



Суркова Л.К.✉, Иванова А.Л., Будник О.А., Бабченко И.В., Кривошеева Ж.И.  
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,  
Минск, Беларусь

## Латентная туберкулезная инфекция: ключевые аспекты патогенеза

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования – Суркова Л.К.; сбор и обработка материала – Иванова А.Л., Бабченко И.В.; написание текста – Суркова Л.К.; редактирование – Будник О.А., Кривошеева Ж.И.

Подана: 19.10.2024

Принята: 23.11.2024

Контакты: strinovich96@gmail.com

### Резюме

---

В обзоре обобщены данные по молекулярным и клеточным механизмам патогенеза латентного туберкулеза. Уровень распространения латентной туберкулезной инфекции в мире остается высоким и, несмотря на его снижение за последние три десятилетия, является недостаточным для достижения цели ВОЗ по элиминации туберкулеза. Лица с латентной туберкулезной инфекцией представляют собой резервуар инфекции с риском развития активного туберкулеза у 5–10% инфицированных лиц в течение жизни.

Рассмотрены основные патогенетические механизмы персистенции и особенности возбудителя туберкулеза в латентном дормантном состоянии. Описаны изменения экспрессии генов, возникающие в ответ на защитные реакции хозяина, которые являются необходимым условием для выживания *M. tuberculosis*.

Акцентируется внимание на иммунологических механизмах развития устойчивости макроорганизма к персистенции *M. tuberculosis*, включая реакции, опосредованные макрофагами и Т-клеточным иммунитетом. Показано, что адаптивные иммунные реакции через Т-клетки, посредством секреции  $\gamma$ IFN и TNF $\alpha$  и цитотоксической функции Т-клеток, повышают способность макрофага контролировать рост *M. tuberculosis*. Представлены данные о влиянии генетики хозяина на восприимчивость к туберкулезной инфекции. Понимание основных молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе развития латентной туберкулезной инфекции, будет способствовать решению важной задачи – улучшению терапевтических и профилактических стратегий для туберкулеза.

**Ключевые слова:** латентная туберкулезная инфекция, дормантность, экспрессия генов, иммунный ответ, генетическая подверженность

---

Surkova L. ✉, Ivanova A., Budnik O., Babchenok I., Krivosheeva Zh.  
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis,  
Minsk, Belarus

## Latent Tuberculosis Infection: Key Aspects of Pathogenesis

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** conception and design of the study – Surkova L.; collection and processing of material – Ivanova A., Babchenok I.; writing the text – Surkova L.; editing – Budnik O., Krivosheeva Zh.

Submitted: 19.10.2024

Accepted: 23.11.2024

Contacts: strinovich96@gmail.com

### Abstract

The review summarizes data on the molecular and cellular mechanisms of the pathogenesis of latent tuberculosis. The prevalence of latent tuberculosis infection in the world remains high and, despite its decline over the past three decades, is insufficient to achieve the WHO goal of eliminating tuberculosis. Persons with latent tuberculosis infection represent a reservoir of infection with a risk of developing active tuberculosis in 5–10% of infected persons during their lifetime.

The main pathogenetic mechanisms of persistence and features of the causative agent of tuberculosis in a latent dormant state are considered. Changes in gene expression that occur in response to host defense reactions, which are a prerequisite for the survival of *M. tuberculosis*, are described.

Attention is focused on the immunological mechanisms of the development of resistance of the macroorganism to the persistence of *M. tuberculosis*, including reactions mediated by macrophages and T-cell immunity. It is shown that adaptive immune responses via T cells, through the secretion of  $\gamma$ IFN and TNF $\alpha$  and the cytotoxic function of T cells, increase the ability of macrophages to control the growth of *M. tuberculosis*. Data on the influence of host genetics on susceptibility to tuberculosis infection are presented. Understanding the basic molecular and cellular mechanisms underlying the development of latent tuberculosis infection will contribute to solving an important task – improving therapeutic and preventive strategies for tuberculosis.

**Keywords:** latent tuberculosis infection, dormatality, gene expression, immune response, genetic susceptibility

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа на ранее попавшие в организм антигены *M. tuberculosis* при отсутствии клинических проявлений активного туберкулеза [1, 2]. По последним оценкам ВОЗ, четверть населения мира инфицирована *M. tuberculosis*. Лица с ЛТБИ представляют собой резервуар инфекции с риском развития активного туберкулеза у 5–10% инфицированных лиц.

При инфицировании *M. tuberculosis* возможны следующие клинические исходы: полная элиминация микобактерий туберкулеза, развитие активного туберкулеза либо ЛТБИ и реактивация ЛТБИ в активный туберкулез.

Для достижения цели ВОЗ по ликвидации туберкулеза как угрозы общественному здравоохранению к 2050 году необходима комплексная стратегия, направленная на выявление и лечение не только активного, но и латентного туберкулеза [2].

