

50. Munro J. C. Ligation of the ductus arteriosus. *Ann Surg.*, 1907, vol. 46, no. 3, pp. 335–338. doi:10.1097/0000658-190709000-00003.
51. Obladen M. History of the Ductus Arteriosus: 1. Anatomy and Spontaneous Closure. *Neonatology*, 2011, vol. 99, no. 2, pp. 83–89. doi: 10.1159/000308367.
52. Ohlsson A., Walia R., Shah S. S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst.*, 2015, no. 2, CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub6.
53. Park Myung K. *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th edition. Elsevier, 2014, 704 p.
54. Patel J., Marks K. A., Roberts I., Azzopardi D., Edwards A. D. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet*, 1995, vol. 346, no. 8969, pp. 255. doi:10.1016/s0140-6736(95)91304-1.
55. Patrinos M. E., Martin R. J. Apnea in the term infant. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2017, vol. 22, no. 4, pp. 240–244. doi: 10.1016/j.siny.2017.04.003.
56. Röhl M. Der operative Verschluss eines persistierenden Ductus Arteriosus bei Frühgeborenen durch ein mobiles OP-Team auf der neonatologischen Intensivstation. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Tübingen, 2016, 96 p.
57. Saldeño Y. P., Favareto V., Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J. Perinatology*, 2012, vol. 32, no. 12, pp. 953–958. doi:10.1038/jp.2012.31.
58. Shortland D. B., Gibson N. A., Levenge M. I., Archer L. N., Evans D. H., Shaw D. E. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1990, vol. 32, no. 5, pp. 386–393. doi:10.1111/j.1469-8749.1990.tb16957.x.
59. Simon S. R., van Zogchel L., Bas-Suárez M. P., Cavallaro G., Clyman R. I., Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*, 2015, vol. 108, no. 2, pp. 143–151. doi: 10.1159/000431281.
60. Sinha B. Controversies in Management of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. *J. Pulmon. Resp. Med.*, 2013, S13. doi:10.4172/2161-105X.S13-007.
61. Su B. H., Watanabe T., Shimizu M., Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 1997, vol. 77, no. 1, pp. 36–40. doi:10.1136/fn.77.1.f36.
62. Van Laere D., van Overmeire B., Gupta S., El Khuffash A., Savoia M., McNamara P. J., Schwarz C. E., de Boode W. P. European Special Interest Group “Neonatologist Performed Echocardiography” (NPE). Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.*, 2018, vol. 84, no. 1, pp. 46–56. doi: 10.1038/s41390-018-0077-x.
63. Wolf A. D., Lavine J. E. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev.*, 2000, vol. 21, no. 9, pp. 303–310. doi:10.1542/pir.21-9-303.
64. Zonnenberg I., de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.*, 2012, vol. 101, no. 3, pp. 247–251. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02468.x.

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки)
14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки)

УДК 616-092.19; 616-002.5

DOI 10.17021/2019.14.4.17.28

© Е.А. Живечкова, А.В. Лапштаева, 2019

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ИНИЦИАЦИИ И ТЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Живечкова Екатерина Александровна, ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: 8-917-006-25-55, e-mail: e.zhivechkova@yandex.ru.

Лапштаева Анна Васильевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел.: +7 (8342) 35-25-16, e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru.

Высокий уровень заболеваемости туберкулезом, рост числа случаев с множественной лекарственной устойчивостью и сочетанная патология с ВИЧ-инфекцией диктуют необходимость поиска новых мишеней для разработки современных диагностических тестов, вакцин и методов лечения туберкулеза. При распознавании фрагментов микобактерий иммунные клетки вырабатывают цитокины. Функциональные различия в синтезе цитокинов являются фактором дисрегуляции иммунной системы, что может привести к развитию заболевания. В обзоре изложены современные данные об основных цитокинах, участвующих в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции, оценено их влияние на течение и развитие заболевания, представлены данные об ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с туберкулезом.

Ключевые слова: цитокины, туберкулез, врожденный иммунитет, *Mycobacterium tuberculosis*, INF, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE INITIATION AND COURSE OF LUNG TUBERCULOSIS: A MODERN VIEW

Zhivechkova Ekaterina A., resident of the Department of Hospital Therapy No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia, tel.: 8-917-006-25-55, e-mail: e.zhivechkova@yandex.ru.

Lapshtaeva Anna V., Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research Ogarev Mordovia State University, 68 Bol'shevistskaya St., Saransk, 430005, Russia, tel.: +7 (8342) 35-25-16, e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru.

The high incidence of tuberculosis, the increase in the number of multidrug-resistant cases and the combined pathology with HIV infection dictate the need to search for new targets for the development of modern diagnostic tests, vaccines and treatment methods for tuberculosis. Immune cells produce cytokines when recognizing fragments of mycobacteria. Functional differences in cytokine synthesis are a factor in the immune system dysregulation, which can lead to the development of the disease. The review presents current data about the main cytokines involved in the immunopathogenesis of tuberculosis infection, assessed their impact on the course and development of the disease, presents data on the association of cytokine gene polymorphisms with tuberculosis.

Key words: cytokines, tuberculosis, innate immunity, *Mycobacterium tuberculosis*, INF, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12.

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу остается одной из глобальных проблем здравоохранения почти во всех странах мира, в том числе и в России. Внедрение новых диагностических методов и комплексного лечения позволило снизить показатели заболеваемости в Российской Федерации на 10 % за последние 5 лет. Однако, несмотря на успехи в данном направлении, обстановка по заболеваемости туберкулезом в нашей стране по-прежнему высока и составляет 44,4 на 100 тыс. населения, что примерно в 9 раз выше, чем в странах Европы [1]. Основными причинами, усложняющими борьбу с туберкулезом, является рост числа случаев рифампицин-резистентного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, а также сочетанная патология с ВИЧ-инфекцией [43]. С целью разработки новых диагностических тестов, вакцин и методов лечения исследователи в течение последних десятилетий пытаются определить, как иммунная система борется с *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), однако ввиду сложности и недостаточной изученности иммунопатогенеза туберкулеза эти попытки затруднены.

Известно, что местный иммунный ответ организма на начальном этапе заражения *M. tuberculosis* инициируется интенсивными провоспалительными реакциями, которые способствуют предупреждению распространения инфекции и формированию туберкулезной гранулемы или быстрой элиминации возбудителя из организма. Вдыхаемые микобактерии сначала задерживаются альвеолярными макрофагами, а затем происходит фагоцитоз, опосредованный различными рецепторами хозяина. Т-клетки, НКТ-клетки (Natural Killer T-cell) и гранулоциты являются важными клетками защиты организма, которые инициируют каскад хемокинов и цитокинов, стимулирующих поступление других макрофагов и Т-клеток в очаг заражения. Наряду с провоспалительными, хотя и в меньшей степени, начинается продукция противовоспалительных медиаторов, которые регулируют повреждение легочной ткани и постепенное снижение бактерицидной активности фагоцитарных клеток. Хемокины стимулируют фагоцитоз и хоминг нейтрофилов, а также лимфоцитов в очаг воспаления.

Настоящий обзор посвящен анализу роли цитокинов INF, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12 в инициации и течении туберкулезного воспаления.

IFN γ . Одним из ключевых цитокинов, запускающих каскад воспалительных реакций на *M. Tuberculosis*, является IFN γ . В раннюю фазу иммунного ответа IFN γ секретируется преимущественно естественными киллерами (NK) под воздействием стимулов IL-12 в синергии с IL-23, IL-18. Во время адаптивного иммунного ответа необходим контроль хронической фазы инфекции и на этом этапе основным источником IFN γ являются CD4⁺ Т-лимфоциты [22, 42, 52]. Однако существуют исследования, в которых указывается, что *M. tuberculosis* может ингибировать реакции IFN- γ у макрофагов человека и мыши. Обнаружено, что *M. tuberculosis* использует по меньшей мере два механизма для блокирования ответов на IFN- γ . Один из них инициируется липопroteинами, а другой – микобактериальным пептидогликаном, при этом оба механизма реализуются TLR2- и MyD88-независимым способом [11].

