкой липидных медиаторов [4,53,56]. Уменьшение выработки
 258 воспалительных липидных медиаторов путем ингибирования
 259 циклооксигеназы с помощью нестероидных противовоспалительных
 260 препаратов снижало уровень патологии легких, размножения микобактерий и
 261 удлиняло выживаемость экспериментальных животных [8,25,43,80].
 262 Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 и их
 263 биоактивные метаболиты были идентифицированы как безопасные и
 264 эффективные вещества [11,56], однако необходимы дальнейшие исследования
 265 для подтверждения пользы и безопасности данного подхода у больных ТБ.

266 Липоарабиноманнан (LAM) представляет собой гликолипид, который
 267 является компонентом клеточной стенки *M.tb.* выводимого с мочой, и может
 268 быть обнаружен при анализе [35]. LAM регулирует иммунный ответ у хозяина
 269 и приводит к реакции эпителиальных клеток, макрофагов и дендритных
 270 клеток [63,64,67] при инфицировании человека *M.tb.*, что может играть
 271 важную роль во врожденном [29] и адаптивном [40,70] иммунных ответах при
 272 течении заболевания. Довольно давно известно, что LAM обнаруживается и в
 273 сыворотке крови больных ТБ [69], и такие тесты тоже находят применение.
 274 Сейчас идет активная работа по усовершенствованию данных тестов, и в
 275 частности, увеличение чувствительности данной системы анализа для
 276 пациентов с иммуносупрессией [29].

277 Углеводородные маркеры в крови и тканях также связывают с
278 туберкулезом. Моносахарид манноза – метаболит, который играет одну из
279 центральных ролей у млекопитающих в выработке и регуляции выработки
280 энергии. Манноза в сыворотке крови человека больного ТБ находится в
281 комплексе с манноза-связывающего лектином (MBL). Было показано, что
282 низкое содержание связанной маннозы может усиливать инфекционный
283 туберкулезный процесс [71,75]. Другие исследования показали, что более
284 высокие уровни манноза-связывающего лектина в сыворотке крови могут
285 снижать инфицирование *Mtb* [15,23,81]. Постоянно повышенные уровни
286 маннозы у больных с прогрессирующим ТБ может свидетельствовать о
287 нарушении толерантности к глюкозе или резистентности к инсулину и
288 указывает на связь с риском развития диабета типа 2.

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

294 Нуклеозид инозин, и его составляющие – моносахарид рибоза и
295 гипоксантин, накапливаются в условиях гипоксии при гранулематозном
296 воспалении в легких, то есть напрямую связаны с тяжестью инфекционного
297 процесса в легких при ТБ [15,73], хотя материала по корреляции этих маркеров
298 с ТБ накоплено еще мало.

299 **Заключение**

300 Успех в поиске биологических маркеров активного ТБ будет
301 способствовать диагностике и мониторингу лечения заболевания. Различия в
302 содержании метаболитов в плазме крови между лицами с прогрессирующей
303 инфекцией, ЛТБИ и здоровыми могут выявляться задолго до появления

304 основных клинических признаков заболевания. Изменения содержания
305 аминокислот и кортизола могут быть обнаружены еще за 12 месяцев до начала
306 заболевания и становятся сильнее на стадии постановки клинического
307 диагноза. Определение содержания некоторых аминокислот и их
308 соотношений в плазме крови может быть использовано в качестве
309 дополнительных диагностических маркеров активного ТБ легких.
310 Метаболиты, включающие жирные кислоты, аминокислоты и липиды в
311 плазме крови, могут способствовать выявлению активного ТБ. Необходимы
312 дальнейшие исследования для выявления метаболических маркеров для
313 диагностики ТБ и мониторинга лечения для применения показателей
314 метаболизма в клинической практике.