За последние десятилетия возросла интенсивность исследований по проблеме латентного туберкулеза. Но многие вопросы ЛТБИ остаются предметом дальнейшего изучения, в частности понимание генетических механизмов реактивации латентной туберкулезной инфекции в активную форму, точная локализация и способность персистирующей микобактериальной популяции к развитию клеточных реакций в организме. Активно ведутся поиски биомаркеров, которые могли бы дифференцировать ЛТБИ и активный туберкулез, и новых диагностических средств точной идентификации лиц с ЛТБИ [3]. Остается до конца не выясненной эффективность превентивного лечения в разных группах риска и длительность защитного эффекта превентивной химиотерапии [4].

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости дальнейших исследований для понимания механизмов взаимодействия человека и *M. tuberculosis* в аспекте ЛТБИ.

Распространенность ЛТБИ остается на высоком уровне во всем мире, хотя уровень распространения инфицирования *M. tuberculosis* за последние три десятилетия снизился, однако это снижение происходит медленно и является недостаточным для достижения цели ВОЗ по элиминации туберкулеза [5]. В работе Houben R.M. и соавт. [6] с использованием математического моделирования дана оценка бремени ЛТБИ в разных регионах мира. По данным авторов, в 2014 году глобальное бремя ЛТБИ составило 23%, в то же время Северо-Восточная Азия, Тихоокеанский и Африканский регионы имели более высокие показатели распространения латентного туберкулеза (около 80%).

В настоящее время общепризнанным является положение о том, что ЛТБИ – это не стабильное состояние, как считалось ранее, а, скорее, это широкий спектр иммунных состояний (прерывистых, транзиторных или прогрессирующих), которые различаются степенью взаимодействия между репликацией возбудителя и резистентностью хозяина и могут привести к начальному, затем субклиническому и, наконец, активному заболеванию туберкулезом [7]. В течении латентной туберкулезной инфекции выделяют 3 периода [8]:

- преаллергический – 6–8 недель от момента заражения человека *M. tuberculosis*, при котором клинические проявления туберкулеза отсутствуют;
- аллергический – от нескольких месяцев до продолжительности всей жизни человека с положительной реакцией на антигены *M. tuberculosis*;
- развитие активного туберкулеза.

*M. tuberculosis* первично инфицирует альвеолярные макрофаги (частично дендритные клетки) хозяина, развивая особые стратегии выживания и размножения в этих клетках. *M. tuberculosis* относятся к внутриклеточной инфекции с высокой способностью к персистенции – длительному пребыванию возбудителя в организме хозяина. Микробное персистирование означает, что микробы переживают неблагоприятные условия за счет активации большого количества генетических и, как следствие, биохимических изменений, происходящих в клетке.

Одним из основных патогенетических механизмов развития персистенции является dormantность, переход в покоящееся (спящее) состояние со снижением метаболической активности, при котором бактерии сохраняют свою жизнеспособность при отсутствии репликации [9, 10].

Состояние покоя – это обратимое метаболическое состояние, связанное с переходом от реплицирующихся к нереплицирующимся бактериям, при котором микроорганизмы способны выживать в течение длительного времени, демонстрируя стратегию уклонения от иммунитета [11].

Пребывание микобактерий туберкулеза в dormantном состоянии контролируется генами, относящимися к регулону dormantности (около 48 генов) – DosR (*dormancy survival regulais*), который играет ключевую роль в адаптации микроорганизма к изменениям окислительно-метаболического потенциала и гипоксии и обеспечивает функции, связанные с состоянием покоя возбудителя. При нарастании гипоксии включается регулон длительной гипоксии EHR (*enduring hipoxic response*) (около 200 генов). В дальнейшем включаются гены анаэробного метаболизма, которые, вероятно, пролонгируют выживание в dormantном состоянии. Основной опасностью персистенции *M. tuberculosis* является возможность их выхода из dormantного состояния (ресусцитация), обусловленная другими генами [12] и кодируемыми ими белками Rpf (*resuscitation promoting factor*). Персистенция микобактерий внутри макрофага зависит также от внутриэндосомной концентрации железа. Испытывающая дефицит железа микобактерия не способна к внутриклеточному персистированию.

Адаптации микобактерий к резким изменениям условий окружающей среды способствуют гены, кодирующие гемоглиноподобные белки, которые играют роль антиокислительных протекторов и ловушек для избытка кислорода в фагосомах. Белки, кодирующиеся этими генами, обладают способностью связывать активные формы азота и кислорода и нейтрализовать их токсическое действие.

Еще одним механизмом персистенции является толерантность к лекарственным препаратам и развитие устойчивости к антибиотикам. В персистирующих микобактериях резко снижается метаболизм, и они не реагируют на антибактериальные препараты [13]. Лекарственная толерантность к противотуберкулезным препаратам может длиться десятилетиями в связи с отсутствием у dormantных микобактерий соответствующих мишеней для препаратов [14].

В свою очередь, уменьшение активных метаболических процессов приводит к дефициту лекарственных мишеней в покоящихся микобактериях, что препятствует эрадикации возбудителя.