IFN γ , являясь провоспалительным цитокином, активирует моноциты/макрофаги, повышает экспрессию на них молекул МНС II класса, вследствие чего усиливается представление антигена Т-клеткам, и как следствие, макрофаги становятся более устойчивыми к инфекции и более эффективными при фагоцитозе *M. tuberculosis* [27]. IFN γ совместно с TNF- α поддерживают антимикробную активность моноцитов/макрофагов посредством индукции реакционноспособных кислородных и азотных промежуточных продуктов, участвуют в организации формирования гранул вокруг зараженных макрофагов [14].

Наличие рецептора IFN γ (IFN γ R) на эпителиальных и эндотелиальных клетках легких во время инфицирования *M. tuberculosis* необходимо для контроля клетками экспрессии IL-17, индукции CXCL2 и массивного нейтрофильного воспаления. В соответствии с этим, химерные мыши, у которых негемопoэтические клетки лишены IFN γ R, очень восприимчивы к инфекции *M. tuberculosis* [18].

Генетические исследования. Имеются противоречивые данные об ассоциации полиморфизма +874A/T гена IFN γ (rs2340561) с развитием туберкулеза органов дыхания. Установлено, что аллель T и гомозиготный генотип T/T являются иммуногенетическими факторами, обладающими протективным эффектом в отношении подверженности туберкулезу легких в русской, итальянской, турецкой и ханьской популяциях, тогда как в популяции пакистанцев генотип T/T оказался фактором риска развития туберкулеза легких [2, 10]. В то же время в индийской и русской популяциях обнаружено, что генотип A/A коррелирует с предрасположенностью к туберкулезу [7, 50].

IFN I типа. Роль IFN I типа в иммунном ответе на вирулентный *M. tuberculosis*, по сравнению с IFN γ , менее ясна, хотя IFN типа I и II имеют сходные STAT1-зависимые сигнальные пути. IFN I типа ингибируют индуцированную липополисахаридом экспрессию proIL-1 β и pro-IL-1 α клетками легких инфицированных мышей [23]. Точный механизм, посредством которого передача сигналов IFN-aR опосредует подавление экспрессии IL-1 α , IL-1 β миелоидными клетками до конца неясен.

Исследования K.D. Mayer-Barber с соавторами [34] показывают, что IFN I типа действуют на несколько типов мононуклеарных клеток для координации противовоспалительного ответа на инфекцию *M. tuberculosis*, подавляя продукцию IL-1 α , IL-1 β макрофагами. Позднее было выявлено, что при прогрессировании туберкулеза у больных в сыворотке крови и плевральной жидкости начинает высоко синтезироваться IFN- β , который при этом подавляет уровни IL-17 и повышает секрецию IFN- γ мононуклеарами [53]. Об ухудшении течения туберкулезного процесса также свидетельствует увеличение продукции IFN- α и IFN- γ . Антиген-индуцированная экспрессия интерферонов у больных туберкулезом ингибирует продукцию провоспалительного цитокина IL-1 посредством фактора транскрипции STAT1, подавляя каспазо-1-зависимое созревание IL-1 β , и опосредованно через продукцию IL-10 зависимым от STAT1 образом, при котором IL-10 уменьшает содержание IL-1 β [32].

Генетическое исследование, проведенное в японской популяции по изучению ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) с гранулематозными воспалительными заболеваниями легких, показало, что полиморфизм IFN- α 17 [551 T>G] гена IFN- α связан с восприимчивостью к саркоидозу, но не к туберкулезу [9].

TNF- α . Многие типы паттерн-распознающих рецепторов на дендритных клетках и макрофагах участвуют в распознавании *M. tuberculosis* и последующем высвобождении TNF- α . TNF- α является провоспалительным цитокином, продуцируемым инфицированными и неинфицированными макрофагами, CD4⁺- и CD8⁺ Т-лимфоцитами в ответ на возбудителя. Помимо этого, секреция TNF- α модулируется в макрофагах IFN- γ . Макрофаги, инфицированные *M. tuberculosis*, представляют антигены δ -Т-клеткам, которые при активации секретируют гранзим А, который, в свою очередь, индуцирует продукцию макрофагами TNF- α [46]. Лейкотриены участвуют в модуляции TNF- α аутокринным образом: липоксин А4 замедляет, тогда как лейкотриен В4 способствует продукции TNF- α в макрофагах [51], к тому же усиливает хоминг полиморфноядерных нейтрофилов.

Во время микобактериальной инфекции за счет непрерывного продуцирования TNF- α увеличивается число активированных макрофагов, что приводит к образованию типичных гранулематозных поражений, которые необходимы для ограничения и уничтожения проникших *M. Tuberculosis* [3, 19]. Тем не менее чрезмерная продукция TNF- α в инфицированных макрофагах индуцирует митохондриальные активные формы кислорода (ROS) через RIP1-RIP3-зависимые пути. Первоначально ROS, увеличивая антимикробицидную активность макрофагов, быстро индуцируют запрограммированный некроз (некроптоз). В результате происходит высвобождение микобактерий в экстрацеллюлярную среду, что способствует иммуносупрессии и индукции гипервоспалительной среды [41].

В экспериментальном исследовании R. Butler с соавторами было продемонстрировано, что дефицит RIP3 কিনаз защищал макрофаги от некроза. Тем не менее рост гранулем в легких таких мышей происходил в присутствии TNF- α за счет фосфорилирования псевдокиназного белка клеточной мембраны фибробластов MLKL (pMLKL) [13]. В то же время у авирулентных штаммов не было зафиксировано таких механизмов выживания: в инфицированных клетках повышалась проницаемость митохондриальной наружной мембраны, высвобождался цитохром C, что и приводило к запрограммированной гибели как фагоцитарных клеток, так и самих микобактерий.

Однако при низком содержании данного цитокина происходит прогрессирование инфекционного процесса, уменьшение бактерицидных свойств макрофагов и нарушение образования гранулемы [19]. Как показали исследования, удаление TNF- α во время хронической инфекции приводило к выраженной дезорганизации туберкулезной гранулемы и увеличению общей бактериальной нагрузки [15, 30]. Следует отметить, что непатогенные микобактерии вызывают более высокую продукцию TNF- α , чем патогенные штаммы, что указывает на противорегуляцию цитокина в миелоидных клетках во время туберкулеза в пользу патогена [39].

В исследовании, проведенном на обезьянах, зараженных *M. tuberculosis* и получающих моноклональные антитела к TNF- α , было отмечено, что при нейтрализации цитокина происходит повышение продукции IL-12p70, IL-2 и снижение IL-8, а внутри отмечалось увеличение CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих рецепторы таких хемокинов, как CXCR3 и CCR5. Таким образом, нейтрализация TNF- α антителами привела или к обострению первичного заболевания или к реактивации скрытой инфекции с увеличением бактериальной нагрузки и внелегочным распространением инфекции [30].

M.V. Rajagam с соавторами в своей работе показали, что в макрофагах, инфицированных туберкулезным липоарабиномананном и живыми *M. tuberculosis*, индуцируется экспрессия небольших некодирующих РНК miR-125b и miR-155, которые являются ограничивающими факторами для высвобождения TNF- α во время туберкулезной инфекции [39].

Генетические исследования. Роль полиморфного аллеля G-308A гена TNF α (rs1800629) при туберкулезной инфекции неоднозначна. Ряд авторов указывает на тот факт, что данная аллель значительно чаще встречается среди больных туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами и является фактором риска возникновения и развития туберкулеза [10]. Другие авторы отмечают протективную роль аллеля на первых этапах заболевания, однако при развитии деструктивных форм туберкулеза наличие такого высокопродуцирующего аллеля способствует ухудшению состояния и возникновению рецидивов [14]. Недавнее исследование Е.Г. Чуриной с соавторами показало, что генотип AA полиморфизма G-308A выполняет протективную функцию при туберкулезе, однако в целом секреция TNF α у пациентов с туберкулезом была ниже, чем у здоровых лиц [7].