315 Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Метаболические изменения при туберкулезе

Table 1. Metabolic changes in tuberculosis

Метаболит Metabolite	Биоматериал Biomaterial	Наблюдение Notice	Ссылка Link
Трехалоз-6 миколат, фосфатидил инозитол, резольвин	Плазма крови	Значительно увеличены у пациентов с активным ТБ чем у пациентов с ЛТИ или здоровых людей	Frediani JK et al., 2014
Trehalose-6 mycolate, phosphatidyl inositol, resolvins	blood plasma	markedly increased in patients with active TB vs. patients with LTBI or healthy controls	
Кинуренин, хинолиновая кислота	Сыворотка крови	Значительно увеличены у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или здоровых людей	Feng S. et al., 2015
Kynurenin, quinolinic acid	blood serum	markedly increased in patients with active TB vs. patients with LTBI or healthy controls	
Гранзим А	Плазма крови	Ниже у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или здоровых людей	Guggino G et al., 2015
Granzym A	blood plasma	lowered in patients with active TB vs. LTBI or healthy controls	
Кинуренин, кортизол, лизифосфатидилхолин, глутамат, метионинсульфоксид, аспартат	Сыворотка крови	Выше у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или здоровых людей	Weiner J., et al., 2012; 2018
Kynurenine, cortisol, lysophosphatidylcholine, glutamate, methionine sulfoxide, aspartate	blood serum	Higher in active TB patients vs. LTBI patients or healthy controls	
Глутамин, гистидин, метионин, аспарагин	Сыворотка крови	Ниже у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или здоровых людей	WeinerJ., et al.,2012; 2018

Glutamine, histidine, methionine, asparagine	blood serum	lowered in patients with active TB vs. LTBI or healthy controls	
Фосфатидилглицерол, лизофосфатидилинозитол, ацилфосфатидилинозитол-маннозид	Плазма Крови	Значительно увеличены у пациентов с активным ТБ чем у пациентов с ЛТИ или здоровых людей	Collins JM., et al., 2018
Phosphatidylglycerol, Lysa Phosphatidylinositol, acyl phosphatidylinositol-mannozyde	blood plasma	markedly higher in active TB patients than in LTBI patients or healthy controls	
Глутамин, метионин, аспарагин	Сыворотка крови	Ниже у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или здоровых людей	Cho Y., et al., 2020
Glutamine, methionine, asparagine	blood serum	lowered in patients with active TB vs. patients with LTBI or healthy controls	
Глутамат, сульфоксиметионин, аспарат	Сыворотка крови	Выше у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или здоровых людей	Cho Y., et al., 2020
Glutamate, sulfoxymethionine, aspartate	blood serum	Higher in active TB patients than in LTBI patients or healthy controls	
Аланин, лизин, глутамин, цитрат, холин	Сыворотка крови	Ниже у пациентов с активным ТБ, чем у пациентов с ЛТИ или здоровых людей	Albors-Vaquero A., et al., 2020
Alanine lysine, glutamine, citrate, choline	blood serum	lowered in patients with active TB than in patients with LTBI or healthy controls	

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ И
МОНИТОРИНГА ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

METABOLIC BIOLOGICAL MARKERS FOR DIAGNOSING AND
MONITORING THE COURSE OF TUBERCULOSIS

Блок 1. Информация об авторе, ответственном за переписку

Коротецкая Мария Валерьевна, кандидат биологических наук, старший
научный сотрудник лаборатории иммуногенетики отдела иммунологии
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

Korotetskaya Mariya V. - Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher,
Laboratory of Immunogenetics, Department of Immunology

mkorotetskaya@gmail.com

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

107564, Москва, Яузская аллея, д. 2. Тел.: +7 (499) 785-90-72.

Central TB Research Institute

107564, Moscow, Yauzskaya alleya 2,

tel.: +7 (499) 785-90-72

Блок 2. Информация об авторах

Рубакова Эльвира Ивановна, кандидат биологических наук, старший
научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБНУ «Центральный
НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Rubakova Elvira I. - Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher,
Laboratory of Immunogenetics, Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Блок 3. Метаданные статьи

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТУБЕРКУЛЕЗА

BIOLOGICAL MARKERS OF TUBERCULOSIS

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

Keywords: туберкулез, иммунный ответ, усиленные, ферменты, липидные медиаторы, эйкозаноиды

страниц - 23, таблиц -1, рисунков – 0

Обзор

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

11.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Adu-Gyamfi CG, Snyman T, Makhathini L, Ot wombe K, Darboe F, Penn-Nicholson A, et al. Diagnostic accuracy of plasma kynurenine/tryptophan ratio, measured by enzyme-linked immunosorbent assay, for pulmonary tuberculosis. International Journal of Infectious Diseases 2020;99:441–8.		https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.028 .
2	Almeida AS, Lago PM, Boechat N, Huard RC, Lazzarini LCO, Santos AR, et al. Tuberculosis Is Associated with a Down-Modulatory Lung Immune Response That Impairs Th1-Type Immunity. The Journal of Immunology 2009;183:718–31.		https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801212 .
3	Apt AS, Logunova NN, Kondratieva TK. Host genetics in susceptibility to and severity of mycobacterial diseases. Tuberculosis 2017;106:1–8		https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.05.004 .