К механизмам адаптации микобактерий относят «quorum sensing» (чувство кворума), которое имеется у микобактерий и позволяет им образовывать защитные биопленки [15]. В биопленках взаимодействие в популяции бактерий осуществляется при увеличении плотности бактерий. Когда концентрация аутоиндукторов (специальные молекулы) возрастает, происходит активация или индукция определенных генов, экспрессия которых приводит к изменению поведения микроорганизмов [16].

При развитии dormantного состояния у микобактерий замедляется внутриклеточный метаболизм, редуцируется напряжение кислорода (гипоксия), уменьшается потребление железа, происходит потеря питательных веществ, определяется низкий pH, отмечается усиление продукции окисей азота и монооксида углерода [17].

Исследование протеома dormantных микобактерий показало, что у них понижена экспрессия более 150 белков, при этом dormantные *M. tuberculosis* синтезируют белки, которые не экспрессируются во время репликации [18–20]. Популяция *M. tuberculosis* при ЛТБИ отличается особенностями (табл. 1).

Ранее считалось, что dormantные микобактерии – это «полноценные» микобактерии, не размножающиеся или слабо размножающиеся. Ряд исследователей считают, что это самые обычные туберкулезные микобактерии в незначительном количестве, не способные ни вызвать патологию, ни индуцировать полноценный иммунный ответ [21–24].

Открытый Дорожкой И.Р. и Земсковой З.С. [25] феномен L-трансформации микобактерий туберкулеза с полной и частичной потерей клеточной оболочки с резким снижением метаболизма может рассматриваться как механизм персистенции в особых L-формах [24]. Существует мнение, что в организме хозяина одновременно присутствуют как активно делящиеся микобактерии, так и бактерии в dormantном состоянии. Их взаимодействие друг с другом и клеточной иммунной системой определяет проявление инфекции на уровне организма [26].

Группой исследователей [27] была предложена модель двухфазового развития латентной туберкулезной инфекции, согласно которой в первые год-два после заражения микобактерии находятся в «раннем латентном состоянии», т. е. размножаются и накапливают мутации в геноме *M. tuberculosis*. Поэтому риск перехода инфекции в активную фазу повышен. Если же этого не произойдет, бактерия со временем переходит во вторую «позднюю латентную фазу», при которой они почти не размножаются и резко снижается частота новых мутаций в геноме *M. tuberculosis* и риск перехода в активную фазу становится ниже. Большинство противотуберкулезных препаратов, которые назначают сегодня, действуют на размножающиеся бактерии, и поэтому они могут быть эффективными для «ранней латентной фазы» и могут оказаться бесполезными на поздней стадии ЛТБИ [27].

После попадания *M. tuberculosis* в макрофаг микобактерии оказываются под воздействием факторов, направленных на их уничтожение. К таким факторам относятся: слияние фагосом с лизосомами, воздействие в образующихся фаголизосомах низких концентраций pH, активных форм кислорода, оксида азота, лизосомальных ферментов и токсических пептидов.

Только когда макрофаг становится некротическим, микобактерия высвобождается и распространяется по всему организму [28].

**Таблица 1**  
**Особенности популяции *M. tuberculosis* в организме при латентной туберкулезной инфекции**  
**Table 1**  
**Peculiarities of the *M. tuberculosis* population in the body during latent tuberculosis infection**

Малочисленность
Снижение метаболической активности, переход в состояние покоя (dormantность)
Отсутствие репликации
Возможность выхода из dormantного состояния
Сложный механизм выживания и выхода из dormantного состояния

Однако микобактерия, используя молекулярные механизмы, блокирует слияние фагосом и лизосом, ингибирует свободные радикалы кислорода, снижает аутофагические механизмы врожденного иммунитета и ингибирует апоптоз инфицированного макрофага [29]. Степень инициации иммунного ответа зависит от функционирования основных мембранных клеточных рецепторов, осуществляющих захват *M. tuberculosis*, таких как: макрофагальный маннозный рецептор (CD206), рецептор комплемента 3 (CD11b/CD8), дендритная клеточно-специфическая молекула межклеточной адгезии (DC-SIGN или CD209, лектин-1 и -5, Toll-подобные рецепторы (TLR1, TLR2, TLR6, TLR9)) [30].

*M. tuberculosis* не допускают своего полного уничтожения путем перехода в дормантное состояние, при котором они невосприимчивы к воздействию неблагоприятных факторов. На системном уровне болезнь переходит в латентное состояние [29] с образованием особых конгломератов (гранулем), состоящих преимущественно из клеток иммунной системы [31].

Гранулема, с одной стороны, препятствует распространению инфекции, а с другой – способствует размножению микобактерий, изолируя их от воздействия иммунной системы, что обеспечивает долговременную нишу, необходимую для ЛТБИ [26].