IL-6. IL-6 является цитокином, который может проявлять как противо-, так и провоспалительные свойства. Запуская Th-2-ответ, IL-6 подавляет защитный иммунный ответ организма и способствует длительной персистенции *M. tuberculosis*. С другой стороны, IL-6 необходим при высокой микобактериальной нагрузке для усиления ответа Т-клеток. В модели с низкой нагрузкой *M. tuberculosis* отсутствие IL-6 приводило к задержке IFN- γ -ответа в легких и умеренному увеличению бактериальной нагрузки [16].

В недавних исследованиях предположили, что IL-6 является мощным биомаркером микобактериальных (*M. tuberculosis* H37Rv и H37Ra, *M. smegmatis*) инфекций и свидетельствует о туберкулезном процессе в активной стадии [45].

Генетические исследования. В мета-анализе, состоящем из 30 исследований типа случай-контроль, было сделано предположение о том, что полиморфизм IL-6 -174G/C может быть генетическим фактором, снижающим восприимчивость к туберкулезу у азиатов [28].

IL-10. Из противовоспалительных цитокинов при туберкулезной инфекции легких стоит отметить роль IL-10. Во время заражения *M. tuberculosis* IL-10 продуцируется инфицированными и неинфицированными макрофагами и незначительно регуляторными Т-клетками [3, 44]. IL-10 подавляет

активацию макрофагов, ингибирует индуцируемые IFN- γ гены, реакционноспособный кислород и промежуточные соединения азота, может ограничивать созревание и миграцию дендритных клеток при микобактериальном поглощении [33]. Во время туберкулезной инфекции синтез IL-10 легочными макрофагами и дендритными клетками зависит от IFN I типа [34].

В работах S. O'Leary с соавторами было доказано, что некоторые компоненты клеточной стенки микобактерий способствуют повышению секреции IL-10 макрофагами через 3 часа после их инфицирования. Это содействовало более эффективному созреванию фаголизосом в инфицированных макрофагах и снижению выживаемости *M. tuberculosis* [37]. Ингибирующее действие IL-10 на образование хемокина CXCL10 во время туберкулезной инфекции указывает на то, что IL-10 может ограничить хоминг клеток Th1-лимфоцитов из лимфатических узлов в легкие [40]. Также IL-10 оказывает влияние на IL-12p40, что снижает миграционную способность дендритных клеток [17]. В исследовании Л.Г. Тарасовой с соавторами наиболее высокая концентрация IL-10 была отмечена при распространенных процессах с деструкцией легочной ткани [5].

Однако взгляды ученых по поводу роли IL-10 противоречивы. К примеру, работа D. Higgins и соавторов [25] показала, что IL-10 играет центральную роль в защите от хронического воспаления легких, инфицированных *M. tuberculosis*, а полное удаление этого регуляторного компонента в конечном итоге приводит к прогрессированию заболевания. Несмотря на сильную экспрессию цитокинов Th1-типа в легких мышей IL-10 knockout-мышей, антимикробная активность фагоцитарных клеток не усиливалась. Это может быть частично объяснено наблюдением, что, кроме IL-10, еще TGF- β действует как ингибитор дифференцировки моноцитов в макрофаги. TGF- β снижает регуляцию специфических функций иммунного ответа макрофагов, таких как фагоцитоз, экспрессия МНС-II, оксид азота и производство супер-оксида [49]. Таким образом, секреция IL-10 эпителиоидными клетками и гигантскими клетками в туберкулезных гранулемах является механизмом, посредством которого иммунный ответ хозяина не может очистить инфекцию из-за подавления микробицидных функций.

Генетические исследования. Исследования по изучению полиморфизмов IL-10 -1082G/A, -819C/T и -592A/C не выявили их связи с риском развития туберкулеза легких в общей популяции. При анализе группы европейцев полиморфизм IL-10 -1082G/A был связан с риском туберкулеза в рецессивной модели, а полиморфизм IL-10 -592A/C был в значительной степени связан с риском туберкулеза у азиатов в гомозиготной и рецессивной модели [10, 28]. В исследовании больных туберкулезом в русской популяции была обнаружена корреляция гиперпродукции IL-10 и носительства аллели A и генотипа AA (C-592A) гена IL-10 [6]. В работе Л.Г. Тарасовой с соавторами было установлено, что риск развития и тяжесть течения туберкулеза снижаются у лиц-носителей сочетания гаплотипов -3954 C/T гена IL-1 β и -1082 G/A гена IL-10 [4].

IL-12. Стимулирование Толл-подобных рецепторов (TLR), в частности TLR2 и TLR4, образцами патогенности *M. tuberculosis* способствует повышению секреции IL-12. Активный гетеродимер IL-12p70 состоит из двух гликозилированных субъединиц – p40 и p35. Исследования авторов продемонстрировали различную роль этих субъединиц в контроле над микобактериальной инфекцией [26]. Мыши, у которых отсутствовала субъединица p40, более восприимчивы к *M. tuberculosis*. У них отмечено увеличение бактериального роста, высокая смертность и снижение продукции IFN- γ Т-клетками, по сравнению с p35-дефицитными мышами. Гомодимер IL-12p40 (IL-12p80) способствует развитию незрелых дендритных клеток в зрелые и активации наивных Т-лимфоцитов. Вероятнее всего, гомодимер IL-12p80 действует очень рано в ткани, инфицированной микобактериями, тогда как гетеродимер IL-12p70 действует в лимфатическом узле [20]. Более того, IL-12 может регулировать *M. tuberculosis*-специфическую экспрессию IL-21 CD4⁺Tfh, который, в свою очередь, способствует высокой экспрессии IL-2, TNF- α , IFN- γ [29].

Рецептор для IL-12p70 в своем строении имеет две субъединицы – IL-12R β 1 и IL-12R β 2. Рецептор к IL-12p70 на покоящихся Т-лимфоцитах конституционно представлен только одной субъединицей (β 1), что снижает его сродство к стимулирующим сигналам IL-12p70. Известно о нескольких случаях у детей и одном случае у взрослого с дефицитом IL-12R β 1, когда дефект в гене этого рецептора привел к распространенному диссеминированному туберкулезу [12, 48].

Маннозный липоарабиноманнан клеточной стенки *M. tuberculosis* способен повышать экспрессию SOCS1 в гомологах DC-SIGN рецептора, таких как DC-SIGNR1 (CD209b) и lymph node-SIGN, что оказывает ингибирующее действие на секрецию IL-12 [24, 47].

Генетические исследования. При мутации гена IL-12B, отвечающего за кодирование IL-12p40, уменьшается продукция IL-12p70 и, как следствие, IFN- γ , что проявляется повышенной восприимчивостью организма к туберкулезной инфекции [38]. SNP в области 3'UTR гена IL12B

(+ 1188A/C rs3212227) модулирует уровни IL-12p40 и ассоциирован с восприимчивостью к туберкулезу в популяции афроамериканцев [35]. S. Thada и соавторами было выяснено, что генотипы AC и CC ассоциированы с туберкулезом легких [50]. Эти результаты совпали с результатами исследования, проведенного на территории России, где было обнаружено, что генотип CC является защитным, а генотип AC ассоциирован с восприимчивостью к *M. tuberculosis* [36].

Другое исследование, проведенное среди российского населения, показало, что аллель С чаще встречается у больных туберкулезом [21]. Метаанализ G. Liu с соавторами, состоящий из 11 исследований типа случай-контроль, показал, что наличие аллели А снижает риск развития туберкулеза легких у кавказцев, а аллель С является фактором риска у кавказцев, но не у азиатов и африканцев [31]. Исследование у населения Северной Индии показало, что наличие в генах IL-12 таких SNP, как rs3213094 и rs3212220 свидетельствует о генетической предрасположенной устойчивости к туберкулезу [8].