4	Bafica A, Scanga CA, Serhan C, Machado F, White S, Sher A, et al. Host control of Mycobacterium tuberculosis is regulated by 5-lipoxygenase-dependent lipoxin production. Journal of Clinical Investigation 2005;115:1601–6.		ps://doi.org/10.1172/JCI23949.
5	Behar SM, Divangahi M, Remold HG. Evasion of innate immunity by Mycobacterium tuberculosis: is death an exit strategy? Nature Reviews Microbiology 2010;8:668–74.		s://doi.org/10.1038/nrmicro2387.
6	Behr MA, Wilson MA, Gill WP, Salamon H, Schoolnik GK, Rane S, et al. Comparative Genomics of BCG Vaccines by Whole-Genome DNA Microarray. Science (1979) 1999;284:1520–3.		https://doi.org/10.1126/science.284.5419.1520.
7	Blumenthal A, Nagalingam G, Huch JH, Walker L, Guillemin GJ, Smythe GA, et al. M. tuberculosis Induces Potent Activation of IDO-1, but This Is Not Essential for the Immunological Control of Infection. PLoS ONE 2012;7:e37314.		https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037314.
8	Byrne ST, Denkin SM, Zhang Y. Aspirin and ibuprofen enhance pyrazinamide treatment of murine		https://doi.org/10.1093/jac/dk1486.

	tuberculosis. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> 2006;59:313–6.		
9	CA J, BM M, Pinnelli VB, Kandi V, AS S, Mathew HA, et al. The Association of Pulmonary Tuberculosis, Abnormal Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. <i>Cureus</i> 2021.		https://doi.org/10.7759/cureus.19758 .
10	Cai Y, Yang Q, Tang Y, Zhang M, Liu H, Zhang G, et al. Increased Complement C1q Level Marks Active Disease in Human Tuberculosis. <i>PLoS ONE</i> 2014;9:e92340.		https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092340 .
11	Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. <i>Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids</i> 2015;1851:469–84.		https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.010 .
12	Chen M, Divangahi M, Gan H, Shin DSJ, Hong S, Lee DM, et al. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: opposing roles of PGE2 and LXA4 in the induction of macrophage death. <i>Journal of Experimental Medicine</i> 2008;205:2791–801.		https://doi.org/10.1084/jem.20080767 .

13	Chendi BH, Snyders CI, Tonby K, Jenum S, Kidd M, Walzl G, et al. A Plasma 5-Marker Host Biosignature Identifies Tuberculosis in High and Low Endemic Countries. <i>Frontiers in Immunology</i> 2021;12:437.		https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.608846/BIBTEX .
14	Cho Y, Park Y, Sim B, Kim J, Lee H, Cho S-N, et al. Identification of serum biomarkers for active pulmonary tuberculosis using a targeted metabolomics approach. <i>Scientific Reports</i> 2020;10:3825.		s://doi.org/10.1038/s41598-020-60669-0 .
15	Conde R, Laires R, Gonçalves LG, Rizvi A, Barroso C, Villar M, et al. Discovery of serum biomarkers for diagnosis of tuberculosis by NMR metabolomics including cross-validation with a second cohort. <i>Biomedical Journal</i> 2021.		s://doi.org/10.1016/J.BJ.2021.07.006 .
16	Cooper AM. Cell-Mediated Immune Responses in Tuberculosis. <i>Annual Review of Immunology</i> 2009;27:393–422.		https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132703 .
17	Cooper AM, Magram J, Ferrante J, Orme IM. Interleukin 12 (IL-12) Is Crucial to the Development of Protective Immunity in Mice Intravenously Infected with		https://doi.org/10.1084/jem.186.1.39 .