Инфицированные *M. tuberculosis* макрофаги генерируют внеклеточные микровезикулярные частицы [32]. Внешне мембранные везикулы (outer membrane vesicles – OMVs) являются основным механизмом межклеточной коммуникации [33]. Внеклеточные везикулы (экзосомы) переносят разные классы биомолекул, в т. ч. биологически активные полипептиды, нуклеиновые кислоты и другие соединения [34]. Высвобождение бактериальных везикул позволяет *M. tuberculosis* достигать CD4+ Т-клеток [35].

Экзосомы, выделенные из инфицированных *M. tuberculosis* макрофагов, могут способствовать выживанию и персистенции микобактерий или усиливать их вирулентность [28, 36].

Иммунный ответ на *M. tuberculosis* при ЛТБИ сложен, не полностью изучен и отличается от иммунных реакций при активном туберкулезе [37, 38].

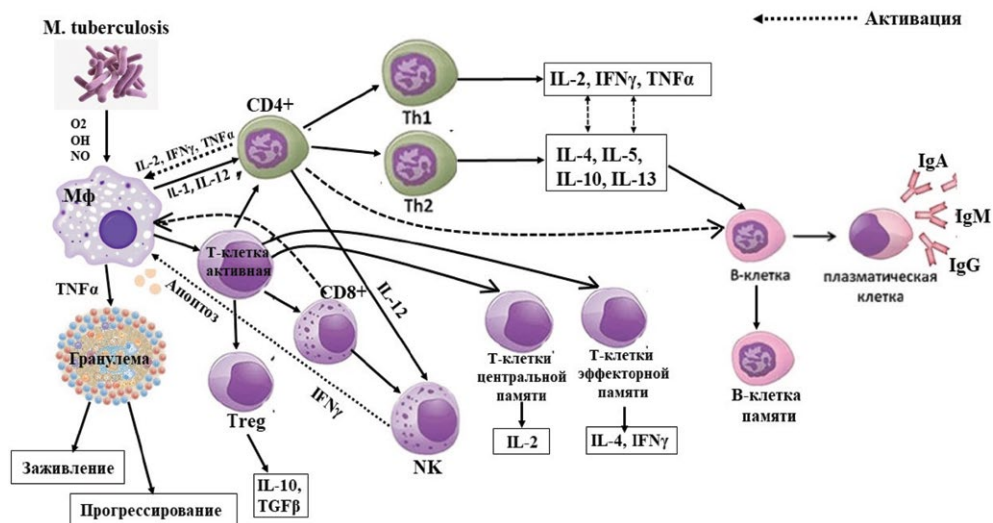
У лиц, инфицированных микобактериями, ЛТБИ развивается посредством тонко регулируемых иммунных реакций [38]. Взаимодействия *M. tuberculosis* с различными классами рецепторов клеток хозяина запускает активацию макрофагов.

Макрофаг осуществляет фагоцитоз, процессинг, презентацию антигена Т-клеткам и запускает каскад цитокиновой продукции, влияющий на пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток хозяина. В то же время макрофаг является нишей для *M. tuberculosis*.

Во время фагоцитоза *M. tuberculosis* запускается набор рецепторов, которые индуцируют адаптивный иммунный Т-клеточный ответ с экспрессией провоспалительных (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18,  $\gamma$ IFN и TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4, IL-5, IL-13, TGF $\beta$ ) цитокинов и хемокинов (CXCL10, CXCL8, MCP-1, RANTES).

Активированные CD4+ Т-клетки помогают макрофагам контролировать внутриклеточные микобактерии посредством секреции цитокинов и цитотоксической функции Т-лимфоцитов [39–42].

В дополнение к прямым эффекторным функциям CD4+ Т-клетки обеспечивают функции других иммунных клеток, участвующих в ЛТБИ, включая CD8+ Т-клетки, а также продукцию антител В-клетками [43, 44] (см. рисунок).



**Схема иммунного ответа при развитии туберкулезной инфекции**  
**Scheme of the immune response during the development of tuberculosis infection**

Взаимодействие активированных макрофагов и CD4+ T-клеток играет центральную роль в контроле *M. tuberculosis* при ЛТБИ [38]. Влияние *M. tuberculosis* на течение иммунного ответа зависит от стадии активации клеток и баланса цитокинов. Отличия распознавания микобактерий T-клетками при активном и латентном туберкулезе связаны со свойствами антигенов, экспрессируемых *M. tuberculosis* на разных стадиях роста и размножения, и особенностями реагирования на них иммунокомпетентных клеток и их продуктов [24]. Иммунная активация с помощью  $\gamma$ IFN и TNF $\alpha$  может усиливать контроль микобактерий за счет ускорения созревания фагосом, продукции микробицидных эффекторов и индуцирования аутофагии [45, 46].

У большинства людей, у которых нет ослабленного иммунитета, адаптивные иммунные реакции контролируют рост *M. tuberculosis* через T-клетки, а также цитотоксические функции субпопуляций T-клеток, реагирующих на антигены микобактерий, и T-клетки памяти.

