

ЭКСПРЕССИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ТУБЕРКУЛЕЗУ

Н.П. Бабушкина, Е.Ю. Брагина

НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия

Резюме. Повышенный исследовательский интерес к проблеме развития туберкулеза обусловлен ростом случаев лекарственной устойчивости его возбудителя, коинфекции с ВИЧ и гепатитами, отсутствием эффективной вакцины. Однако в настоящее время патогенез туберкулеза по-прежнему остается недостаточно изученным. Существенная роль отводится наследственным факторам, так как большинство инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* остается устойчивым к туберкулезу, и только в 5–15% случаев инфицирование приводит к развитию заболевания. Несмотря на длительную историю изучения генетических факторов подверженности туберкулезной инфекции — от поиска моногенных форм нарушения иммунитета, ассоциаций отдельных генов подверженности туберкулезу, до анализа полногеномных ассоциативных исследований и оценки особенностей транскрипционных профилей больных индивидов — особенно острой остается проблема получения клинически значимых результатов для выявления и мониторинга групп риска. Поиск дифференциально экспрессирующихся генов в группах, различающихся по статусу заболевания (неинфицированные, латентная туберкулезная инфекция, начальная досимптоматическая стадия, активный туберкулез, выздоровевшие после туберкулеза, нетуберкулезная инфекция), привел к получению большого количества данных, не перекрывающихся при изучении разных групп сравнения, в различных этнических группах, при изучении цельной крови и клеточных моделей. Объединение массивов данных и последующий их реанализ помогают верифицировать и дополнять результаты, однако остается большое количество вопросов, касающихся понимания функционирования организма человека в условиях воздействия *M. tuberculosis*. В последние годы применяются новые подходы в разработке тест-систем для диагностики различных форм заболевания. В обзоре рассматриваются накопленные к настоящему времени результаты экспрессионных исследований, направленных на изучение подверженности туберкулезу, а именно меняющиеся с течением времени объекты и подходы исследований, изучаемые формы ответа организма на инфицирование микобактерией, влияние различных факторов на получаемые результаты.

Ключевые слова: туберкулез, генетическая подверженность, экспрессия генов, иммунный ответ, прогностическая значимость, биомаркер.

EXPRESSION STUDIES OF TUBERCULOSIS SUSCEPTIBILITY GENES

Babushkina N.P., Bragina E.Yu.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Abstract. The activating research interest in the problem of tuberculosis development is due to the increase in cases of drug resistance, coinfection with HIV and hepatitis, and the lack of an effective vaccine. However, the pathogenesis of tuberculosis remains insufficiently studied at present. A significant role is assigned to hereditary factors, as the majority of those

Адрес для переписки:

Бабушкина Надежда Петровна
634050, Россия, г. Томск, наб. р. Ушайки, 10,
НИИ медицинской генетики, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН.
Тел.: 8 (3822) 51-29-02. Факс: 8 (3822) 51-37-44.
E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Contacts:

Nadezhda P. Babushkina
634050, Russian Federation, Tomsk, Ushaika emb., 10,
Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
Phone: +7 (3822) 51-29-02. Fax: +7 (3822) 51-37-44.
E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Для цитирования:

Бабушкина Н.П., Брагина Е.Ю. Экспрессионные исследования генов
предрасположенности к туберкулезу // Инфекция и иммунитет. 2021.
Т. 11, № 2. С. 209–222. doi: 10.15789/2220-7619-ESO-1289

Citation:

Babushkina N.P., Bragina E.Yu. Expression studies of tuberculosis susceptibility
genes // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2021, vol. 11, no. 2, pp. 209–222. doi: 10.15789/2220-7619-ESO-1289

infected with *Mycobacterium tuberculosis* remain resistant to tuberculosis, and only in 5–15% of cases does infection lead to the development of the disease. Despite a long history of research of genetic factors of susceptibility to tuberculosis infection — from the search for monogenic forms of immune dysfunction, associations of individual tuberculosis susceptibility genes, to the analysis of genome-wide associative studies and the assessment of the characteristics of the transcriptional profiles of patients, — the problem of obtaining clinically significant results for the identification and monitoring of risk groups remains particularly acute. The search of differentially expressed genes in groups with different status of the disease (non-infected, latent tuberculosis infection, presymptomatic state, active tuberculosis, recovery from tuberculosis, non-tuberculosis infection) led to identification of a large number of data which is not overlapped in different compared groups, different ethnic groups, in the studies of the whole blood and cellular models. Merging this wealth of data followed by its reanalysis helps to verify and update results. However, there still is a large number of questions concerning our understanding of the functioning of the human organism under the influence of *M. tuberculosis*. In recent years, new approaches have been used to develop test systems for the diagnosis of various forms of the disease. The review considers up to date results of expression studies of susceptibility to tuberculosis, namely, objects and approaches of research changing over time, forms of the host response to the mycobacteria infection studied, the influence of different factors on the results.

Key words: tuberculosis, genetic susceptibility, gene expression, immune response, prognostic significance, biomarker.

Несмотря на долгую историю исследований, касающихся причин развития туберкулеза (ТБ), до сих пор отсутствует концептуальное понимание изменения функционирования организма человека в условиях взаимодействия с *M. tuberculosis* (МТБ). Известно, что генетические факторы человека в существенной степени определяют как устойчивость к развитию инфекции при воздействии микобактерии, так и тяжесть, локализацию и исход болезни. После контакта с микобактерией срабатывают различные уровни защиты, которые в конце концов определяют прогрессию заболевания и клинические особенности ТБ [1]. Инициация иммунного ответа зависит от функционирования основных мембранных клеточных рецепторов, осуществляющих захват *M. tuberculosis*. К ним относятся: 1) макрофагальный маннозный рецептор (CD206); 2) рецептор комплемента 3 (CD11b/CD18); 3) дендритная клеточно-специфическая молекула межклеточной адгезии-3-захватывающая неинтегриновая (DC-SIGN, или CD209); 4) дектин-1 и 5) Toll-подобные рецепторы (в большей степени TLR1, TLR2, TLR6 и TLR9). Далее следует воспалительная реакция, регулируемая производством провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-10 и IL-18) и хемокинов, ответственных за привлечение воспалительных клеток в очаг инфекции (CXCL8, MCP-1, RANTES, CXCL10). Кроме того, многие другие молекулы играют важную роль в резистентности к патогену, включая NOS2 (iNOS), NRAMPI, VDR и т. д. (табл., часть 1) [34]. Об этом свидетельствуют данные, полученные в результате использования различных методологических подходов (включая близнецовый анализ, исследования в дизайне «случай–контроль», полногеномный анализ сцепления, полногеномный анализ ассоциаций).

Исследования генетических факторов развития ТБ ведутся в течение нескольких десятилетий, уже изучено более 400 генов, опублико-

вано более тысячи работ, выполнено 16 полногеномных ассоциативных анализов (Genome-Wide Association Studies, GWAS) в отношении ТБ и его клинических особенностей в различных популяциях мира (см. базы данных PHGKB [13]; EMBL-EBI [35]). Однако ассоциация генетических вариантов с заболеванием не обязательно означает их функциональную значимость: далеко не всегда понятно, как ассоциированные варианты изменяют функционирование клетки и в конечном итоге работу организма, вызывая риск развития заболевания. Поэтому в настоящее время все большее внимание уделяется функциональной геномике ТБ, активно проводятся ассоциативные исследования и исследования, направленные на выявление функционально значимых полиморфных вариантов.

Поскольку при проведении GWAS было выявлено большое количество локусов, связь которых с развитием противотуберкулезного ответа не очевидна, то следующим логическим шагом стало изучение транскрипционных профилей эффекторных клеток в ответ либо на заражение *M. tuberculosis*, либо на стимуляцию их специфическими антигенами. К настоящему моменту проведено достаточно много подобных исследований, результаты которых частично подтверждают друг друга, но нередко приводят к нескольким неожиданным выводам. В настоящем обзоре мы предприняли попытку обобщить информацию, касающуюся экспрессионных исследований туберкулезной инфекции, а именно описать меняющиеся с течением времени объекты и подходы исследований, изучаемые формы ответа организма на инфицирование микобактерией, влияние различных факторов на получаемые результаты.