Таким образом, механизмы взаимодействия *M. tuberculosis* с иммунной системой хозяина многочисленны, а течение и исход инфекционного процесса в значительной степени определяются состоянием иммунной защиты. Имунокомпетентные клетки и продуцируемые ими цитокины осуществляют контроль за инфекционным процессом. Функциональные различия в синтезе цитокинов являются фактором дисрегуляции иммунной системы, что может предрасполагать к развитию заболевания. Неблагоприятный прогрессирующий характер заболевания связан со снижением продукции цитокинов Th1 типа, имеющих важное значение в противотуберкулезном иммунитете. INF γ , TNF- α , IL-6, IL-12 имеют как протективную, так и патогенную функции в ответе на *M. tuberculosis*, что определяется недостаточностью или избытком их продукции. Адекватная продукция цитокинов-антагонистов TNF α и IL-10 уравнивает процессы микобактериальной нагрузки, активации макрофагов и процессы апоптоза покоящихся макрофагов.

Блокирование цитокинов может представлять собой потенциальную мишень для адьювантной иммунотерапии при лечении туберкулеза, в том числе устойчивого к обычным лекарственным средствам (туберкулез с широкой и множественной лекарственной устойчивостью). Нацеливание на компоненты *M. tuberculosis*, которые усиливают секрецию IL-10, может представлять собой новый подход к разработке и лечению туберкулеза легких.

Список литературы

1. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24.
2. Никулина, Е. Л. Аллельный полиморфизм гена IFN γ при туберкулезе легких / Е. Л. Никулина, И. О. Наследникова, О. И. Уразова, О. В. Воронкова, В. В. Новицкий, Е. В. Некрасов, О. В. Филинюк, Е. Г. Чурина, К. О. Михеева, Р. Р. Хасанова, В. А. Серебрякова, Н. А. Сухаленцева, Е. Л. Никулина // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 259–264.
3. Тарасова, Л. Г. Иммунные аспекты коллагенового обмена при туберкулезе / Л. Г. Тарасова, Е. Н. Стрельцова // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 51–55.
4. Тарасова, Л. Г. Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе / Л. Г. Тарасова, Е. Н. Стрельцова, Б. И. Кантемирова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 4–9.
5. Тарасова, Л. Г. Патогенетическая роль TNF- α , IL-1b, IL-10 и аутоантител к коллагену I и III типов при туберкулезе легких / Л. Г. Тарасова, Е. Н. Стрельцова, Н. А. Попова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 177–178.
6. Чурина, Е. Г. Полиморфизм генов иммуносупрессорных цитокинов IL-10 и TGF- β при туберкулезной инфекции / Е. Г. Чурина, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, О. В. Филинюк // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 107–113.
7. Чурина, Е. Г. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких / Е. Г. Чурина, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, А. В. Ситникова, С. Э. Бармина // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 149–156.
8. Abhimanyu. Differential serum cytokine levels are associated with cytokine gene polymorphisms in north Indians with active pulmonary tuberculosis / Abhimanyu, I. R. Mangangcha, P. Jha, K. Arora, M. Mukerji, J. N. Banavaliker, V. Brahmachari, M. Bose // Infect. Genet. Evol. – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 1015–1022.
9. Akahoshi, M. Association between IFN- α genotype and the risk of sarcoidosis / M. Akahoshi, M. Ishihara, N. Remus, K. Uno, K. Miyake, T. Hirota, K. Nakashima, A. Matsuda, M. Kanda, T. Enomoto, S. Ohno, H. Nakashima, J. L. Casanova, J. M. Hopkin, M. Tamari, X. Q. Mao, T. Shirakawa // Hum. Genet. – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. 503–509.
10. Ansari, A. Cytokine gene polymorphisms across tuberculosis clinical spectrum in Pakistani patients / A. Ansari, N. Talat, B. Jamil, Z. Hasan, T. Razzaki, G. Dawood, R. Hussain // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 1–7.

11. Banaiee, N. Potent inhibition of macrophage responses to IFN- γ by live virulent mycobacterium tuberculosis is independent of mature mycobacterial lipoproteins but dependent on TLR2 / N. Banaiee, E. Z. Kincaid, U. Buchwald, W. R. Jacobs, J. D. Ernst // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, № 5. – P. 3019–3027.
12. de Beaucoudrey, L. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency : a survey of 141 patients from 30 countries / L. de Beaucoudrey, A. Samarina, J. Bustamante, A. Cobat, S. Boisson-Dupuis, J. Feinberg, S. Al-Muhsen, L. Janni \acute{e} re, Y. Rose, M. de Suremain, X. F. Kong, O. Filipe-Santos, A. Chagnier, C. Picard, A. Fischer, F. Dogu, A. Ikinciogullari, G. Tanir, S. Al-Hajjar, S. Al-Jumaah, H. H. Frayha, Z. AlSum, S. Al-Ajaji, A. Alangari, A. Al-Ghoniaum, P. Adimi, D. Mansouri, I. Ben-Mustapha, J. Yancoski, B. Z. Garty, C. Rodriguez-Gallego, I. Caragol, N. Kutukculer, D. S. Kumararatne, S. Patel, R. Doffinger, A. Exley, O. Jeppsson, J. Reichenbach, D. Nadal, Y. Boyko, B. Pietrucha, S. Anderson, M. Levin, L. Schanden \acute{e} , K. Schepers, A. Efirra, F. Mascart, M. Matsuoka, T. Sakai, C. A. Siegrist, K. Freceerova, R. Bluetters-Sawatzki, J. Bernh \ddot{o} ft, J. Freihorst, U. Baumann, D. Richter, F. Haerynck, F. De Baets, V. Novelli, D. Lammass, C. Vermylen, D. Tuerlinckx, C. Nieuwhof, M. Pac, W. H. Haas, I. M \ddot{u} ller-Fleckenstein, B. Fleckenstein, J. Levy, R. Raj, A. C. Cohen, D. B. Lewis, S. M. Holland, K. D. Yang, X. Wang, X. Wang, L. Jiang, X. Yang, C. Zhu, Y. Xie, P. P. Lee, K. W. Chan, T. X. Chen, G. Castro, I. Natera, A. Codoceo, A. King, L. Bezrodnik, D. Di Giovani, M. I. Gaillard, D. de Moraes-Vasconcelos, A. S. Grumach, A. J. da Silva Duarte, R. Aldana, F. J. Espinosa-Rosales, M. Bejaoui, A. A. Bousfiha, J. E. Baghdadi, N. \ddot{O} zbek, G. Aksu, M. Keser, A. Somer, N. Hatipoglu, C. Aydogmus, S. Asilsoy, Y. Camcioglu, S. G \ddot{u} lle, T. T. Ozgur, M. Ozen, M. Oleastro, A. Bernasconi, S. Mamishi, N. Parvaneh, S. Rosenzweig, R. Barbouche, S. Pedraza, Y. L. Lau, M. S. Ehlayel, C. Fieschi, L. Abel, O. Sanal, J. L. Casanova // *Medicine (Baltimore).* – 2010. – Vol. 89, № 6. – P. 381–402.
13. Butler, R. E. Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis-infected host cells to phospho-MLKL driven necroptosis is dependent on cell type and presence of TNF α / R. E. Butler, N. Krishnan, W. Garcia-Jimenez, R. Francis, A. Martyn, T. Mendum, S. Felemban, N. Locker, F. J. Salguero, B. Robertson, G. R. Stewart // *Virulence.* – 2017. – Vol. 8, № 8. – P. 1820–1832.
14. Ceylan, E. Evaluation of TNF-alpha gene (G308A) and MBL2 gene codon 54 polymorphisms in Turkish patients with tuberculosis / E. Ceylan, M. Karkucak, H. Coban, M. Karadag, T. Yakut // *J. Infect. Public Health.* – 2017. – Vol. 10, № 6. – P. 774–777.
15. Chakravarty, S. D. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs / S. D. Chakravarty, G. Zhu, M. C. Tsai, V. P. Mohan, S. Marino, D. E. Kirschner, L. Huang, J. Flynn, J. Chan // *Inf. Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 3. – P. 916–926.
16. Cooper, A. M. Role of innate cytokines in mycobacterial infection / A. M. Cooper, K. D. Mayer-Barber, A. Sher // *Mucosal Immunology.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 252–260.
17. Demangel, C. Autocrine IL-10 impairs dendritic cell (DC)-derived immune responses to mycobacterial infection by suppressing DC trafficking to draining lymph nodes and local IL-12 production / C. Demangel, P. Bertolino, W. J. Britton // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – Vol. 32, № 4. – P. 994–1002.
18. Desvignes, L. Interferon- γ -responsive nonhematopoietic cells regulate the immune response to Mycobacterium tuberculosis / L. Desvignes, J. D. Ernst // *Immunity.* – 2009. – Vol. 31, № 6. – P. 974–985.
19. Fallahi-Sichani, M. Multiscale computational modeling reveals a critical role for TNF- α receptor 1 dynamics in tuberculosis granuloma formation / M. Fallahi-Sichani, M. El-Kebir, D. E. Kirschner, J. J. Linderman // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186, № 6. – P. 3472–3483.
20. Feng, C. G. Maintenance of pulmonary Th1 effector function in chronic tuberculosis requires persistent IL-12 production / C. G. Feng, D. Jankovic, M. Kullberg, A. Cheever, C. A. Scanga, S. Hieny, P. Caspar, G. S. Yap, A. Sher // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 7. – P. 4185–4192.
21. Freidin, M. B. Association between the 1188 A/C polymorphism in the human IL12B gene and Th1-mediated infectious diseases / M. B. Freidin, A. A. Rudko, O. V. Kolokolova, A. K. Strelis, V. P. Puzryev // *Int. J. Immunogenet.* – 2006. – Vol. 33, № 3. – P. 231–232.
22. Gallegos, A. M. A gamma interferon independent mechanism of CD4 T cell mediated control of M. tuberculosis infection in vivo / A. M. Gallegos, J. W. van Heijst, M. Samstein, X. Su, E. G. Pamer, M. S. Glickman // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. e1002052.
23. Guarda, G. Type I Interferon inhibits Interleukin-1 production and inflammasome activation / G. Guarda, M. Braun, F. Staehli, A. Tardivel, C. Mattmann, I. F \ddot{o} rster, M. Farlik, T. Decker, R. A. Du Pasquier, P. Romero, J. Tschopp // *Immunity.* – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 213–223.
24. Gupta, D. Suppression of TLR2-induced IL-12, reactive oxygen species, and inducible nitric oxide synthase expression by Mycobacterium tuberculosis antigens expressed inside macrophages during the course of infection / D. Gupta, S. Sharma, J. Singhal, A. T. Satsangi, C. Antony, K. Natarajan // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, № 10. – P. 5444–5455.
25. Higgins, D. M. Lack of IL-10 alters inflammatory and immune responses during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection / D. M. Higgins, J. Sanchez-Campillo, A. G. Rosas-Taraco, E. J. Lee, I. M. Orme, M. Gonzalez-Juarrero // *Tuberculosis.* – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 149–157.
26. H \ddot{o} lscher, C. A protective and agonistic function of IL-12p40 in mycobacterial infection. / C. H \ddot{o} lscher, R. A. Atkinson, B. Arendse, N. Brown, E. Myburgh, G. Alber, F. Brombacher // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167, № 12. – P. 6957–6966.