CD4+ T-клетки, экспрессирующие  $\gamma$ IFN, TNF $\alpha$ , IL-2, связанные с защитными реакциями и эффекторными T-клетками памяти, играют центральную роль в контроле *M. tuberculosis*. Состояние ЛТБИ определяется балансом иммунной системы организма хозяина, которая контролирует распространение патогена, но не может полностью уничтожить бактерии.

Любое нарушение иммунного баланса в последующие годы создает условия для реактивации сохранившейся популяции *M. tuberculosis* и развития активного туберкулеза.

Недавние исследования показали, что большинство клеточно-опосредованных иммунных реакций находятся под контролем микроРНК (miRs) [47–49]. MiRs – это небольшие РНК, длиной 18–25 нуклеотидов, которые участвуют в регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа [50–53]. Микобактерии туберкулеза способны ингибировать экспрессию микроРНК в клетках [54].

Нарушение регуляции miRs хозяина на посттранскрипционном уровне влияет на иммунный ответ и воспаление [29]. В обзоре С. Carranza и соавт. [4] показана значимость микроРНК как биомаркера реактивации ЛТБИ.

Существенными факторами, влияющими на восприимчивость к туберкулезной инфекции, являются генетические особенности хозяина [37, 55]. В основе приспособления к переходу *M. tuberculosis* в «дремлющее» состояние лежат генетические факторы макроорганизма и детерминируемый ими уровень иммунологической реактивности [56].

К генам, влияющим на восприимчивость/резистентность хозяина к туберкулезному возбудителю, относят гены главного комплекса гистосовместимости – HLA-комплекса (HLADRB1 и HLADQB1). Генетические маркеры HLADRB1 (B5, B15, B12, HLA-Cw1) определяют резистентность к туберкулезной инфекции, а HLA-Cw4, B17, B27, DRB1\*13 детерминируют восприимчивость к туберкулезу. Генетическая предрасположенность к туберкулезу у детей связана с аллелями \*04 и \*16, а генетическая устойчивость – с аллелями \*03, \*11, \*12 системы HLA локуса DRB1 [57].

К группе генов-кандидатов подверженности туберкулезу относится ген NRAMP1 (ген макрофагального белка) – ассоциированный с естественной резистентностью к туберкулезу, который ограничивает внутриклеточное размножение возбудителя [58]. Предполагается, что белок гена NRAMP1 (современное название гена SLC11A) регулирует мембранный транспорт двухвалентных ионов железа в цитоплазме макрофага.

У лиц, восприимчивых к туберкулезной инфекции, часто встречается мутация по гену этого белка. Если микроорганизм попадает в макрофаг хозяина, у которого существует немутированная версия гена, то патоген быстро разрушается внутри фаголизосомы с последующим антигенпредставлением и развитием полноценного иммунного ответа [59, 60]. Установлено, что в различных этнических популяциях полиморфизмы гена ASAP1 связаны с восприимчивостью хозяина к туберкулезу [61]. Экспрессия ASAP1 влияет на миграцию дендритных клеток, играющих важную роль в инициации адаптивного иммунного ответа на внедрение возбудителя туберкулеза. Cui J. и соавт. [62] показали в эксперименте, что ASAP1 опосредует регуляцию миграции макрофагов, что может влиять на антимикробную и иммунологическую дисфункцию фагоцитарных клеток.

К генам, определяющим сложные взаимодействия *M. tuberculosis* и хозяина, относят гены рецептора витамина D (VDR), ген интерлейкина 1B (IL 1B) и его рецепторного антагониста (IL1RN), ген интерлейкина 12B и гены Toll-подобных белков (TLR2, TLR4), полиморфизм которых может быть фактором, повышающим чувствительность к туберкулезной инфекции [63–66].

Мутации в цитокиновых генах гамма-рецептора интерферона (IFNGR1 и IFNGR2) проявляются в ослаблении сигнала IFN $\gamma$  – ключевого активатора антимикобактериальной активности макрофагов. Гетерозиготный генотип полиморфного варианта гена IFNG связан с развитием туберкулеза у детей с ЛТБИ, что позволяет данный генотип рассматривать в качестве дополнительного фактора риска заболевания [67]. Абсолютная недостаточность IFNGR1 и IFNGR2 предопределяет необратимость инфекционного процесса с ослабленным гранулемообразованием [68]. Информация обо всех упомянутых генах приведена в табл. 2.

**Таблица 2**  
**Гены предрасположенности к туберкулезу**  
**Table 2**  
**Genes of predisposition to tuberculosis**

NRAMP1	Ген макрофагального белка, ассоциированный с естественной резистентностью, кодирует белок, являющийся транспортером двухвалентного железа
ASAP1	Ген восприимчивости к туберкулезной инфекции
DS-SIGN (CD209)	Ген рецептора, распознающий <i>M. tuberculosis</i> , инициирует иммунный ответ
HLA-Cw4, B17, B27, DRB1*13	Гены главного комплекса гистосовместимости, детерминируют восприимчивость к туберкулезу
HLADRB1*15 (B5, B15, B12, HLA-Cw4)	Гены главного комплекса гистосовместимости, определяют резистентность к туберкулезу
VDR	Ген рецептора витамина D
IL1RN-VNTR	Ген рецепторного антагониста к интерлейкину 1
TLR2, TLR4	Гены Toll-подобных белков
IFNGR1, IFNGR2	Гены рецептора интерферона гамма

В работе Roe J.K. и соавт. [69] ген *BATF2* был отмечен как биомаркер, повышенный уровень экспрессии которого позволяет уверенно различать пациентов с активным туберкулезом и здоровых индивидов, лиц с ЛТБИ и давно выздоровевших от туберкулеза.