Туберкулез легких представляет собой наиболее частую и опасную с эпидемиологической точки зрения форму. Поэтому чаще всего в транскриптомные исследования включаются пациенты именно с этой формой патологии.

Однако непосредственно пораженные ткани (гранулемы, альвеолярные макрофаги) исследуются достаточно редко (например, в работе Subbian S. и соавт., 2015) [43]. Помимо того, что такой материал является труднодоступным, его изучение сопряжено с определенной опасностью для исследователей. В более ранних работах изучали ответ на патоген некоторых клеточных линий: например, исследование Ragno S. и соавт. было посвящено экспрессии в клеточной линии моноцитарной лейкемии человека THP1 [37]. В последние годы стали активно исследовать циркулярные (кольцевые) РНК [16, 36] либо РНК из экзосом моноцитов [2]. Активно изучается роль микроРНК в регуляции иммунного ответа на *M. tuberculosis* [2, 3, 20, 30, 42, 48, 50]. Большая часть исследований проведена либо на цельной крови, либо на полученных из моноцитов макрофагах (мдМ) или дендритных клетках (мДК).

Целью большинства транскриптомных исследований является наиболее раннее обнаружение активного ТБ для подбора эффективной антибиотикотерапии и контроля режима лечения. Поэтому в группы сравнения в подобных исследованиях обычно включены пациенты с легочным туберкулезом, лица с латентной формой туберкулезной инфекции (ЛТБИ), здоровый контроль, подгруппы больных ТБ с различной степенью тяжести и на разных этапах лечения, больные с моно- (ТБ) и микст-инфекцией (ТБ+ВИЧ), пациенты с другими воспалительными заболеваниями (например, с ревматоидным артритом), клеточные культуры, стимулированные различными патогенами. Реже проводятся исследования с целью определения статуса подверженности развитию активного ТБ при заражении МТБ [7, 47].

В ранних исследованиях транскриптомов пациентов с активным туберкулезом и здоровых индивидов были выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ), кодирующие хемокины и интерферон-индуцируемые воспалительные белки [17, 29]. Позже было показано, что выявление транскрипции интерферона можно считать специфической «подписью», выявляемой при активной болезни, но отсутствующей у большинства здоровых и латентно инфицированных лиц, причем уровень экспрессии коррелирует со степенью поражения легких и уменьшается после проведения лекарственной терапии. Эти результаты были подтверждены в различных этнических группах (Южная Африка, Великобритания, США, Китай, Гамбия, Германия и Индонезия), на различных микрочиповых платформах и с использованием различных аналитических подходов [5, 22, 23, 24, 25, 26, 33].

В обзоре Blankley S. и соавт. 2014 г. обобщены наиболее значимые к тому моменту экспресси-

онные исследования туберкулеза [6]. В шести из 12 исследований в качестве ведущего пути развития активного ТБ указывается сигналинг интерферона [5, 8, 22, 24, 26, 33]. Кроме того, были идентифицированы такие характерные для развития туберкулезной инфекции процессы, как сигналинг Toll-подобных рецепторов, экспрессия генов, функционирующих в Т- и В-клетках [8, 10, 24]. Однако в четырех исследованиях важнейшие биохимические пути, вовлеченные в развитие ответа на патоген, авторам идентифицировать не удалось [17, 19, 25, 29].

Интересно, что метаанализы, выполненные по данным тех же работ с дополнительным привлечением результатов более поздних исследований, привели к несколько неожиданным выводам. В результате метаанализа восьми общедоступных наборов микрочиповых данных по исследованию ТБ, проведенного Joosten S. и соавт. [18], после интеграции отдельных исследований (в отличие от их изолированного анализа), было установлено, что ведущая роль отводится не интерферону, а сигнальному пути триггерного рецептора, экспрессированного на миелоидных клетках (TREM1) [18] (более развернутая информация обо всех упомянутых в обзоре генах приведена в табл.).

Реанализ данных 14 микрочиповых исследований с использованием специальных статистических подходов позволил выделить набор из трех генов (*GBP5*, *DUSP3* и *KLF2*), которые обладают высоким диагностическим потенциалом для выявления активного туберкулеза [46]. Другой реанализ данных различных микрочиповых исследований экспрессии показал заметное изменение уровня экспрессии генов *DOCK9*, *EPHA4*, *NPC2* в крови больных ТБ. Установлено, что повышение уровня мРНК NPC2 может служить точным биомаркером с одним геном для выявления активного ТБ [11].

Еще более интригующим является тот факт, что даже в случае совпадения наиболее значимых биохимических путей списки топ-генов, полученные разными исследователями, значительно различаются. Нельзя ожидать полного соответствия современным данным результатов более ранних исследований, таких как работа Ragno S. [37], поскольку с развитием технологии очень сильно изменились плотности чипов (375 генов в 2001 г. против более 50 000 проб (суммарно белок-кодирующие и некодирующие РНК) в настоящее время). Тем не менее даже те исследования, в которых изучалось сопоставимое количество транскриптов, не всегда подтверждают результаты друг друга. Более того, достаточно редко подтверждается значимость топ-генов ранних исследований при прицельном анализе их экспрессии во вновь получаемых массивах данных.

Таблица. Гены предрасположенности туберкулезу, выявленные при проведении экспрессионных исследований

Table. Tuberculosis predisposition genes identified during expression studies

Обозначение гена* Gene symbol*	Полное название гена Gene name	Функция белкового продукта** Protein product function
1. Гены белковых продуктов, для которых четко охарактеризовано их участие в противотуберкулезном ответе 1. Genes whose protein products are clearly characterized by their involvement in the anti-tuberculosis response		
а) гены белков, осуществляющих захват <i>M. tuberculosis</i> a) genes of proteins that capture <i>M. tuberculosis</i>		
MRC1 (CD206)	Macrophage mannose receptor 1	противомикробный иммунный ответ, противовирусный иммунный ответ antimicrobial immune response, antiviral immune response
ITGAM (CD11B)	Integrin alpha M	воспаление, опосредованное цитокинами и хемокинами cytokine and chemokine-mediated inflammation
ITGB2 (CD18)	Integrin beta 2	воспаление, опосредованное цитокинами и хемокинами cytokine and chemokine-mediated inflammation
CD209 (BC-SIGN)	CD209 antigen	врожденный иммунный ответ, вероятный рецептор узнавания патогенов innate immune response, probable pathogen recognition receptor
CLEC7A (CD369)	C-type lectin domain family 7 member A	противомикробный иммунный ответ, врожденный иммунный ответ, активация Т-клеток antimicrobial immune response, innate immune response, T-cell activation
TLR1	Toll-like receptor 1	врожденный иммунный ответ, активация иммунного ответа innate immune response, activation of the immune response
TLR2	Toll-like receptor 2	врожденный иммунный ответ, активация иммунного ответа innate immune response, activation of the immune response
TLR6	Toll-like receptor 6	врожденный иммунный ответ, активация иммунного ответа innate immune response, activation of the immune response
TLR9	Toll-like receptor 9	врожденный иммунный ответ, противовирусный иммунный ответ, активация иммунного ответа innate immune response, antiviral immune response, activation of the immune response
б) гены провоспалительных цитокинов и хемокинов, привлекающих воспалительные клетки в очаг инфекции b) genes of pro-inflammatory cytokines and chemokines that attract inflammatory cells to the focus of infection		
TNF	Tumor necrosis factor	гуморальный иммунный ответ, регуляция секреции иммуноглобулинов, IL-12 humoral immune response, regulation of the secretion of immunoglobulins, IL-12
IL1B	Interleukin-1 beta	миграция лейкоцитов leukocytes migration
IL6	Interleukin-6	воспаление, опосредованное цитокинами и хемокинами, IL-сигнальный путь cytokine and chemokine-mediated inflammation, IL signaling pathway
IL12A	Interleukin-12 subunit alpha	активатор Т-клеток и НК-клеток, стимулятор выработки IFNγ activator of T cells and NK cells, stimulator of IFN γ production
IL12B	Interleukin-12 subunit beta	адаптивный и врожденный иммунный ответ, стимулятор активности Т-клеток и НК-клеток, стимулятор выработки IFNγ adaptive and innate immune response, stimulator of T-cell and NK-cell activity, stimulator of IFN γ production
IL18	Interleukin-18	активатор Т-клеток и НК-клеток, стимулятор выработки IFNγ activator of both T and NK cells, stimulator of IFN γ production
IL10	Interleukin-10	контроль воспалительного ответа макрофагов, основной иммунорегуляторный противовоспалительный цитокин control of the inflammatory response of macrophages, the main immunoregulatory anti-inflammatory cytokine
CXCL8	Interleukin-8	противомикробный иммунный ответ, миграция лейкоцитов antimicrobial immune response, leukocytes migration
CCL2 (MCP1)	C-C motif chemokine 2	врожденный иммунный ответ, миграция лейкоцитов innate immune response, leukocytes migration