27. Hussain, S. Level of interferon gamma in the blood of tuberculosis patients / S. Hussain, N. Afzal, K. Javaid, M. I. Ullah, T. Ahmad // *Iran J. Immunol.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 240–246.
28. Ke Z. IL-10 Polymorphisms and tuberculosis susceptibility : an updated meta-analysis. / Z. Ke, L. Yuan, J. Ma, X. Zhang, Y. Guo, H. Xiong // *Yonsei Med. J.* – 2015. – Vol. 56, № 5. – P. 1274–1287.
29. Li, L. Mycobacterium tuberculosis-specific IL-21+IFN- γ +CD4⁺ T cells are regulated by IL-12 / L. Li, Y. Jiang, S. Lao, B. Yang, S. Yu, Y. Zhang, C. Wu // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0147356.
30. Lin, P. L. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent Mycobacterium tuberculosis infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model / P. L. Lin, A. Myers, L. Smith, C. Bigbee, M. Bigbee, C. Fuhrman, H. Grieser, I. Chiosea, N. N. Voiteneck, S. V. Capuano, E. Klein, J. L. Flynn // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, № 2. – P. 340–350.
31. Liu, G. Association between IL12B polymorphisms and tuberculosis risk : a meta-analysis / G. Liu, G. Li, Y. Xu, N. Song, S. Shen, D. Jiang, W. Zeng, H. Wang // *Infect. Genet. Evol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 401–407.
32. Ma, J. Tuberculosis antigen-induced expression of IFN- α in tuberculosis patients inhibits production of IL-1 β / J. Ma, B. Yang, S. Yu, Y. Zhang, X. Zhang, S. Lao, X. Chen, B. Li, C. Wu // *FASEB J.* – 2014. – Vol. 28, № 7 – P. 3238–3248.
33. Marino, S. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis : A next-generation two-compartmental model / S. Marino, A. Myers, J. L. Flynn, D. E. Kirschner // *J. Theor. Biol.* – 2010. – Vol. 265, № 4. – P. 586–598.
34. Mayer-Barber, K. D. Innate and adaptive interferons suppress IL-1 α and IL-1 β production by distinct pulmonary myeloid subsets during Mycobacterium tuberculosis infection / K. D. Mayer-Barber, B. B. Andrade, D. L. Barber, S. Hieny, C. G. Feng, P. Caspar, S. Oland, S. Gordon, A. Sher // *Immunity.* – 2011. – Vol. 35, № 6. – P. 1023–1034.
35. Morris, G. A. Interleukin 12B (IL12B) genetic variation and pulmonary tuberculosis: a study of cohorts from The Gambia, Guinea-Bissau, United States and Argentina / G. A. Morris, D. R. Edwards, P. C. Hill, C. Wejse, C. Bisseye, R. Olesen, T. L. Edwards, J. R. Gilbert, J. L. Myers, M. E. Stryjewski, E. Abbate, R. Estevan, C. D. Hamilton, A. Tacconelli, G. Novelli, E. Brunetti, P. Aaby, M. Sodemann, L. Østergaard, R. Adegbola, S. M. Williams, W. K. Scott, G. Sirugo // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. e16656.
36. Naslednikova, I. O. Allelic polymorphism of cytokine genes during pulmonary tuberculosis / I. O. Naslednikova, O. I. Urazova, O. V. Voronkova, A. K. Strelis, V. V. Novitsky, E. L. Nikulina, R. R. Hasanova, T. E. Kononova, V. A. Serebryakova, O. A. Vasileva, N. A. Suhalentseva, E. G. Churina, A. E. Kolosova, T. V. Fedorovich // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 148, № 2. – P. 175–180.
37. O’Leary, S. IL-10 blocks phagosome maturation in Mycobacterium tuberculosis--infected human macrophages / S. O’Leary, M. P. O’Sullivan, J. Keane // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 45, № 1. – P. 172–180.
38. Ottenhoff, T. H. Control of human host immunity to mycobacteria / T. H. Ottenhoff, F. A. Verreck, M. A. Hoeve, E. van de Vosse // *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).* – 2005. – Vol. 85, № 1–2. – P. 53–64.
39. Rajaram, M. V. Mycobacterium tuberculosis lipomannan blocks TNF biosynthesis by regulating macrophage MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) and microRNA miR-125b / M. V. Rajaram, B. Ni, J. D. Morris, M. N. Brooks, T. K. Carlson, B. Bakthavachalu, D. R. Schoenberg, J. B. Torrelles, L. S. Schlesinger // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, № 42. – P. 17408–17413.
40. Redford, P. S. Enhanced protection to Mycobacterium tuberculosis infection in IL-10-deficient mice is accompanied by early and enhanced Th1 responses in the lung / P. S. Redford, A. Boonstra, S. Read, J. Pitt, C. Graham, E. Stavropoulos, G. J. Bancroft, A. O’Garra // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40, № 8. – P. 2200–2210.
41. Roca, F. J. TNF dually mediates resistance and susceptibility to mycobacteria via mitochondrial reactive oxygen species / F. J. Roca, L. Ramakrishnan // *Cell.* – 2013. – Vol. 153, № 3. – P. 521–534.
42. Rueda, C. M. Characterization of CD4 and CD8 T cells producing IFN- γ in human latent and active tuberculosis / C. M. Rueda, N. D. Marín, L. F. García, M. Rojas // *Tuberculosis.* – 2010. – Vol. 90, № 6. – P. 346–353.
43. Sharma, A. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa : a mathematical modelling study. / A. Sharma, A. Hill, E. Kurbatova, M. van der Walt, C. Kvasnovsky, T. E. Tupasi, J. C. Caoili, M. T. Gler, G. V. Volchenkov, B. Y. Kazenny, O. V. Demikhova, J. Bayona, C. Contreras, M. Yagui, V. Leimane, S. N. Cho, H. J. Kim, K. Kliiman, S. Akksilp, R. Jou, J. Ershova, T. Dalton, P. Cegielski // *Lancet. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 7. – P. 707–715.
44. Sharma, P. K. FoxP3⁺ regulatory T cells suppress effector T-cell function at pathologic site in miliary tuberculosis / P. K. Sharma, P. K. Saha, A. Singh, S. K. Sharma, B. Ghosh, D. K. Mitra // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 11. – P. 1061–1070.
45. Singh, P. P. Interleukin-6 : a potent biomarker of mycobacterial infection / P. P. Singh, A. Goyal // *SpringerPlus.* – 2013. – Vol. 2. – P. 686.
46. Spencer, C. T. Granzyme A produced by $\gamma\delta$ 2 T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen / C. T. Spencer, G. Abate, I. G. Sakala, M. Xia, S. M. Truscott, C. S. Eickhoff, R. Linn, A. Blazevic, S. S. Metkar, G. Peng, C. J. Froelich, D. F. Hoft // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. e1003119.