Таким образом, по последним оценкам ВОЗ, четверть населения планеты инфицирована *M. tuberculosis*, что ассоциируется с высоким бременем развития латентной туберкулезной инфекции. Открытия последних десятилетий раскрывают сложную картину развития ЛТБИ, в которой участвуют генетические факторы хозяина и самого возбудителя, а также механизмы врожденного и адаптивного иммунитета.

Микобактерии туберкулеза, будучи фагоцитированными, развивают механизмы внутриклеточного выживания с переходом в дормантное состояние. Пребывание микобактерий в дормантном состоянии контролируется генами, относящимися к регулону дормантности – *DosR*.

В большинстве случаев индуцированный *M. tuberculosis* иммунный ответ хозяина способен останавливать рост микобактерий либо за счет инактивации микобактерий, либо опосредуя состояние ЛТБИ. Основными механизмами иммунного ответа хозяина на *M. tuberculosis* являются запуск апоптоза, индукция аутофагии, активация CD4+ и CD8+ Т-клеток, стимуляция секреции IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ . Взаимодействие активированных макрофагов и CD4+ Т-клеток играет центральную роль в контроле *M. tuberculosis* при ЛТБИ. Важную роль в патогенезе ЛТБИ играют гены цитокинов, которые определяют эффективность иммунного ответа на внедрение патогена и способность к его элиминации из организма. Латентное состояние характеризуется иммунологическим равновесием с предполагаемым контролем за репликацией микобактерий, и при нарушении равновесия возможна трансформация латентной формы в активный туберкулез.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection*. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Litvinov V. Latent tuberculosis infection – myth or reality? *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2011;6:3–9. (in Russian)
4. Carranza C., Pedraza-Sanchez S., de Oyarzabal-Mendez E., Torres M. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. *Front Immunol*. 2020;11:2006. doi: 10.3389/fimmu.2020.02006
5. Ding C., Hu M., Guo W. et al. Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional, and country levels from 1990–2019. *Int J Infect Dis*. 2022;122:46–62. doi: 10.1016/j.ijid.2022.05.029
6. Houben R.M., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152
7. Zellweger J.P., Sotgiu G., Corradi M., Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav*. 2020;111(3):170–183. doi: 10.23749/mdl.v111i3.9983
8. Aksenova V., Baronova O., Baryshnikova L. *Latent tuberculosis infection in children. Clinical guidelines*. M.: ROOI «Zdorov'e cheloveka». 2024;76. (in Russian)
9. Park H.D., Guinn K.M., Harrell M.I. et al. Rv3133c/dosR is a transcription factor that mediates the hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol*. 2003;48(3):833–843. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03474.x
10. Kuninath-Velayudhan S., Gennaro M.L. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24(4):792–805. doi: 10.1128/CMR.00014-11
11. Caño-Muñoz S., Anthony R., Niemann S., Alffenaar J.C. New approaches and therapeutic options for *Mycobacterium tuberculosis* in a dormant state. *Clin Microbiol Rev*. 2017;31(1):e00060-17. doi: 10.1128/CMR.00060-17
12. Nikitushkin V., Demina G., Kaprelyants A. Rpf Proteins Are the factors of reactivation of the dormant forms of actinobacteria. *biochemistry (Mosc)*. 2016;81(13):1719–1734. doi: 10.1134/S0006297916130095
13. Poddiredy V., Doddard S.N., Ahmed N. Mycobacterial dormancy systems and host responses in tuberculosis. *Front Immunol*. 2017;8:84. doi: 10.3389/fimmu.2017.00084
14. Sgaragli G., Frosini M. Human tuberculosis II. M. tuberculosis mechanisms of genetic and phenotypic resistance to anti-tuberculosis drugs. *Curr Med Chem*. 2016;23(12):1186–1216. doi: 10.2174/0929867323666160405112820
15. Sharma I.M., Petchiappan A., Chatterji D. Quorum sensing and biofilm formation in mycobacteria: role of c-di-GMP and methods to study this second messenger. *IUBMB Life*. 2014;66(12):823–834. doi: 10.1002/iub.1339