Обозначение гена* Gene symbol*	Полное название гена Gene name	Функция белкового продукта** Protein product function
CXCL5 (RANTES)	C-X-C motif chemokine 5	противомикробный иммунный ответ, миграция лейкоцитов antimicrobial immune response, leukocytes migration
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10	противомикробный иммунный ответ, миграция лейкоцитов antimicrobial immune response, leukocytes migration
в) гены некоторых регуляторов резистентности к патогену c) genes of some pathogen resistance regulators		
NOS2	Nitric oxide synthase, inducible	противомикробный эффект NO antimicrobial effect NO
SLC11A1 (NRAMP1)	Natural resistance-associated macrophage protein 1	контроль естественной устойчивости к заражению внутриклеточными паразитами, воспалительный ответ, активация макрофагов, пролиферация Т-клеток control of natural resistance to intracellular parasite infection, inflammatory response, macrophage activation, T-cell proliferation
VDR	Vitamin D3 receptor	иммунный ответ, клеточная пролиферация immune response, cells proliferation
2. Гены, для которых были зарегистрированы изменения в уровнях экспрессии при исследованиях ТБ 2. Genes for which changes in expression levels were recorded in TB studies		
а) гены продуктов, функции которых каким-либо образом связаны с иммунной системой a) genes whose product functions are in any way related to the immune system		
АРОВЕС3А	DNA dC-dU-editing enzyme АРОВЕС-3А	противовирусный иммунный ответ antiviral immune response
ARG1	Arginase-1	адаптивный иммунный ответ, врожденный иммунный ответ, негативная регуляция пролиферации Т-клеток, продукции цитокинов, IFNγ-опосредованного сигнального пути adaptive immune response, innate immune response, negative regulation of T-cell proliferation, cytokine production, IFN γ -mediated signaling pathway
АТР6V0А2	V-type proton ATPase 116 kDa subunit a isoform 2	иммунный ответ immune response
АХЛ	Tyrosine-protein kinase receptor UFO	развитие лимфоидных органов development of lymphoid organs
ВАТФ2	Basic leucine zipper transcriptional factor ATF-like 2	дифференцировка клеток иммунной системы differentiation of immune system cells
ВЛК	Tyrosine-protein kinase Blk	развитие, дифференцировка и передача сигналов В-лимфоцитов development, differentiation and signal transmission of B-lymphocytes
С1QB	Complement C1q subcomponent subunit B	врожденный иммунный ответ, активация комплемента innate immune response, complement activation
ССЛ1	C-C motif chemokine 1	врожденный иммунный ответ, миграция лейкоцитов innate immune response, leukocytes migration
ССЛ19	C-C motif chemokine 19	противомикробный иммунный ответ, миграция лейкоцитов antimicrobial immune response, white blood cell migration
ССЛ5	C-C motif chemokine 5	врожденный иммунный ответ, миграция лейкоцитов innate immune response, leukocytes migration
СD177	CD177 antigen	активация нейтрофилов neutrophil activation
СD1С	T-cell surface glycoprotein CD1c	адаптивный иммунный ответ adaptive immune response
СD300А	СMRF35-like molecule 8	передача сигналов иммунного ответа, негативная регуляция В- и НК-клеток immune response signaling, negative regulation of B and NK cells
СDС42ЕР1	Cdc42 effector protein 1	созревание гранулоцитов granulocyte maturation
СЛС	Galectin-10	регуляция иммунного ответа regulation of the immune response
СХСЛ1	Growth-regulated alpha protein	противомикробный иммунный ответ, миграция лейкоцитов antimicrobial immune response, leukocytes migration

Продолжение таблицы. Гены предрасположенности туберкулезу, выявленные при проведении экспрессионных исследований

Table. Tuberculosis predisposition genes identified during expression studies (continued)

Обозначение гена* Gene symbol*	Полное название гена Gene name	Функция белкового продукта** Protein product function
CXCL11	C-X-C motif chemokine 11	противомикробный иммунный ответ, миграция лейкоцитов antimicrobial immune response, leukocytes migration
DOCK9	Dedicator of cytokinesis protein 9	активация Т-клеток T-cell activation
DUSP3	Dual specificity protein phosphatase 3	негативная регуляция активности Т-клеток и сигнальных рецепторов Т-клеток negative regulation of T-cell activity and T-cell signaling receptors
DUSP5	Dual specificity protein phosphatase 5	развитие иммунной системы, сигналинг IL-2 immune system development, IL-2 signaling
DUSP14	Dual specificity protein phosphatase 14	регуляция сигналинга иммунного ответа regulation of immune response signaling
EPHA4	Ephrin type-A receptor 4	развитие эпителия тимуса, развитие Т-клеток thymus epithelium development, T cell development
EREG	Proepiregulin	воспаление inflammation
F3	Tissue factor	активация белков плазмы, участвующих в остром воспалительном ответе activation of plasma proteins involved in the acute inflammatory response
FCGR1A	High affinity immunoglobulin gamma Fc receptor I	врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ innate immune response, adaptive immune response
FOXP3	Forkhead box protein P3	гомеостаз иммунной системы, регуляция развития Т-клеток, негативная регуляция синтеза цитокинов immune system homeostasis, regulation of T-cell development, negative regulation of cytokine synthesis
GAS6	Growth arrest-specific protein 6	миграция В-лимфоцитов, вирусное инфицирование клетки, продукция цитокинов, клеточная пролиферация B-lymphocyte migration, viral infection of the cell, production of cytokines, cell proliferation
GBP5	Guanylate-binding protein 5	врожденный иммунный ответ innate immune response
GBP6	Guanylate-binding protein 6	противомикробный иммунный ответ, клеточный ответ на IFNγ antimicrobial immune response, cellular response to IFN γ
HAS1	Hyaluronan synthase 1	гиалурон-синтаза, участвует в клеточном ответе на повреждение и воспаление gialuron synthase, involved in cellular response to damage and inflammation
HP	Haptoglobin	антибактериальная активность antibacterial activity
HSP90AA1	Heat shock protein HSP 90-alpha	молекулярный шаперон, участие в воспалительном ответе через TGFB-сигналинг molecular chaperone, participation in inflammatory response via TGFB signaling
HSPB1	Heat shock protein beta-1	противовирусный ответ, позитивная регуляция продукции IL-1β, регуляция NFκB-сигналинга, аутофагии antiviral response, upregulation of IL-1 β production, regulation of NF- κ B signaling, autophagy
HSPD1	60 kDa heat shock protein, mitochondrial	активация лимфоцитов lymphocyte activation
IFNγ	Interferon gamma	воспаление, опосредованное цитокинами и хемокинами, IFNγ-сигнальный путь cytokine and chemokine-mediated inflammation, IFN γ -signaling pathway
IGLL5	Immunoglobulin lambda-like polypeptide 5	врожденный и адаптивный иммунный ответ, активация иммунного ответа innate and adaptive immune response, activation of the immune response