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Journal of Experimental Medicine 1997;186:39–45.		
18	Cooper AM, Mayer-Barber KD, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. Mucosal Immunology 2011;4:252–60.		https://doi.org/10.1038/mi.2011.13 .
19	Corbel M, Theret N, Caulet-Maugendre S, Germain N, Lagente V, Clement B, et al. Repeated endotoxin exposure induces interstitial fibrosis associated with enhanced gelatinase (MMP-2 and MMP-9) activity. Inflammation Research 2001;50:129–35.		https://doi.org/10.1007/s000110050736 .
20	Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, Venton TR, Ashcroft AT, Skolimowska KH, et al. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D ₃ inhibits matrix metalloproteinases induced by <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection. Immunology 2009;127:539–48.		https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03024.x .
21	Cumming BM, Pacl HT, Steyn AJC. Relevance of the Warburg Effect in Tuberculosis for Host-Directed Therapy. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2020;10.		https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.576596 .

22	Dey B, Bishai WR. Crosstalk between Mycobacterium tuberculosis and the host cell. <i>Seminars in Immunology</i> 2014;26:486–96.		https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.002 .
23	Ding Y, Raterink R-J, Marín-Juez R, Veneman WJ, Egbers K, van den Eeden S, et al. tuberculosis causes highly conserved metabolic changes in human patients, mycobacteria-infected mice and zebrafish larvae 2020;10:11635.		s://doi.org/10.1038/s41598-020-68443-y .
24	Dorhoi A, Yermeev V, Nouailles G, Weiner J, Jörg S, Heinemann E, et al. Type I IFN signaling triggers immunopathology in tuberculosis-susceptible mice by modulating lung phagocyte dynamics. <i>European Journal of Immunology</i> 2014;44:2380–93.		https://doi.org/10.1002/eji.201344219 .
25	Dutta NK, Annadurai S, Mazumdar K, Dastidar SG, Kristiansen JE, Molnar J, et al. Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the anti-inflammatory drug diclofenac sodium. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> 2007;30:242–9.		https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.04.018 .
26	Dutta NK, Karakousis PC. Latent Tuberculosis Infection: Myths, Models, and Molecular Mechanisms.		s://doi.org/10.1128/MMBR.00010-14 .

	Microbiology and Molecular Biology Reviews 2014;78:343–71.		
27	Ehlers S, Schaible UE. The Granuloma in Tuberculosis: Dynamics of a Host–Pathogen Collusion. <i>Frontiers in Immunology</i> 2013;3		https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00411 .
28	Elkington PT, Ugarte-Gil CA, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. <i>European Respiratory Journal</i> 2011;38:456–64.		https://doi.org/10.1183/09031936.00015411 .
29	Flores J, Cancino JC, Chavez-Galan L. Lipoarabinomannan as a Point-of-Care Assay for Diagnosis of Tuberculosis: How Far Are We to Use It? <i>Frontiers in Microbiology</i> 2021;12.		https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.638047 .
30	Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon gamma in resistance to <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection. <i>Journal of Experimental Medicine</i> 1993;178:2249–54.		https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2249 .
31	Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response		https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90001-2 .

	against mycobacterium tuberculosis in mice. <i>Immunity</i> 1995;2:561–72.		
32	Ganguly N, Siddiqui I, Sharma P. Role of M. tuberculosis RD-1 region encoded secretory proteins in protective response and virulence. <i>Tuberculosis</i> 2008;88:510–7.		s://doi.org/10.1016/j.tube.2008.05.002.
33	Gey van Pittius NC, Gamieldien J, Hide W, Brown GD, Siezen RJ, Beyers AD. The ESAT-6 gene cluster of Mycobacterium tuberculosis and other high G+C Gram-positive bacteria. <i>Genome Biology</i> 2001;2:research0044.1.		https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-10-research0044.
34	Guggino G, Orlando V, Cutrera S, la Manna MP, di Liberto D, Vanini V, et al. Granzyme A as a potential biomarker of Mycobacterium tuberculosis infection and disease. <i>Immunology Letters</i> 2015;166:87–91.		https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.05.019.
35	Hamasur B, Bruchfeld J, Haile M, Pawlowski A, Bjorvatn B, Källenius G, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis by detection of mycobacterial lipoarabinomannan in urine. <i>Journal of Microbiological Methods</i> 2001;45:41–52.		https://doi.org/10.1016/S0167-7012(01)00239-1.