16. Hajtovich A., Murejko E. Quorum sensing of microorganisms as a pathogenicity factor. *TMBV*. 2018;21(1):214–220. (in Russian)
17. Wallis R.S., Pai M., Menzies D. et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. *Lancet*. 2010;375(9729):1920–1937. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60359-5
18. Wolfe L.M., Veeraraghavan U., Idicula-Thomas S. et al. A chemical proteomics approach to profiling the ATP-binding proteome of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12(6):1644–1660. doi: 10.1074/mcp.M112.025635
19. Gopinath V., Raghunandan S., Gomez R.L. et al. Profiling the proteome of *Mycobacterium tuberculosis* during dormancy and reactivation. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(8):2160–2176. doi: 10.1074/mcp.M115.051151
20. Schubert O.T., Ludwig C., Kogadeeva M. et al. Absolute Proteome Composition and Dynamics during Dormancy and Resuscitation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Host Microbe*. 2015;18(1):96–108. doi: 10.1016/j.chom.2015.06.001
21. Lin P.L., Rodgers M., Smith L. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect Immun*. 2009;77(10):4631–4642. doi: 10.1128/IAI.00592-09
22. Mack U., Migliori G.B., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33(5):956–973. doi: 10.1183/09031936.00120908
23. Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-5):1–25.
24. Litvinov V. "Dormant" mycobacteria, dormant loci, latent tuberculosis infection. *Tuberkulez i social'no znachimye zabollevaniya*. 2016;2:5–13. (in Russian)
25. Zemskova Z., Dorozhkova I. *Latent tuberculosis infection*. M., Medicina. 1984:224. (in Russian)
26. Skvorcov T., Azhikina T. Adaptive changes in gene expression of *Mycobacterium tuberculosis* during the infectious process. *Bioorganicheskaya himiya*. 2012;38(4):391–405. (in Russian)
27. Colangeli R., Gupta A., Alves Vinhas S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* progresses through two phases of latent infection in humans. *Nature Communications*. 2020;11(1):1–10. doi: 10.1038/s41467-020-18699-9
28. Martin C.J., Carey A.F., Fortune S.M. A bug's life in the granuloma. *Semin Immunopathol*. 2016;38(2):213–220. doi: 10.1007/s00281-015-0533-1
29. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Dev Immunol*. 2011:814–943. doi: 10.1155/2011/814943
30. Babushkina N., Bragina E. Expression studies of tuberculosis susceptibility genes. *Infekciya i immunitet*. 2021;11(2):209–222. (in Russian)
31. Ulrich T., Kaufmann S.H. *J. Pathol*. 2006;208:261–269.
32. Walters S.B., Kieckbusch J., Nagalingam G. et al. Microparticles from mycobacteria-infected macrophages promote inflammation and cellular migration. *J Immunol*. 2013;190(2):669–677. doi: 10.4049/jimmunol
33. Omelchenko N., Ivanova I., Duvanova O. Features of biogenesis of vesicles of external membranes of microorganisms, their immunogenic, protective and adjuvant ability. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2023;22(2):117–123. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-117-123 (in Russian)
34. Petrenko A., Shvartz Y., Belogorodtsev S. Extracellular microvesicular particles in the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019;97(1):41–51. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-41-51 (in Russian)
35. Athman J.J., Sande D.J., Groft S.G. et al. *Mycobacterium tuberculosis* membrane vesicles inhibit T cell activation. *J Immunol*. 2017;198(5):2028–2037. doi: 10.4049/jimmunol.1601199
36. Singh P.P., LeMaire C., Tan J.C. et al. Exosomes released from M. tuberculosis infected cells can suppress IFN-γ mediated activation of naive macrophages. *PLoS One*. 2011;6(4):e18564. doi: 10.1371/journal.pone.0018564
37. Simmons J.D., Stein C.M., Seshadri C. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(9):575–589. doi: 10.1038/s41577-018-0025-3