Обозначение гена* Gene symbol*	Полное название гена Gene name	Функция белкового продукта** Protein product function
<i>IL2</i>	Interleukin-2	адаптивный иммунный ответ, регуляция воспалительного ответа, пролиферация Т- и В-лимфоцитов adaptive immune response, regulation of the inflammatory response, proliferation of T and B lymphocytes
<i>INHBA</i>	Inhibin beta A chain	негативная регуляция В-клеток, макрофагов, синтеза IFNγ negative regulation of B cells, macrophages, IFN γ synthesis
<i>JCHAIN (IGJ)</i>	Immunoglobulin J chain	врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ innate immune response, adaptive immune response
<i>KLF2</i>	Kruppel-like factor 2	воспаление, жизнеспособность Т-клеток inflammation, T cell viability
<i>LY6G6D</i>	Lymphocyte antigen 6 complex locus protein G6D	лейкоцитарный сигналинг leukocyte signaling
<i>MT2A</i>	Metallothionein-2	IFNγ-опосредованный сигнальный путь IFN γ -mediated signaling pathway
<i>NPC2</i>	NPC intracellular cholesterol transporter 2	транспорт холестерина, подавление воспаления через негативную регуляцию ERK1/2 MAPK фосфорилирования cholesterol transport, inflammation suppression via negative regulation ERK1/2 MAPK phosphorylation
<i>NFKB1</i>	Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	воспаление, опосредованное цитокинами и хемокинами, активация Т- и В-клеток, Toll-сигнальный путь cytokine and chemokine-mediated inflammation, T and B cell activation, Toll-signaling
<i>PRDM1</i>	PR domain zinc finger protein 1	адаптивный иммунный ответ, врожденный иммунный ответ, регуляция дифференцировки различных типов Т-клеток adaptive immune response, innate immune response, regulation of differentiation of various types of T cells
<i>RIPK2</i>	Receptor-interacting serine/threonine protein kinase 2	модуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа modulation of the innate and adaptive immune response
<i>SERPINB7</i>	Serpin B7	ингибитор протеаз, позитивная регуляция продукции TGFB1 protease inhibitor, positive regulation of TGFB1 production
<i>SLC39A8</i>	Zinc transporter ZIP8	регуляция IFNγ в Т клетках IFN γ regulation in T cells
<i>SOCS3</i>	Suppressor of cytokine signaling 3	IFNγ-сигнальный путь IFN γ -signaling
<i>TGFB1</i>	Transforming growth factor beta 1	воспалительный ответ, миграция лейкоцитов, дифференцировка пенистых клеток, регуляция пролиферации, дифференцировки и роста клеток, модуляция экспрессии и активации других факторов роста, включая IFNγ и фактор некроза опухоли inflammatory response, leukocyte migration, foam cell differentiation, regulation of proliferation, differentiation and cell growth, modulation of the expression and activation of other growth factors, including IFN γ and tumor necrosis factor
<i>TNIP3</i>	TNFAIP3-interacting protein 3	воспалительный ответ, сигнальный путь TLR4, NF-κB inflammatory response, TLR4 and NF- κ B signaling pathways
<i>TREM1</i>	Triggering receptor expressed on myeloid cells 1	противомикробный иммунный ответ, регуляция иммунного ответа, миграция лейкоцитов antimicrobial immune response, regulation of the immune response, leukocytes migration
б) гены продуктов, для которых к настоящему времени не выявлено участие в иммунном ответе b) genes whose products have not yet been detected to participate in the immune response		
<i>AFAP1</i>	Actin filament-associated protein 1	участие в формировании цитоскелета participation in cytoskeletal formation
<i>ANGPTL4</i>	Angiopoietin-related protein 4	метаболизм липидов и хрящевой ткани, регуляция ангиогенеза, модуляция канцерогенеза, негативная регуляция апоптоза metabolism of lipids and cartilage, regulation of angiogenesis, modulation of carcinogenesis, negative regulation of apoptosis

Окончание таблицы. Гены предрасположенности туберкулезу, выявленные при проведении экспрессионных исследований

Table. Tuberculosis predisposition genes identified during expression studies (continued)

Обозначение гена* Gene symbol*	Полное название гена Gene name	Функция белкового продукта** Protein product function
ASNA1	ATPase ASNA1	транспорт белков в эндоплазматический ретикулум, цитозольная АТФаза transport of proteins to the endoplasmic reticulum, cytosolic ATPase
ATP10A	Probable phospholipid-transporting ATPase VA	аминофосфолипидная транслоказа aminophospholipid translocase
ATP5MC1	ATP synthase F(0) complex subunit C1, mitochondrial	митохондриальная мембранная АТФ-синтаза mitochondrial membrane ATP synthase
C14orf2 (ATP5MPL)	6.8 kDa mitochondrial proteolipid	митохондриальная мембранная АТФ-синтаза mitochondrial membrane ATP synthase
HS3ST2	Heparan sulfate glucosamine 3-O-sulfotransferase 2	сульфотрансфераза, развитие нервной системы sulfotransferase, development of the nervous system
HSPA4	Heat shock 70 kDa protein 4	молекулярный шаперон molecular chaperone
KCNJ5	G protein-activated inward rectifier potassium channel 4	калиевый канал; контролирует мембранные потенциалы и регулирует активность клеток, включая энергетический обмен, апоптоз и экспрессию генов potassium channel; controls membrane potentials and regulates cell activities including energy metabolism, apoptosis and gene expression
KIAA2013	Uncharacterized protein KIAA2013	физиологические функции неизвестны physiological functions are unknown
LGALS2	Galectin-2	регуляция клеточной адгезии regulation of cellular adhesion
MT1E	Metallothionein-1E	белок аппарата Гольджи, участие в связывании токсичных металлов, удалении свободных радикалов, миграции раковых клеток Golgi apparatus protein, involvement in toxic metal binding, free radical scavenging, cancer cell migration
MT1G	Metallothionein-1G	белок аппарата Гольджи Golgi apparatus protein
MYO10	Unconventional myosin X	нетрадиционный миозин, вовлечен в фагоцитоз, формирование филоподий и веретена деления unconventional myosin, involved in phagocytosis, formation of filopodia and cell fission spindle
NOP10 (NOLA3)	H/ACA ribonucleoprotein complex subunit 3	биогенез рибосом, поддержание теломер ribosome biogenesis, telomer maintenance
PAX8	Paired box protein Pax-8	специфичный для щитовидной железы фактор транскрипции thyroid specific transcription factor
RIN3	Ras and Rab interactor 3	обмен гуанина, эндоцитоз, передача сигнала guanine exchange, endocytosis, signal transmission
SCARF1	Scavenger receptor class F member 1	регулирует поглощение химически модифицированных липопротеинов низкой плотности, может участвовать в атерогенезе regulates the absorption of low density chemically modified lipoproteins, may be involved in atherogenesis
SEPT4	Septin-4	регуляция организации цитоскелета regulation of the cytoskeletal organization
SPTBN1	Spectrin beta chain, non-erythrocytic 1	белок цитоскелета cytoskeleton protein
TEX264	Testis-expressed protein 264	основной рецептор ретикулофагии major reticulophagy receptor
TMCC1	Transmembrane and coiled-coil domains protein 1	мембранный белок эндоплазматического ретикулума endoplasmic reticulum membrane protein

Обозначение гена* Gene symbol*	Полное название гена Gene name	Функция белкового продукта** Protein product function
UNC13A	Protein unc-13 homolog A	играет важную роль в высвобождении нейротрансмиттеров в синапсах plays an important role in neurotransmitter release at synapses
ZNF296	Zinc finger protein 296	транскрипционный фактор, регуляция транскрипции transcription factor, transcription regulation
ZNF395	Zinc finger protein 395	транскрипционный фактор, репрессор транскрипции вируса папилломы человека transcription factor, repressor of human papillomavirus transcription
hsa_circRNA_001937	Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 9 part of intron1	физиологические функции неизвестны physiological functions are unknown
hsa-miR-27b-3p		является регулятором 1497 генов-мишеней, в том числе дифференциально экспрессирующихся при ТБ (<u>TMCC1</u>, <u>AFAP1</u>, <u>HSPD1</u>, <u>DUSP5</u>, <u>EPHA4</u>, <u>KLF2</u>, <u>F3</u>, <u>MT1G</u>) regulator of 1,497 target genes, including differential expression at TB (<u>TMCC1</u> , <u>AFAP1</u> , <u>HSPD1</u> , <u>DUSP5</u> , <u>EPHA4</u> , <u>KLF2</u> , <u>F3</u> , <u>MT1G</u>)
hsa-miR-3680-5p		является регулятором 210 генов-мишеней regulator of 210 target genes
hsa-miR-377-5p		является регулятором 354 генов-мишеней, в том числе дифференциально экспрессирующихся при ТБ (<u>BATF2</u>, <u>ANGPTL4</u>, <u>FOXP3</u>) regulator of 354 target genes, including differential expression at TB (<u>BATF2</u> , <u>ANGPTL4</u> , <u>FOXP3</u>)
hsa-miR-424-5p		является регулятором 1349 генов-мишеней, в том числе дифференциально экспрессирующихся при ТБ (<u>TMCC1</u>, <u>UNC13A</u>, <u>TLR1</u>, <u>TREM1</u>) regulator of 1,349 target genes, including differential expression at TB (<u>TMCC1</u> , <u>UNC13A</u> , <u>TLR1</u> , <u>TREM1</u>)
hsa-miRNA-31		hsa-miRNA-31-3p является регулятором 242 генов-мишеней, в том числе дифференциально экспрессирующихся при ТБ (<u>PRDM1</u>) regulator of 242 target genes, including differential expression at TB (<u>PRDM1</u>)