36	Hayashi S, Takeuchi M, Hatsuda K, Ogata K, Kurata M, Nakayama T, et al. The impact of nutrition and glucose intolerance on the development of tuberculosis in Japan. <i>The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease</i> 2014;18:84–8.		https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0495 .
37	Hunter RL. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: An illustrated critical review. <i>Tuberculosis</i> 2011;91:497–509.		https://doi.org/10.1016/j.tube.2011.03.007 .
38	Juffermans NP, Florquin S, Camoglio L, Verbon A, Kolk AH, Speelman P, et al. Interleukin-1 Signaling Is Essential for Host Defense during Murine Pulmonary Tuberculosis. <i>The Journal of Infectious Diseases</i> 2000;182:902–8.		https://doi.org/10.1086/315771 .
39	Kapina MA, Shepelkova GS, Avdeenko VG, Guseva AN, Kondratieva TK. Interleukin-11 Drives Early Lung Inflammation during Mycobacterium tuberculosis Infection in Genetically Susceptible Mice. <i>PLoS ONE</i> 2011;6:21878.		https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021878 .
40	Karim AF, Sande OJ, Tomechko SE, Ding X, Li M, Maxwell S, et al. Proteomics and Network Analyses		https://doi.org/10.1002/pmic.201700233 .

	Reveal Inhibition of Akt-mTOR Signaling in CD4 ⁺ T Cells by <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Mannose-Capped Lipoarabinomannan. <i>PROTEOMICS</i> 2017;17:1700233.		
41	Karinch AM, Pan M, Lin C-M, Strange R, Souba WW. Glutamine Metabolism: Nutritional and Clinical Significance Glutamine Metabolism in Sepsis and Infection 1. 2001.		
42	Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Strains Evade Apoptosis of Infected Alveolar Macrophages. <i>The Journal of Immunology</i> 2000;164:2016–20.		://doi.org/10.4049/jimmunol.164.4.2016.
43	Kroesen VM, Gröschel MI, Martinson N, Zumla A, Maeurer M, van der Werf TS, et al. Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs As Host-Directed Therapy for Tuberculosis: A Systematic Review. <i>Frontiers in Immunology</i> 2017;8.		://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00772.
44	Krug S, Parveen S, Bishai WR. Host-Directed Therapies: Modulating Inflammation to Treat Tuberculosis. <i>Frontiers in Immunology</i> 2021;12.		://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660916.

45	Kübler A, Luna B, Larsson C, Ammerman NC, Andrade BB, Orandle M, et al. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation. <i>The Journal of Pathology</i> 2015;235:431–44.		ps://doi.org/10.1002/path.4432.
46	Lewinsohn DM, Grotzke JE, Heinzl AS, Zhu L, Owendale PJ, Johnson M, et al. Secreted Proteins from <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Gain Access to the Cytosolic MHC Class-I Antigen-Processing Pathway. <i>The Journal of Immunology</i> 2006;177:437–42.		://doi.org/10.4049/jimmunol.177.1.437.
47	Linge I, Tsareva A, Kondratieva E, Dyatlov A, Hidalgo J, Zvartsev R, et al. Pleiotropic Effect of IL-6 Produced by B-Lymphocytes During Early Phases of Adaptive Immune Responses Against TB Infection. <i>Frontiers in Immunology</i> 2022;13.		://doi.org/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;12:44–9.		
49	Lubbers R, Sutherland JS, Goletti D, de Paus RA, van Moorsel CHM, Veltkamp M, et al. Complement Component C1q as Serum Biomarker to Detect Active Tuberculosis. <i>Frontiers in Immunology</i> 2018;9.		https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02427 .
50	Maurya R, Bhattacharya P, Dey R, Nakhasi HL. Leptin Functions in Infectious Diseases. <i>Frontiers in Immunology</i> 2018;9.		https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02741 .
51	Mayer-Barber KD, Andrade BB, Barber DL, Hieny S, Feng CG, Caspar P, et al. Innate and Adaptive Interferons Suppress IL-1 α and IL-1 β Production by Distinct Pulmonary Myeloid Subsets during Mycobacterium tuberculosis Infection. <i>Immunity</i> 2011;35:1023–34.		https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.12.002 .
52	Mayer-Barber KD, Andrade BB, Oland SD, Amaral EP, Barber DL, Gonzales J, et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. <i>Nature</i> 2014;511:99–103.		https://doi.org/10.1038/nature13489 .