47. Srivastava, V. Toll-like receptor 2 and DC-SIGNR1 differentially regulate suppressors of cytokine signaling 1 in dendritic cells during Mycobacterium tuberculosis infection / V. Srivastava, M. Manchanda, S. Gupta, R. Singla, D. Behera, G. Das, K. Natarajan // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 38. – P. 25532–25541.
48. Tabarsi, P. Lethal tuberculosis in a previously healthy adult with IL-12 receptor deficiency / P. Tabarsi, M. Marjani, N. Mansouri, P. Farnia, S. Boisson-Dupuis, J. Bustamante, L. Abel, P. Adimi, J. L. Casanova, D. Mansouri // *J. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 537–539.
49. Takaki, H. TGF- β 1 suppresses IFN- γ -induced NO production in macrophages by suppressing STAT1 activation and accelerating iNOS protein degradation / H. Takaki, Y. Minoda, K. Koga, G. Takaesu, A. Yoshimura, T. Kobayashi // *Genes Cells.* – 2006. – Vol. 11, № 8. – P. 871–882.
50. Thada, S. Polymorphisms of IFN- γ (+874A/T) and IL-12 (+1188A/C) in tuberculosis patients and their household contacts in Hyderabad, India / S. Thada, M. Ponnana, R. Sivangala, L. Joshi, M. Alasandagutti, M. S. Ansari, R. R. Schumann, V. Valluri, S. Gaddam // *Hum. Immunol.* – 2016. – Vol. 77, № 7. – P. 559–565.
51. Tobin, D. M. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections / D. M. Tobin, F. J. Roca, S. F. Oh, R. McFarland, T. W. Vickery, J. P. Ray, D. C. Ko, Y. Zou, N. D. Bang, T. T. Chau, J. C. Vary, T. R. Hawn, S. J. Dunstan, J. J. Farrar, G. E. Thwaites, M. C. King, C. N. Serhan, L. Ramakrishnan // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, № 3. – P. 434–446.
52. Wang, F. International Immunopharmacology The source of Mycobacterium tuberculosis-specific IFN- γ production in peripheral blood mononuclear cells of TB patients / F. Wang, L. Mao, H. Hou, S. Wu, M. Huang, B. Yin, J. Huang, Q. Zhu, Y. Pan, Z. Sun // *Int. Immunopharmacol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 39–45.
53. Zhang, X. The immune characterization of interferon- β responses in tuberculosis patients. / X. Zhang, Y. Sun, C. He, X. Qiu, D. Zhou, Z. Ye, Y. Long, T. Tang, X. Su, J. Ma // *Microbiol. Immunol.* – 2018. – Vol. 62, № 4. – P. 281–290.

References

1. Nechaeva O. B. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii [TB situation in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15–24.
2. Nikulina E. L., Naslednikova I. O., Urazova O. I., Voronkova O. V., Novitskiy V. V., Nekrasov E. V., Filinyuk O. V., Churina E. G., Mikheeva K. O., Hasanova R. R., Serebryakova V. A., Sukharentseva N. A. Allel'nyy polimorfizm gena IFN γ pri tuberkuleze legkikh [Allelic polymorphism of IFN γ gene in patients with pulmonary tuberculosis]. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*, 2010, vol. 12, no. 3, pp. 259–264.
3. Tarasova L. G., Strel'tsova E. N. Immunnye aspekty kollagenovogo obmena pri tuberkuleze [Immune aspects of collagen exchange in tuberculosis]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 51–55.
4. Tarasova L. G., Strel'tsova E. N., Kantemirova B. I. Immunogeneticheskie predposylki narusheniya metabolizma kollagena pri tuberkuleze [Immunogenetic background of collagen metabolism disorders in tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2015, no. 11, pp. 4–9.
5. Tarasova L. G., Strel'tsova E. N., Popova N.A. Patogeneticheskaya rol' TNF-a, IL-1b, IL-10 i autoantitel k kollagenu I i III tipov pri tuberkuleze legkikh [Pathogenetic role of TNF-a, IL-1b, IL-10 and autoantibodies to type I and III collagen in pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2015, no. 5, pp. 177–178.
6. Churina E. G., Urazova O. I., Novitskiy V. V., Filinyuk O. V. Polimorfizm genov immunosupressornykh tsitokinov IL-10 i TGF- β pri tuberkuleznoy infektsii [Polymorphism of genes of immunosuppressive cytokine IL-10 and TGF- β at tuberculosis infection]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 107–113.
7. Churina E. G., Urazova O. I., Novitskiy V. V., Sitnikova A. V., Barmina S. E. Funktsional'nyy polimorfizm genov provospalitel'nykh tsitokinov pri tuberkuleze legkikh [Functional polymorphism of the pro-inflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis]. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 149–156.
8. Abhimanyu, Mangangcha I. R., Jha P., Arora K., Mukerji M., Banavaliker J. N., Brahmachari V., Bose M. Differential serum cytokine levels are associated with cytokine gene polymorphisms in north Indians with active pulmonary tuberculosis. *Infect. Genet. Evol.*, 2011, vol. 11, no. 5, pp. 1015–1022.
9. Akahoshi M., Ishihara M., Remus N., Uno K., Miyake K., Hirota T., Nakashima K., Matsuda A., Kanda M., Enomoto T., Ohno S., Nakashima H., Casanova J. L., Hopkin J. M., Tamari M., Mao X. Q., Shirakawa T. Association between IFN- α genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum. Genet.*, 2004, vol. 114, no. 5, pp. 503–509.
10. Ansari A., Talat N., Jamil B., Hasan Z., Razzaki T., Dawood G., Hussain R. Cytokine gene polymorphisms across tuberculosis clinical spectrum in Pakistani patients. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 3, pp. 1–7.
11. Banaiee N., Kincaid E. Z., Buchwald U., Jacobs W. R., Ernst J. D. Potent inhibition of macrophage responses to IFN γ by live virulent mycobacterium tuberculosis is independent of mature mycobacterial lipoproteins but dependent on TLR2. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 5, pp. 3019–3027.