38. Boom W.H., Schaible U.E., Achkar J.M. The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Invest.* 2021;131(3):e136222. doi: 10.1172/JCI136222
39. Mogues T., Goodrich M.E., Ryan L. et al. The relative importance of T cell subsets in immunity and immunopathology of airborne *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Exp Med.* 2001;193(3):271–280. doi: 10.1084/jem.193.3.271
40. Lin P.L., Rutledge T., Green A.M. et al. CD4 T cell depletion exacerbates acute *Mycobacterium tuberculosis* while reactivation of latent infection is dependent on severity of tissue depletion in cynomolgus macaques. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(12):1693–1702. doi: 10.1089/AID.2012.0028
41. Mayer-Barber K.D., Barber D.L. Innate and adaptive cellular immune responses to mycobacterium tuberculosis infection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(12):a018424. doi: 10.1101/cshperspect.a018424
42. Ernst J.D. Mechanisms of *M. tuberculosis* immune evasion as challenges to TB vaccine design. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):34–42. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.004
43. Crotty S. A brief history of T cell help to B cells. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(3):185–189. doi: 10.1038/nri3803
44. Laidlaw B.J., Craft J.E., Kaech S.M. The multifaceted role of CD4(+) T cells in CD8(+) T cell memory. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(2):102–111. doi: 10.1038/nri.2015.10
45. Hackett E.E., Charles-Messance H., O'Leary S.M. et al. *Mycobacterium tuberculosis* limits host glycolysis and IL-1 $\beta$  by restriction of PFK-M via MicroRNA-21. *Cell Rep.* 2020;30(1):124–136.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.12.015
46. Bloom B.R., Modlin R.L. Mechanisms of defense against intracellular pathogens mediated by human macrophages. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0006-2015.44
47. Dorhoi A., Iannaccone M., Farinacci M. et al. MicroRNA-223 controls susceptibility to tuberculosis by regulating lung neutrophil recruitment. *J Clin Invest.* 2013;123(11):4836–4848. doi: 10.1172/JCI67604
48. Maudet C., Mano M., Eulalio A. MicroRNAs in the interaction between host and bacterial pathogens. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4140–4147. doi: 10.1016/j.febslet.2014.08.002
49. Behrouzi A., Alimohammadi M., Nafari A.H. et al. The role of host miRNAs on *Mycobacterium tuberculosis*. *ExRNA.* 2019;1(40). doi: 10.1186/s41544-019-0040-y
50. Das K., Garnica O., Dhandayuthapani S. Modulation of host miRNAs by intracellular bacterial pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:79. doi: 10.3389/fcimb.2016.00079
51. Mortaz E., Alipoor S.D., Tabarsi P. et al. The analysis of exosomal micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cell-derived macrophages after infection with bacillus Calmette-Guérin by RNA sequencing. *Int J Mycobacteriol.* 2016;5 Suppl 1:184–185. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.09.045
52. Kim J.K., Lee H.M., Park K.S. et al. MIR144\* inhibits antimicrobial responses against *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes and macrophages by targeting the autophagy protein DRAM2. *Autophagy.* 2017;13(2):423–441. doi: 10.1080/15548627.2016.1241922
53. Alipoor S.D., Mortaz E., Tabarsi P. et al. Bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages. *J Transl Med.* 2017;15(1):105–114. doi: 10.1186/s12967-017-1205-9
54. Zhang Y., Jiang T., Yang X. et al. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e63357. doi: 10.1371/journal.pone.0063357
55. Azad A.K., Sadee W., Schlesinger L.S. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. *Infect Immun.* 2012;80(10):3343–3359. doi: 10.1128/IAI.00443-12
56. Bellamy R. Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. *Genes Immun.* 2003;4(1):4–11. doi: 10.1038/sj.gene.6363915
57. Stavickaya N. Study of genetic factors in children with latent tuberculosis infection. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2010;5:53–59. (in Russian)
58. Li H.T., Zhang T.T., Zhou Y.Q. et al. SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):3–12.
59. Abe T., Iinuma Y., Ando M. et al. NRAMP1 polymorphisms, susceptibility and clinical features of tuberculosis. *J Infect.* 2003;46(4):215–220. doi: 10.1053/jinf.2002.1064
60. Yuan L., Ke Z., Guo Y. et al. NRAMP1 D543N and INT4 polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis: A meta-analysis. *Infect Genet Evol.* 2017;54:91–97. doi: 10.1016/j.meegid.2017.06.022
61. Curtis J., Luo Y., Zenner H.L. et al. Susceptibility to tuberculosis is associated with variants in the ASAP1 gene encoding a regulator of dendritic cell migration. *Nat Genet.* 2015;47(5):523–527. doi: 10.1038/ng.3248
62. Cui J., Chen G., Wen D. et al. Asap1 affects the susceptibility of zebrafish to *Mycobacterium* by regulating macrophage migration. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:519503. doi: 10.3389/fcimb.2020.519503
63. Horne D.J., Graustein A.D., Shah J.A. et al. Human ULK1 Variation and Susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *J Infect Dis.* 2016;214(8):1260–1267. doi: 10.1093/infdis/jiw347
64. Shah J.A., Musvosvi M., Shey M. et al. A Functional Toll-interacting protein variant is associated with bacillus calmette-guérin-specific immune responses and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):502–511. doi: 10.1164/rccm.201611-2346OC
65. SHCHerbo S., SHCHerbo D., Sokolova N. Genetic predisposition and resistance to some infectious diseases. IV. Tuberkulez. *Medicinskij alfavit.* 2022;1(6):7–10. doi: 10.33667/2078-5631-2022-6-7-10 (in Russian)
66. Shahsavari F., Amiri A., Sabooteh T. et al. VDR gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among the LUR population of Lorestan province of Iran. *International journal of advanced biotechnology and research.* 2017;2:140–2148.
67. Plekhanova M. Adaptive immunity and genetic aspects of tuberculosis infection progression in children. *Vestnik RGMU.* 2017;5:38–44. (in Russian)
68. Rudko A., Frejdin M., Puzyryov V. Hereditary susceptibility to tuberculosis. *Molekulyarnaya medicina.* 2011;3:3–10. (in Russian)
69. Roe J.K., Thomas N., Gil E. et al. Blood transcriptomic diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *JCI Insight.* 2016;1(16):e87238. doi: 10.1172/jci.insight.87238