53	Mayer-Barber KD, Sher A. Cytokine and lipid mediator networks in tuberculosis. <i>Immunological Reviews</i> 2015;264:264–75.	https://doi.org/10.1111/imr.12249 .
54	Mehrotra P, Jamwal S v., Saquib N, Sinha N, Siddiqui Z, Manivel V, et al. Pathogenicity of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Is Expressed by Regulating Metabolic Thresholds of the Host Macrophage. <i>PLoS Pathogens</i> 2014;10:e1004265.	https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004265 .
55	Nienaber A, Baumgartner J, Dolman RC, Ozturk M, Zandberg L, Hayford FEA, et al. Omega-3 Fatty Acid and Iron Supplementation Alone, but Not in Combination, Lower Inflammation and Anemia of Infection in <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Infected Mice. <i>Nutrients</i> 2020;12:2897.	https://doi.org/10.3390/nu12092897 .
56	Nienaber A, Hayford FEA, Variava E, Martinson N, Malan L. The Manipulation of the Lipid Mediator Metabolism as Adjunct Host-Directed Therapy in Tuberculosis. <i>Frontiers in Immunology</i> 2021;12.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.623941 .
57	Novikov A, Cardone M, Thompson R, Shenderov K, Kirschman KD, Mayer-	https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100926 .

	Barber KD, et al. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Triggers Host Type I IFN Signaling To Regulate IL-1 β Production in Human Macrophages. <i>The Journal of Immunology</i> 2011;187:2540–7.		
58	O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The Immune Response in Tuberculosis. <i>Annual Review of Immunology</i> 2013;31:475–527.		https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939 .
59	Oliveira GP, Gama De Abreu M, Pelosi P, Rocco PRM. Exogenous Glutamine in Respiratory Diseases: Myth or Reality? n.d.		https://doi.org/10.3390/nu8020076 .
60	Ong CWM, Elkington PT, Friedland JS. Tuberculosis, Pulmonary Cavitation, and Matrix Metalloproteinases. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2014;190:9–18.		https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2106PP .
61	Osawa T, Watanabe M, Morimoto K, Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, et al. The Journal of Infectious Diseases Serum Procalcitonin Levels Predict Mortality Risk in Patients With		https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa275

	Pulmonary Tuberculosis: A Single-Center Prospective Observational Study n.d.		
62	Pathak SK, Basu S, Basu KK, Banerjee A, Pathak S, Bhattacharyya A, et al. Direct extracellular interaction between the early secreted antigen ESAT-6 of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and TLR2 inhibits TLR signaling in macrophages. <i>Nature Immunology</i> 2007;8:610–8.		https://doi.org/10.1038/ni1468 .
63	Palčėková Z, Gilleron M, Angala SK, Belardinelli JM, McNeil M, Bermudez LE, et al. Polysaccharide Succinylation Enhances the Intracellular Survival of <i>Mycobacterium abscessus</i> . <i>ACS Infectious Diseases</i> 2020;6:2235–48.		https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00361 .
64	Pavlicek RL, Fine-Coulson K, Gupta T, Quinn FD, Posey JE, Willby M, et al. Rv3351c, a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> gene that affects bacterial growth and alveolar epithelial cell viability. <i>Canadian Journal of Microbiology</i> 2015;61:938–47.		https://doi.org/10.1139/cjm-2015-0528 .
65	Rasmussen TA, Søgaaard OS, Camara C, Andersen PL, Wejse C. Serum procalcitonin in pulmonary tuberculosis. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2011;15:251–6, i.		