Примечания. * — для некоторых генов приведено 2 названия — общепринятое и использованное в цитируемой статье; ** — приведены только те функции, которые имеют отношение к иммунному ответу (когда это возможно, для генов, продукты которых не принимают участие в иммунном ответе [насколько это известно в настоящее время], приведены их основные функции [у белковых продуктов почти всех генов функций значительно больше, чем приведено в таблице, см. соответствующие базы данных]); подчеркнуты гены-мишени miRNA, дифференциально экспрессирующиеся при ТБ и имеющие отношение к функционированию иммунной системы. Составлено с привлечением online-ресурсов NCBI [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene], UniProt [https://www.uniprot.org], PANTHER [http://pantherdb.org/webservices/go/overrep.jsp], GenAtlas [http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr], GeneCards [https://www.genecards.org], miRDB [http://mirdb.org/index.html], circAtlas [http://159.226.67.237:8080/new/disease.php].

Notes. * — for some genes 2 names are given — common and used in the cited article; ** — only those functions related to the immune response are shown (where possible, for genes whose products do not participate in the immune response [as far as is known to date], their main functions are shown [protein products of almost all genes have significantly more functions than the table, see corresponding databases]); underlined letters, the target genes of miRNA, differentially expressed in TB, and related to the functioning of the immune system, are highlighted. Compiled with the involvement of online resources NCBI [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene], UniProt [https://www.uniprot.org], PANTHER [http://pantherdb.org/webservices/go/overrep.jsp], GenAtlas [http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr], GeneCards [https://www.genecards.org], miRDB [http://mirdb.org/index.html], circAtlas [http://159.226.67.237:8080/new/disease.php].

Так, например, Mistry R. и соавт. выявили 9 генов, дифференцирующих 4 клинических группы с ТБ [с активным, латентным, излеченным (после 1 эпизода заболевания) и рецидивирующим ТБ (после 2–3 эпизодов)]. Это гены *RIN3*, *LY6G6D*, *TEX264*, *SOCS3*, *ASNA1*, *ATP5G1*, *NOLA3*, *KIAA2013*, *C14orf2* [29]. Thuong N. и соавт. [47] при анализе собственных результатов оценили изменение экспрессии этих 9 генов и не получили различий по их экспрессии в изученных группах (ЛТБИ vs выздоровевшие после легочного ТБ или менингеального ТБ). Вместе с тем в своем исследовании авторы выявили 16 генов (*CXCL5*, *EREG*, *TNIP3*, *INHBA*,

HAS1, *MGC10744*, *CCL1*, *KCNJ5*, *SERPINB7*, *HS3ST2*, *APOBEC3A*, *MYO10*, *SLC39A8*, *CXCL11*, *F3* и *DUSP5*), различия в экспрессии которых позволяют уверенно дифференцировать 3 исследованных группы. По мнению авторов [47], различия результатов экспериментов этих научных коллективов (Mistry R. с соавт. и Thuong N. с соавт.) были обусловлены различием ряда параметров, а именно: 1) объектом исследования (цельная кровь и мДМ соответственно); 2) стимуляцией (отсутствовала и выполнялась цельным клеточным МТБ-лизатом); 3) изучавшимися этносами (южноафриканцы и вьетнамцы) и 4) сравнением различных клинических фено-

типов. Тем не менее оба исследования показывают, что экспрессионный профиль при ответе на инфицирование отличается при разных клинических фенотипах [29, 47].

В работе Blischak J. и соавт. (2017 г.) [7] на мДК выявлено 645 ДЭГ между резистентными (19 человек с ЛТБИ) и восприимчивыми лицами (6 индивидов, ранее перенесших активный ТБ), интересно, что после заражения клеток МТБ различий между этими двумя группами не было выявлено. Список из 645 ДЭГ включал в себя гены, обуславливающие врожденную иммунную активность (через аутофагию, фаголизосомное подкисление, процессинг антигенов). Список генов в значительной степени коррелировал с наиболее низкими значениями достигнутого уровня значимости в различных GWAS, что косвенно подтвердило полученные авторами данные. Среди выявленных наиболее значимы 17 генов: *AFAP1*, *ANGPTL4*, *AXL*, *CCL1*, *CD300A*, *CDC42EP1*, *CXCL1*, *IGLL5*, *JCHAIN*, *LGALS2*, *MT1E*, *MT1G*, *MT2A*, *PAX8*, *SPTBN1*, *UNC13A*, *ZNF395* [7].

Диагностика латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) является наиболее сложной проблемой. Доступные тесты — туберкулиновый кожный тест (TST) и тест Quantiferon-TB Gold (QFT-G) — не позволяют различить активный туберкулез и ЛТБИ [12]. Поэтому активно ведется поиск биомаркеров, которые могут дифференцировать эти два состояния.

Shekhawat S. и соавт. (2016 г.) [41] с использованием ELISA показали, что уровни белков теплового шока организма-хозяина (Hsp25, Hsp60, Hsp70 и Hsp90) и *M. tuberculosis* (Hsp16) статистически значимо дифференцируют активный ТБ как от здорового контроля, так и от лиц с ЛТБИ с высоким и низким риском развития заболевания. Таким образом, диагностическая панель Hsp(s) может различать ЛТБИ и активный ТБ, а также позволяет идентифицировать индивидов, которые подвергаются наибольшему риску развития активного туберкулеза. Поскольку данные белки могут быть быстро обнаружены, диагностическая панель из белков теплового шока имеет преимущество над существующими диагностическими инструментами для выявления ЛТБИ [41]. Показано, что экспрессия отдельных генов организма-хозяина, а также их комбинаций позволяет четко определить статус инфекции: причем не только отличить лиц с активным ТБ от лиц с ЛТБИ и здоровых индивидов, но и показать значительную разницу между лицами с ЛТБИ и неинфицированными. Выявлены 4 микроРНК (miR-424-5p, miR-27b-3p, miR-377-5p, miR-3680-5p), дифференциально экспрессирующихся в мононуклеарах крови у здоровых доноров и лиц с ЛТБИ [27]. Появляются данные об экспрессионных пане-

лях генов, позволяющих уверенно различать индивидов с ЛТБИ и активным туберкулезом: например, в качестве биомаркеров предлагаются такие панели генов, как *CCL19*, *TGFB1* и *FOXP3* [31], *FCGR1A*, *ZNF296*, *CIQB* [15], *CXCL10*, *ATP10A* и *TLR6* [23]; *IL-8*, *FOXP3* и *IL-12β* [49]. Аналогичной диагностической значимостью обладает также такой показатель, как соотношение уровней *IL-2/IFNγ* после длительной инкубации с микобактериальными антигенами [50]. Обращает на себя внимание то, что изменение экспрессии только одного из генов — *FOXP3* (продукт которого принимает участие в регуляции транскрипции) — признано диагностически значимым сразу в двух исследованиях [28, 49].