12. de Beaucoudrey L., Samarina A., Bustamante J., Cobat A., Boisson-Dupuis S., Feinberg J., Al-Muhsen S., Janni re L., Rose Y., Suremain M. de, Kong X. F., Filipe-Santos O., Chappier A., Picard C., Fischer A., Dogu F., Ikinociogullari A., Tanir G., Al-Hajjar S., Al-Jumaah S., Frayha H. H., AlSum Z., Al-Ajaji S., Alangari A., Al-Ghonaum A., Adimi P., Mansouri D., Ben-Mustapha I., Yancoski J., Garty B. Z., Rodriguez-Gallego C., Caragol I., Kutukculer N., Kumararatne D. S., Patel S., Doffinger R., Exley A., Jeppsson O., Reichenbach J., Nadal D., Boyko Y., Pietrucha B., Anderson S., Levin M., Schanden  L., Schepers K., Efra A., Mascart F., Matsuoka M., Sakai T., Siegrist C. A., Freceirova K., Bluetters-Sawatzki R., Bernh ft J., Freihorst J., Baumann U., Richter D., Haerynck F., Baets F. De, Novelli V., Lammas D., Vermeylen C., Tuerlinckx D., Nieuwhof C., Pac M., Haas W. H., M ller-Fleckenstein I., Fleckenstein B., Levy J., Raj R., Cohen A. C., Lewis D. B., Holland S. M., Yang K. D., Wang X., Wang X., Jiang L., Yang X., Zhu C., Xie Y., Lee P. P., Chan K. W., Chen T. X., Castro G., Natera I., Codoceo A., King A., Bezrodnik L., Giovanni D. Di, Gaillard M.L., Moraes-Vasconcelos D. de, Grumach A. S., da Silva Duarte A. J., Aldana R., Espinosa-Rosales F. J., Bejaoui M., Bousfiha A. A., Baghdadi J. E.,  zbek N., Aksu G., Keser M., Somer A., Hatipoglu N., Aydogmus C., Asilsoy S., Camcioglu Y., G lle S., Ozturk T. T., Ozen M., Oleastro M., Bernasconi A., Mamishi S., Parvaneh N., Rosenzweig S., Barbouche R., Pedraza S., Lau Y. L., Ehlayel M. S., Fieschi C., Abel L., Sanal O., Casanova J. L. Revisiting human IL-12R 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)*, 2010, vol. 89, no. 6, pp. 381–402. doi:10.1097/MD.0b013e3181fdd832.
13. Butler R. E., Krishnan N., Garcia-Jimenez W., Francis R., Martyn A., Mendum T., Felemban S., Locker N., Salguero F. J., Robertson B., Stewart G. R. Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis-infected host cells to phospho-MLKL driven necroptosis is dependent on cell type and presence of TNF- . *Virulence*, 2017, vol. 8, no. 8, pp. 1820–1832.
14. Ceylan E., Karkucak M., Coban H., Karadag M., Yakut T. Evaluation of TNF-alpha gene (G308A) and MBL2 gene codon 54 polymorphisms in Turkish patients with tuberculosis. *J. Infect. Public Health*, 2017, vol. 10, no. 6, pp. 774–777.
15. Chakravarty S. D., Zhu G., Tsai M. C., Mohan V. P., Marino S., Kirschner D. E., Huang L., Flynn J., Chan J. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. *Inf. Immun.* 2008, vol. 76, no. 3, pp. 916–926.
16. Cooper A. M., Mayer-Barber K. D., Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal Immunology*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 252–260.
17. Demangel C., Bertolino P., Britton W. J. Autocrine IL-10 impairs dendritic cell (DC)-derived immune responses to mycobacterial infection by suppressing DC trafficking to draining lymph nodes and local IL-12 production. *Eur. J. Immunol.*, 2002, vol. 32, no. 4, pp. 994–1002.
18. Desvignes L., Ernst J. D. Interferon- -responsive nonhematopoietic cells regulate the immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Immunity*, 2009, vol. 31, no. 6, pp. 974–985.
19. Fallahi-Sichani M., El-Kebir M., Kirschner D. E., Linderman J. J. Multiscale computational modeling reveals a critical role for TNF-  receptor 1 dynamics in tuberculosis granuloma formation. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 6, pp. 3472–3483.
20. Feng C. G., Jankovic D., Kullberg M., Cheever A., Scanga C. A., Hieny S., Caspar P., Yap G. S., Sher A. Maintenance of pulmonary Th1 effector function in chronic tuberculosis requires persistent IL-12 production. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, no. 7, pp. 4185–4192.
21. Freidin M. B., Rudko A. A., Kolokolova O. V., Strelis A. K., Puzyrev V. P. Association between the 1188 A/C polymorphism in the human IL-12B gene and Th1-mediated infectious diseases. *Int. J. Immunogenet.*, 2006, vol. 33, no. 3, pp. 231–232.
22. Gallegos A. M., van Heijst J. W., Samstein M., Su X., Pamer E. G., Glickman M. S. A gamma interferon independent mechanism of CD4 T cell mediated control of M. tuberculosis infection in vivo. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7, no. 5, pp. e1002052. doi:10.1371/journal.ppat.1002052.
23. Guarda G., Braun M., Staehli F., Tardivel A., Mattmann C., F rster I., Farlik M., Decker T., Du Pasquier R. A., Romero P., Tschopp J. Type I Interferon inhibits Interleukin-1 production and inflammasome activation. *Immunity*, 2011, vol. 34, no. 2, pp. 213–223.
24. Gupta D., Sharma S., Singhal J., Satsangi A. T., Antony C., Natarajan K. Suppression of TLR2-induced IL-12, reactive oxygen species, and inducible nitric oxide synthase expression by Mycobacterium tuberculosis antigens expressed inside macrophages during the course of infection. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 10, pp. 5444–5455.
25. Higgins D. M., Sanchez-Campillo J., Rosas-Taraco A. G., Lee E. J., Orme I. M., Gonzalez-Juarrero M. Lack of IL-10 alters inflammatory and immune responses during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*, 2009, vol. 89, no. 2, pp. 149–157.
26. H lscher C., Atkinson R. A., Arendse B., Brown N., Myburgh E., Alber G., Brombacher F. A protective and agonistic function of IL-12p40 in mycobacterial infection. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, no. 12, pp. 6957–6966.
27. Hussain S., Afzal N., Javaid K., Ullah M. I., Ahmad T. Level of interferon gamma in the blood of tuberculosis patients. *Iran J. Immunol.*, 2010, vol. 7, no. 4, pp. 240–246.
28. Ke Z., Yuan L., Ma J., Zhang X., Guo Y., Xiong H. IL-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: an updated meta-analysis. *Yonsei Med. J.*, 2015, vol. 56, no. 5, pp. 1274–1287.