66	Ritter K, Rousseau J, Hölscher C. The Role of gp130 Cytokines in Tuberculosis. <i>Cells</i> 2020;9:2695.		s://doi.org/10.3390/cells9122695.
67	Rodrigues TS, Conti BJ, Fraga-Silva TF de C, Almeida F, Bonato VLD. Interplay between alveolar epithelial and dendritic cells and <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . <i>Journal of Leukocyte Biology</i> 2020;108:1139–56.		s://doi.org/10.1002/JLB.4MR0520-112R.
68	Russell DG. Who puts the tubercle in tuberculosis? <i>Nature Reviews Microbiology</i> 2007;5:39–47.		https://doi.org/10.1038/nrmicro1538.
69	Sada E, Aguilar D, Torres M, Herrera T. Detection of lipoarabinomannan as a diagnostic test for tuberculosis. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> 1992;30:2415–8.		s://doi.org/10.1128/jcm.30.9.2415-2418.1992.
70	Sande OJ, Karim AF, Li Q, Ding X, Harding C v., Rojas RE, et al. Mannose-Capped Lipoarabinomannan from <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Induces CD4 ⁺ T Cell Anergy via GRAIL. <i>The Journal of Immunology</i> 2016;196:691–702.		s://doi.org/10.4049/jimmunol.1500710.
71	Selvaraj P, Jawahar MS, Rajeswari DN, Alagarasu K, Vidyarani M, Narayanan PR. Role of mannose binding lectin gene		ttps://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00053.x.

	variants on its protein levels and macrophage phagocytosis with live <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in pulmonary tuberculosis. FEMS Immunology & Medical Microbiology 2006;46:433–7.		
72	Shi L, Eugenin EA, Subbian S. Immunometabolism in Tuberculosis. Frontiers in Immunology 2016;7.		://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00150.
73	Singh V, Donini S, Pacitto A, Sala C, Ruben Hartkoorn ΔC, Neeraj Dhar Δ, et al. The Inosine Monophosphate Dehydrogenase, GuaB2, Is a Vulnerable New Bactericidal Drug Target for Tuberculosis 2016.		://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00102.
74	Singh V, Kaur C, Chaudhary VK, Rao KVS, Chatterjee S. M. tuberculosis Secretory Protein ESAT-6 Induces Metabolic Flux Perturbations to Drive Foamy Macrophage Differentiation. Scientific Reports 2015;5:12906.		ps://doi.org/10.1038/srep12906.
75	Søborg C, Madsen HO, Andersen ÅB, Lillebaek T, Kok-Jensen A, Garred P. Mannose-Binding Lectin Polymorphisms in Clinical Tuberculosis. The Journal of Infectious Diseases 2003;188:777–82.		tps://doi.org/10.1086/377183.

76	Stanley SA, Raghavan S, Hwang WW, Cox JS. Acute infection and macrophage subversion by Mycobacterium tuberculosis require a specialized secretion system. Proceedings of the National Academy of Sciences 2003;100:13001–6.		https://doi.org/10.1073/pnas.2235593100 .
77	Suzuki Y, Miwa S, Akamatsu T, Suzuki M, Fujie M, Nakamura Y, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase in the pathogenesis of tuberculous pleurisy. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2013;17:1501–6.		https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0082 .
78	Suzuki Y, Suda T, Asada K, Miwa S, Suzuki M, Fujie M, et al. Serum Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity Predicts Prognosis of Pulmonary Tuberculosis. Clinical and Vaccine Immunology 2012;19:436–42.		https://doi.org/10.1128/CVI.05402-11 .
79	Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, McFarland R, Vickery TW, Ray JP, et al. Host Genotype-Specific Therapies Can Optimize the Inflammatory Response to Mycobacterial Infections. Cell 2012;148:434–46.		://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.023 .

80	Tonby K, Wergeland I, Lieske N v., Kvale D, Tasken K, Dyrhol-Riise AM. The COX- inhibitor indomethacin reduces Th1 effector and T regulatory cells in vitro in Mycobacterium tuberculosis infection. BMC Infectious Diseases 2016;16:599.		s://doi.org/10.1186/s12879-016-1938-8.
81	Weiner J, Maertzdorf J, Sutherland JS, Duffy FJ, Thompson E, Suliman S, et al. Metabolite changes in blood predict the onset of tuberculosis. Nature Communications 2018;9:5208.		https://doi.org/10.1038/s41467-018-07635-7.
82	Weiner J, Parida SK, Maertzdorf J, Black GF, Repsilber D, Telaar A, et al. Biomarkers of Inflammation, Immunosuppression and Stress Are Revealed by Metabolomic Profiling of Tuberculosis Patients. PLoS ONE 2012;7:e40221.		https://doi.org/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 α/β Double-Knockout Mice. Laboratory Investigation 2000;80:759–67.		https://doi.org/10.1038/labinvest.3780079.