В последние годы активно исследуются особенности реакции организма на недавнее заражение *M. tuberculosis*, поскольку наибольшее количество случаев заболевания происходит вскоре после инфицирования. Так, в нескольких исследованиях последних лет описаны диагностические панели, позволяющие оценивать степень риска развития активной формы ТБ в первые несколько месяцев после заражения. При изучении мультикогортных выборок из Южной Африки, Гамбии и Эфиопии была предложена тест-система, учитывающая изменения уровней экспрессии четырех генов — *GAS6*, *SEPT4*, *CD1C*, *BLK* [45]. На основе объединенных данных из ЮАР и Великобритании получены данные о высокой прогностической значимости дифференциальной экспрессии генов *BATF2*, *GBP5* и *SCARF1* [39]. Следует отметить, что ранее этой же группой авторов *BATF2* был отмечен как биомаркер, повышенный уровень экспрессии которого позволяет уверенно различать пациентов с активным ТБ и здоровых индивидов, лиц с ЛТБИ и давно выздоровевших от ТБ [38].

По результатам одной из работ, основанной на микрочиповом профилировании циркулярных (кольцевых) РНК в мононуклеарах периферической крови (РВМС) больных активным легочным ТБ и здоровых индивидов, предложено использование кольцевой РНК *hsa_circRNA_001937* в качестве потенциального диагностического малоинвазивного биомаркера туберкулеза [16].

Такая форма, как первичный ТБ, в экспрессионных исследованиях изучается редко. Тем не менее было показано [48], что экспрессия miRNA-31 у детей с ТБ была значительно ниже, чем у здоровых детей; напротив, сывороточные уровни цитокинов врожденного иммунного ответа, а также IL-6, TNFα, NF-κB и IFNγ были значительно выше у детей с ТБ. Кроме того, экспрессия miRNA-31 отрицательно коррелировала с уровнями сывороточных маркеров. Таким

образом, miR-31 может быть диагностическим маркером для детей, больных туберкулезом [48].

Исследования клеточных культур показывают, что различия в уровне экспрессии зависят от множества факторов. В работе Thuong N. и соавт. [47] было выявлено 1608 ДЭГ при сравнении стимулированных и не стимулированных клеток (144 из них относились к генам иммунного ответа, причем у 36 в ответ на стимул уровень экспрессии увеличился более чем 10 раз); при этом некоторые из ДЭГ ранее выявлялись в других исследованиях, также изучавших ответ организма-хозяина на инфицирование МТБ [9, 31, 37]. Так, например, заражение МТБ клеточной линии моноцитарной лейкемии человека (THP1) выявило, что наиболее сильно менялся уровень экспрессии IL-8 и ряда хемокинов [37]. В другой работе описано 198 локусов с уникальной экспрессией до/после заражения первичных ДК. Это такие гены, как *DUSP14* (rs712039, связанный с уровнем транскрипции этого гена, влияет также на экспрессию *TNF α* и *IFN γ*), *ATP6V0A2* и *RIPK2* [4].

Изучение изменения уровня экспрессии в ответ на заражение/микробную стимуляцию в сравнении для МТБ и других патогенов показало, что изменение уровня экспрессии мДМ различается в ответ на воздействие различными инфекционными агентами [31]. Аналогичное исследование с включением как мДМ, так и мДК показало различные экспрессионные профили в ответ на патогены для обоих типов клеток. В неинфицированном состоянии специфичными были только 130 генов для мДМ и 286 — для мДК. В ответ на патоген только 40% генов были одинаковы в обоих типах клеток, уникальны для мДК — 799 генов и для мДМ — 340 генов [9]. С использованием различных подходов (гистологического, иммунопатологического и транскриптомного) было показано, что, несмотря на сходство иммунологических/воспалительных характеристик, отдельные гранулы значительно различаются по плотности CD3⁺ Т-клеток в богатых макрофагами областях и по степени фиброза. Соответственно, существенно дифференциально экспрессирующиеся гены (СДЭГ) в них различаются качественно и количественно. Дальнейший анализ генных сетей для СДЭГ показал дифференциальную регуляцию воспалительного ответа, нарушения иммунного ответа

и клеточного иммунного ответа в разных гранулах. Это подчеркивает наличие огромной проблемы выявления биомаркеров в периферической крови из-за разнообразия типов повреждений и сложности местных иммунных ответов в легких, с которой постоянно сталкиваются исследователи [43]. В сходном мультиподходном исследовании (изучены ДНК-метилом, транскриптом и протеом в моноцитах и гранулоцитах) была выявлена дифференциация больных с активным ТБ и лиц с ЛТБИ. Показано, что при таких исследованиях необходимо учитывать пол, возраст и тип клеток (поскольку различия выявляются и на этом уровне) [14]. Показано, что ДК способны вызывать штамм-специфичный иммунный ответ [40]. Выявлены панели генов, изменения в уровне экспрессии которых позволяют отличать воспалительный ответ, вызванный *M. tuberculosis*, от ответа, вызванного другими патогенами: это гены *IGJ*, *CLC*, *CD177* и *HP* [44], а также *GBP6*, *TMCC1*, *PRDM1*, *ARG1* [15].

Помимо этого, данные Blischak J. и соавт. (большое количество ДЭГ между резистентными и чувствительными к *M. tuberculosis* индивидами и исчезновение различий в экспрессии между этими группами после реинфекции мДК микобактерией) указывают на то, что клеточный ответ на заражение может зависеть от наличия в них обученного иммунитета [7]. Этот феномен является кратковременным и перестает фиксироваться при попадании клеток в новое микроокружение. Но нельзя исключить, что обученный иммунитет может влиять на то, каким образом моноциты дифференцируются в мДК в ответ на стимуляцию цитокинами [7, 21, 32].

Таким образом, несмотря многолетнее и активное изучение особенностей иммунного ответа на заражение МТБ, остается большое количество вопросов, касающихся понимания функционирования организма человека в условиях воздействия *M. tuberculosis*. Анализ функционирования генов при контакте с патогеном в разных типах клеток является важным и актуальным для исследования закономерностей иммунопатогенеза инфекционного заболевания. Поэтому изучение особенностей организма человека, определяющих исход инфицирования *M. tuberculosis*, по-прежнему является важным и перспективным направлением генетики инфекционных заболеваний.

Список литературы/References

1. Рудко А.А., Брагина Е.Ю., Бабушкина Н.П., Гараева А.Ф., Фрейдин М.Б. Генетические факторы подверженности туберкулезу. Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения Российской академии наук, 2017. 120 с. [Rudko A.A., Bragina E.Yu., Babushkina N.P., Garaeva A.F., Freidin M.B. Genetic factors of susceptibility to tuberculosis. *Novosibirsk: Publishing House SB RAMS*, 2017. 120 p. (In Russ.)]
2. Alipoor S.D., Mortaz E., Tabarsi P., Farnia P., Mirsaedi M., Garssen J., Movassaghi M., Adcock I.M. Bovis Bacillus Calmette–Guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages. *J. Transl. Med.*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 105–114. doi: 10.1186/s12967-017-1205-9