29. Li L., Jiang Y., Lao S., Yang B., Yu S., Zhang Y., Wu C. Mycobacterium tuberculosis-specific IL-21+IFN- γ +CD4⁺ T cells are regulated by IL-12. *Plos One*, 2016, vol. 11, no. 1, pp. e0147356. doi: 10.1371/journal.pone.0147356.
30. Lin P. L., Myers A., Smith L., Bigbee C., Bigbee M., Fuhrman C., Grieser H., Chiosea I., Voitenek N. N., Capuano S. V., Klein E., Flynn J. L. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent Mycobacterium tuberculosis infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.*, 2010, vol. 62, no. 2, pp. 340–350.
31. Liu, G. Association between IL12B polymorphisms and tuberculosis risk: a meta-analysis / G. Liu, G. Li, Y. Xu, N. Song, S. Shen, D. Jiang, W. Zeng, H. Wang // *Infect., Genet. Evol.* – 2014/ - Vol. 21. – P. 401-407.
32. Ma J., Yang B., Yu S., Zhang Y., Zhang X., Lao S., Chen X., Li B., Wu C. Tuberculosis antigen-induced expression of IFN- α in tuberculosis patients inhibits production of IL-1 β . *FASEB J.*, 2014, vol. 28, no. 7, pp. 3238–3248.
33. Marino S., Myers A., Flynn J. L., Kirschner D. E. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis: a next-generation two-compartmental model. *J. Theor. Biol.*, 2010, vol. 265, no. 4, pp. 586–598.
34. Mayer-Barber K. D., Andrade B. B., Barber D. L., Hieny S., Feng C. G., Caspar P., Oland S., Gordon S., Sher A. Innate and adaptive interferons suppress IL-1 α and IL-1 β production by distinct pulmonary myeloid subsets during Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunity*, 2011, vol. 35, no. 6, pp. 1023–1034.
35. Morris G. A., Edwards D. R., Hill P. C., Wejse C., Bisseye C., Olesen R., Edwards T. L., Gilbert J. R., Myers J. L., Stryjewski M. E., Abbate E., Estevan R., Hamilton C. D., Tacconelli A., Novelli G., Brunetti E., Aaby P., Sodemann M., Østergaard L., Adegbola R., Williams S. M., Scott W. K., Sirugo G. Interleukin 12B (IL12B) genetic variation and pulmonary tuberculosis: a study of cohorts from The Gambia, Guinea-Bissau, United States and Argentina. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 2, p. e16656. doi: 10.1371/journal.pone.0016656.
36. Naslednikova I. O., Urazova O. I., Voronkova O. V., Strelis A. K., Novitsky V. V., Nikulina E. L., Hasanova R. R., Kononova T. E., Serebryakova V. A., Vasileva O. A., Suhalentseva N. A., Churina E. G., Kolosova A. E., Fedorovich T. V. Allelic polymorphism of cytokine genes during pulmonary tuberculosis. *Bulletin of experimental biology and medicine.*, 2009, vol. 148, no. 2, pp. 175–180.
37. O’Leary S., O’Sullivan M. P., Keane J. IL-10 blocks phagosome maturation in Mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011, vol. 45, no. 1, pp. 172–180.
38. Ottenhoff T. H., Verreck F. A., Hoeve M. A., van de Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 2005, vol. 85, no. 1–2, pp. 53–64.
39. Rajaram M. V., 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.
40. Redford P. S., Boonstra A., Read S., Pitt J., Graham C., Stavropoulos E., Bancroft G. J., O’Garra A. Enhanced protection to Mycobacterium tuberculosis infection in IL-10-deficient mice is accompanied by early and enhanced Th1 responses in the lung. *Eur. J. Immunol.*, 2010, vol. 40, no. 8, pp. 2200–2210.
41. Roca F. J., Ramakrishnan L. TNF dually mediates resistance and susceptibility to mycobacteria via mitochondrial reactive oxygen species. *Cell*, 2013, vol. 153, no. 3, pp. 521–534. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.022.
42. Rueda C. M., Marín N. D., García L. F., Rojas M. Characterization of CD4 and CD8 T cells producing IFN- γ in human latent and active tuberculosis. *Tuberculosis*, 2010, vol. 90, no. 6, pp. 346–353. doi:10.1016/j.tube.2010.09.003.
43. Sharma A., Hill A., Kurbatova E., Walt M. van der, Kvasnovsky C., Tupasi T. E., Caoili J. C., Gler M. T., Volchenkov G. V., Kazenny B. Y., Demikhova O. V., Bayona J., Contreras C., Yagui M., Leimane V., Cho S. N., Kim H. J., Kliiman K., Akksilp S., Jou R., Ershova J., Dalton T., Cegielski P. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modelling study. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 7, pp. 707–715. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30247-5.
44. Sharma P. K., Saha P. K., Singh A., Sharma S. K., Ghosh B., Mitra D. K. FoxP3⁺ regulatory T cells suppress effector T-cell function at pathologic site in miliary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 179, no. 11, pp. 1061–1070. doi:10.1164/rccm.200804-529OC.
45. Singh P. P., Goyal A. Interleukin-6: a potent biomarker of mycobacterial infection. *Springerplus*, 2013, vol. 2, p. 686. doi:10.1186/2193-1801-2-686.
46. Spencer C. T., Abate G., Sakala I. G., Xia M., Truscott S. M., Eickhoff C. S., Linn R., Blazevic A., Metkar S. S., Peng G., Froelich C. J., Hoft D. F. Granzyme A produced by $\gamma\delta$ 2 T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 1, p. e1003119. doi: 10.1371/journal.ppat.1003119.
47. Srivastava V., Manchanda M., Gupta S., Singla R., Behera D., Das G., Natarajan K. Toll-like receptor 2 and DC-SIGNR1 differentially regulate suppressors of cytokine signaling 1 in dendritic cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Biol. Chem.*, 2009, vol. 284, no. 38, pp. 25532–25541. doi:10.1074/jbc.M109.006221.

48. Tabarsi P., Marjani M., Mansouri N., Farnia P., Boisson-Dupuis S., Bustamante J., Abel L., Adimi P., Casanova J. L., Mansouri D. Lethal tuberculosis in a previously healthy adult with IL-12 receptor deficiency. *J. Clin. Immunol.*, 2011, vol. 31, no. 4, pp. 537–539. doi: 10.1007/s10875-011-9523-9.
49. Takaki H., Minoda Y., Koga K., Takaesu G., Yoshimura A., Kobayashi T. TGF- β 1 suppresses IFN- γ -induced NO production in macrophages by suppressing STAT1 activation and accelerating iNOS protein degradation. *Genes Cells*, 2006, vol. 11, no. 8, pp. 871–882. doi: 10.1111/j.1365-2443.2006.00988.x.
50. Thada S., Ponnana M., Sivangala R., Joshi L., Alasandagutti M., Ansari M. S., Schumann R. R., Valluri V., Gaddam S. Polymorphisms of IFN- γ (+874A/T) and IL-12 (+1188A/C) in tuberculosis patients and their household contacts in Hyderabad, India. *Hum. Immunol.*, 2016, vol. 77, no. 7, pp. 559–565. doi: 10.1016/j.humimm.2016.04.016.
51. Tobin D. M., Roca F. J., Oh S. F., McFarland R., Vickery T. W., Ray J. P., Ko D. C., Zou Y., Bang N. D., Chau T. T., Vary J. C., Hawn T. R., Dunstan S. J., Farrar J. J., Thwaites G. E., King M. C., Serhan C. N., Ramakrishnan L. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell*, 2012, vol. 148, no. 3, pp. 434–446. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.023.
52. Wang F., Mao L., Hou H., Wu S., Huang M., Yin B., Huang J., Zhu Q., Pan Y., Sun Z. The source of Mycobacterium tuberculosis-specific IFN- γ production in peripheral blood mononuclear cells of TB patients. *Int. Immunopharmacol.*, 2016, vol. 32, pp. 39–45. doi:10.1016/j.intimp.2016.01.012.
53. Zhang X., Sun Y., He C., Qiu X., Zhou D., Ye Z., Long Y., Tang T., Su X., Ma J. The immune characterization of interferon- β responses in tuberculosis patients. *Microbiol. Immunol.*, 2018, vol. 62, no. 4, pp. 281–290. doi:10.1111/1348-0421.12583.