3. Alipoor S.D., Mortaz E., Tabarsi P., Marjani M., Varahram M., Folkerts G., Garssen J., Adcock I.M. miR-1224 Expression is increased in human macrophages after infection with Bacillus Calmette-Guérin (BCG). *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2018, vol. 7, no. 3, pp. 250–257.
4. Barreiro L.B., Tailleux L., Pai A.A., Gicquel B., Marioni J.C., Gilad Y. Deciphering the genetic architecture of variation in the immune response to Mycobacterium tuberculosis infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 4, pp. 1204–1209. doi: 10.1073/pnas.1115761109
5. Berry M.P., Graham C.M., McNab F.W., Xu Z., Bloch S.A., Oni T., Wilkinson K.A., Banchereau R., Skinner J., Wilkinson R.J., Quinn C., Blankenship D., Dhawan R., Cush J.J., Mejias A., Ramilo O., Kon O.M., Pascual V., Banchereau J., Chaussabel D., O'Garra A. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature*, 2010, vol. 466, no. 7309, pp. 973–977. doi: 10.1038/nature09247
6. Blankley S., Berry M.P., Graham C.M., Bloom C.I., Lipman M., O'Garra A. The application of transcriptional blood signatures to enhance our understanding of the host response to infection: the example of tuberculosis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2014, vol. 369, no. 1645: 20130427. doi: 10.1098/rstb.2013.0427
7. Blischak J.D., Tailleux L., Myrthil M., Charlois C., Bergot E., Dinh A., Morizot G., Cheny O., Platen C.V., Herrmann J.L., Brosch R., Barreiro L.B., Gilad Y. Predicting susceptibility to tuberculosis based on gene expression profiling in dendritic cells. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1: 5702. doi: 10.1038/s41598-017-05878-w
8. Bloom C.I., Graham C.M., Berry M.P., Rozakeas F., Redford P.S., Wang Y., Xu Z., Wilkinson K.A., Wilkinson R.J., Kendrick Y., Devouassoux G., Ferry T., Miyara M., Bouvry D., Valeyre D., Gorochov G., Blankenship D., Saadatian M., Vanhems P., Beynon H., Vancheeswaran R., Wickremasinghe M., Chaussabel D., Banchereau J., Pascual V., Ho L.P., Lipman M., O'Garra A. Transcriptional blood signatures distinguish pulmonary tuberculosis, pulmonary sarcoidosis, pneumonias and lung cancers. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 8: e70630. doi: 10.1371/journal.pone.0070630
9. Chaussabel D., Semnani R.T., McDowell M.A., Sacks D., Sher A., Nutman T.B. Unique gene expression profiles of human macrophages and dendritic cells to phylogenetically distinct parasites. *Blood*, 2003, vol. 102, no. 2, pp. 672–681. doi: 10.1182/blood-2002-10-3232
10. Cliff J.M., Lee J.S., Constantinou N., Cho J.E., Clark T.G., Ronacher K., King E.C., Lukey P.T., Duncan K., Van Helden P.D., Walzl G., Dockrell H.M. Distinct phases of blood gene expression pattern through tuberculosis treatment reflect modulation of the humoral immune response. *J. Infect. Dis.*, 2013, vol. 207, no. 1, pp. 18–29. doi: 10.1093/infdis/jis499
11. De Araujo L.S., Vaas L.A., Ribeiro-Alves M., Geffers R., Mello F.C., de Almeida A.S., Moreira A.D., Kritski A.L., Lapa E., Silva J.R., Moraes M.O., Pessler F., Saad M.H. Transcriptomic biomarkers for tuberculosis: evaluation of DOCK9, EPHA4, and NPC2 mRNA expression in peripheral blood. *Front. Microbiol.*, 2016, vol. 7: 1586. doi: 10.3389/fmicb.2016.01586
12. Doosti-Irani A., Ayubi E., Mostafavi E. Tuberculin and QuantiFERON-TB-Gold tests for latent tuberculosis: a meta-analysis. *Occup. Med.*, 2016, vol. 66, no. 6, pp. 437–445. doi:10.1093/occmed/kqw035
13. European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). URL: <https://www.ebi.ac.uk> (10.10.2019)
14. Esterhuysen M.M., Weiner J. 3rd, Caron E., Loxton A.G., Iannaccone M., Wagman C., Saikali P., Stanley K., Wolski W.E., Mollenkopf H.J., Schick M., Aebersold R., Linhart H., Walzl G., Kaufmann S.H. Epigenetics and proteomics join transcriptomics in the quest for tuberculosis biomarkers. *MBio*, 2015, vol. 6, no. 5: e01187-15. doi: 10.1128/mBio.01187-15
15. Gliddon H.D., Kaforou M., Alikian M., Habgood-Coote D., Zhou C., Oni T., Anderson S.T., Brent A.J., Crampin A.C., Eley B., Kern F., Langford P.R., Ottenhoff T.H.M., Hibberd M.L., French N., Wright V.J., Dockrell H.M., Coin L.J., Wilkinson R.J., Levin M. on behalf of the ILULU Consortium. Identification of reduced host transcriptomic signatures for tuberculosis and digital PCR-based validation and quantification. *bioRxiv preprint*, 2019. doi: 10.1101/583674
16. Huang Z.K., Yao F.Y., Xu J.Q., Deng Z., Su R.G., Peng Y.P., Luo Q., Li J.M. Microarray expression profile of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from active tuberculosis patients. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2018, vol. 45, no. 3, pp. 1230–1240. doi: 10.1159/000487454
17. Jacobsen M., Reipsilber D., Gutschmidt A., Neher A., Feldmann K., Mollenkopf H.J., Ziegler A., Kaufmann S.H. Candidate biomarkers for discrimination between infection and disease caused by Mycobacterium tuberculosis. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2007, vol. 85, no. 6, pp. 613–621. doi: 10.1007/s00109-007-0157-6
18. Joosten S.A., Fletcher H.A., Ottenhoff T.H. A helicopter perspective on TB biomarkers: pathway and process based analysis of gene expression data provides new insight into TB pathogenesis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 9: e73230. doi: 10.1371/journal.pone.0073230
19. Kaforou M., Wright V.J., Oni T., French N., Anderson S.T., Bangani N., Banwell C.M., Brent A.J., Crampin A.C., Dockrell H.M., Eley B., Heyderman R.S., Hibberd M.L., Kern F., Langford P.R., Ling L., Mendelson M., Ottenhoff T.H., Zgambo F., Wilkinson R.J., Coin L.J., Levin M. Detection of tuberculosis in HIV-Infected and -uninfected african adults using whole blood RNA expression signatures: a case-control study. *PLoS Med.*, 2013, vol. 10, no. 10: e1001538. doi: 10.1371/journal.pmed.1001538
20. Kim J.K., Lee H.M., Park K.S., Shin D.M., Kim T.S., Kim Y.S., Suh H.W., Kim S.Y., Kim I.S., Kim J.M., Son J.W., Sohn K.M., Jung S.S., Chung C., Han S.B., Yang C.S., Jo E.K. MIR144* inhibits antimicrobial responses against Mycobacterium tuberculosis in human monocytes and macrophages by targeting the autophagy protein DRAM2. *Autophagy*, 2017, vol. 13, no. 2, pp. 423–441. doi: 10.1080/15548627.2016.1241922
21. Lavin Y., Winter D., Blecher-Gonen R., David E., Keren-Shaul H., Merad M., Jung S., Amit I. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell*, 2014, vol. 159, no. 6, pp. 1312–1326. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.01,8
22. Lesho E., Forestiero F.J., Hirata M.H., Hirata R.D., Cecon L., Melo F.F., Paik S.H., Murata Y., Ferguson E.W., Wang Z., Ooi G.T. Transcriptional responses of host peripheral blood cells to tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2011, vol. 91, no. 5, pp. 390–399. doi: 10.1016/j.tube.2011.07.002
23. Lu C., Wu J., Wang H., Wang S., Diao N., Wang F., Gao Y., Chen J., Shao L., Weng X., Zhang Y., Zhang W. Novel biomarkers distinguishing active tuberculosis from latent infection identified by gene expression profile of peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 8: e24290. doi: 10.1371/journal.pone.0024290

24. Maertzdorf J., Ota M., Replibber D., Mollenkopf H.J., Weiner J., Hill P.C., Kaufmann S.H. Functional correlations of pathogenesis-driven gene expression signatures in tuberculosis. *PLoS One*, 2011, vol. 6: e26938. doi: 10.1371/journal.pone.0026938
25. Maertzdorf J., Replibber D., Parida S.K., Stanley K., Roberts T., Black G., Walzl G., Kaufmann S.H. Human gene expression profiles of susceptibility and resistance in tuberculosis. *Genes Immun.*, 2011, vol. 12, pp. 15–22. doi: 10.1038/gene.2010.51
26. Maertzdorf J., Weiner J., Mollenkopf H.J., Network T.B., Bauer T., Prasse A., Muller-Quernheim J., Kaufmann S.H. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, pp. 7853–7858. doi: 10.1073/pnas.1121072109
27. Meng Q.L., Liu F., Yang X.Y., Liu X.M., Zhang X., Zhang C.L., Zhang Z.D. Identification of latent tuberculosis infection-related microRNAs in human U937 macrophages expressing Mycobacterium tuberculosis Hsp16.3. *BMC Microbiol.*, 2014, vol. 14: 37. doi: 10.1186/1471-2180-14-37
28. Mihret A., Loxton A.G., Bekele Y., Kaufmann S.H., Kidd M., Haks M.C., Ottenhoff T.H., Aseffa A., Howe R., Walzl G. Combination of gene expression patterns in whole blood discriminate between tuberculosis infection states. *BMC Infect. Dis.*, 2014, vol. 14: 257. doi: 10.1186/1471-2334-14-257
29. Mistry R., Cliff J.M., Clayton C.L., Beyers N., Mohamed Y.S., Wilson P.A., Dockrell H.M., Wallace D.M., van Helden P.D., Duncan K., Lukey P.T. Gene-expression patterns in whole blood identify subjects at risk for recurrent tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 195, no. 3, pp. 357–365.
30. Mortaz E., Alipoor S.D., Tabarsi P., Adcock I.M., Garssen J., Velayati A.A. The analysis of exosomal micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cell-derived macrophages after infection with bacillus Calmette-Guerin by RNA sequencing. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2016, suppl. 1, pp. S184–S185. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.09.045
31. Nau G.J., Richmond J.F., Schlesinger A., Jennings E.G., Lander E.S., Young R.A. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 3, pp. 1503–1508. doi: 10.1073/pnas.022649799
32. Netea M.G., Joosten L.A., Latz E., Mills K.H., Natoli G., Stunnenberg H.G., O'Neill L.A., Xavier R.J. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 2016, vol. 352, no. 6284: aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098
33. Ottenhoff T.H., Dass R.H., Yang N., Zhang M.M., Wong H.E., Sahiratmadja E., Khor C.C., Alisjahbana B., van Crevel R., Marzuki S., Seielstad M., van de Vosse E., Hibberd M.L. Genome-wide expression profiling identifies type I interferon response pathways in active tuberculosis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 9: e45839. doi: 10.1371/journal.pone.0045839
34. Perrin P. Human and tuberculosis co-evolution: an integrative view. *Tuberculosis*, 2015, vol. 95, suppl. 1, pp. S112–S116. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.016
35. Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base (v6.0) (PHGKB). URL: <https://phgkb.cdc.gov> (10.10.2019)
36. Qian Z., Liu H., Li M., Shi J., Li N., Zhang Y., Zhang X., Lv J., Xie X., Bai Y., Ge Q., Ko E.A., Tang H., Wang T., Wang X., Wang Z., Zhou T., Gu W. Potential diagnostic power of blood circulating RNA expression in active pulmonary tuberculosis. *EbioMedicine*, 2018, vol. 27, pp. 18–26. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.007
37. Ragno S., Romano M., Howell S., Pappin D.J., Jenner P.J., Colston M.J. Changes in gene expression in macrophages infected with Mycobacterium tuberculosis: a combined transcriptomic and proteomic approach. *Immunology*, 2001, vol. 104, no. 1, pp. 99–108. doi: 10.1046/j.0019-2805.2001.01274.x
38. Roe J.K., Thomas N., Gil E., Best K., Tsaliki E., Morris-Jones S., Stafford S., Simpson N., Witt K.D., Chain B., Miller R.F., Martineau A., Noursadeghi M. Blood transcriptomic diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *JCI Insight*, 2016, vol. 1, no. 16: e87238. doi: 10.1172/jci.insight.87238
39. Roe J., Venturini C., Gupta R.K., Gurry C., Chain B.M., Sun Y., Southern J., Jackson C., Lipman M.C., Miller R.F., Martineau A.R., Abubakar I., Noursadeghi M. Blood transcriptomic stratification of short-term risk in contacts of tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 70, iss. 1, pp. 731–737. doi: 10.1093/cid/ciz252
40. Sanarico N., Colone A., Grassi M., Speranza V., Giovannini D., Ciaramella A., Colizzi V., Mariani F. Different transcriptional profiles of human monocyte-derived dendritic cells infected with distinct strains of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis bacillus Calmette–Guerin. *Clin. Dev. Immunol.*, 2011, vol. 2011: 741051. doi: 10.1155/2011/741051
41. Shekhawat S.D., Purohit H.J., Taori G.M., Dagainawala H.F., Kashyap R.S. Evaluation of heat shock proteins for discriminating between latent tuberculosis infection and active tuberculosis: a preliminary report. *J. Infect. Public Health*, 2016, vol. 9, no. 2, pp. 143–152. doi: 10.1016/j.jiph.2015.07.003
42. Song Q., Li H., Shao H., Li C., Lu X. MicroRNA-365 in macrophages regulates Mycobacterium tuberculosis-induced active pulmonary tuberculosis via interleukin-6. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, no. 9, pp. 15458–15465.
43. Subbian S., Tsenova L., Kim M.-J., Wainwright H.C., Visser A., Bandyopadhyay N., Bader J.S., Karakousis P.C., Murrmann G.B., Bekker L.-G., Russell D.G., Kaplan G. Lesion-specific immune response in granulomas of patients with pulmonary tuberculosis: a pilot study. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 7: e0132249. doi: 10.1371/journal.pone.0132249
44. Sun Q., Wei W., Sha W. Potential role for Mycobacterium tuberculosis specific IL-2 and IFN γ responses in discriminating between latent infection and active disease after long-term stimulation. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 12: e0166501. doi: 10.1371/journal.pone.0166501
45. Suliman S., Thompson E.G., Sutherland J., Weiner J. 3rd, Ota M.O.C., Shankar S., Penn-Nicholson A., Thiel B., Erasmus M., Maertzdorf J., Duffy F.J., Hill P.C., Hughes E.J., Stanley K., Downing K., Fisher M.L., Valvo J., Parida S.K., van der Spuy G., Tromp G., Adetifa I.M.O., Donkor S., Howe R., Mayanja-Kizza H., Boom W.H., Dockrell H.M., Ottenhoff T.H.M., Hatherill M., Aderem A., Hanekom W.A., Scriba T.J., Kaufmann S.H.E., Zak D.E., Walzl G.; and the Grand Challenges 6–74 (GC6–74) and Adolescent Cohort Study (ACS) groups. Four-gene pan-african blood signature predicts progression to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 197, no. 9, pp. 1198–1208. doi: 10.1164/rccm.201711-2340OC
46. Sweeney T.E., Braviak L., Tato C.M., Khatir P. Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. 213–224. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00048-5
47. Thuong N.T., Dunstan S.J., Chau T.T., Thorsson V., Simmons C.P., Quyen N.T., Thwaites G.E., Thi Ngoc Lan N., Hibberd M., Teo Y.Y., Seielstad M., Aderem A., Farrar J.J., Hawn T.R. Identification of tuberculosis susceptibility genes with human macrophage gene expression profiles. *PLoS Pathog.*, 2008, vol. 4, no. 12: e1000229. doi: 10.1371/journal.ppat.1000229

48. Wang J.X., Xu J., Han Y.F., Zhu Y.B., Zhang W.J. Diagnostic values of microRNA-31 in peripheral blood mononuclear cells for pediatric pulmonary tuberculosis in Chinese patients. *Genet. Mol. Res.*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 17235–17243. doi: 10.4238/2015.December.16.23
49. Wu B., Huang C., Kato-Maeda M., Hopewell P.C., Daley C.L., Krensky A.M., Clayberger C. Messenger RNA expression of IL-8, FOXP3, and IL-12beta differentiates latent tuberculosis infection from disease. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 6, pp. 3688–3694. doi: 10.4049/jimmunol.178.6.3688
50. Yuan Y., Lin D., Feng L., Huang M., Yan H., Li Y., Chen Y., Lin B., Ma Y., Ye Z., Mei Y., Yu X., Zhou K., Zhang Q., Chen T., Zeng J. Upregulation of miR-196b-5p attenuates BCG uptake via targeting SOCS3 and activating STAT3 in macrophages from patients with long-term cigarette smoking-related active pulmonary tuberculosis. *J. Transl. Med.*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 284–297. doi: 10.1186/s12967-018-1654-9

Авторы:

Бабушкина Н.П., к.б.н., научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия;

Брагина Е.Ю., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия.

Authors:

Babushkina N.P., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Bragina E.Yu., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 15.10.2019
Отправлена на доработку 29.11.2019
Принята к печати 11.03.2020

Received 15.10.2019
Revision received 29.11.2019
Accepted 11.03.2020