

*Алимова Гулрух Салимовна*

*Бухарский государственный медицинский институт, кафедра фтизиатрии и пульмонологии*

## ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

**Аннотация:** Инфицирование микобактерией туберкулеза ежегодно вызывает 1,5 миллиона смертей во всем мире. Клетки врожденного иммунитета первыми сталкиваются с *M. tuberculosis*, и их реакция определяет течение инфекции. Дендритные клетки (ДК) активируют адаптивный ответ и определяют его характеристики. Макрофаги отвечают как за осуществление внутреннего антимикробного контроля клеток, так и за иницирование и поддержание воспаления. Воспалительная реакция на инфекцию *M. tuberculosis* — это палка о двух концах. Хотя цитокины, такие как TNF- $\alpha$  и IL-1, важны для защиты, избыточное или недостаточное производство цитокинов приводит к прогрессированию заболевания. Более того, нейтрофилы — клетки, обычно связанные с контролем бактериальной инфекции — становятся ключевыми движущими силами гипервоспалительной реакции, которая приводит к смертности хозяина. Роль других врожденных клеток, включая естественные клетки-киллеры и врожденные Т-клетки, остается загадочной. Понимание нюансов как внутреннего контроля клеток за инфекцией, так и регуляции воспаления будет иметь решающее значение для успешной разработки терапевтических средств и вакцин, нацеленных на хозяина.

**Ключевые слова:** Микобактерия туберкулеза, врожденный иммунитет, макрофаги, воспаление, цитокины

### **Распознавание *m. Tuberculosis* по узнавающим рецепторам врожденной иммунной системы.**

Первым шагом в инициации иммунного ответа на микобактерию туберкулеза является обнаружение рецепторами распознавания образов (PRR). Несколько классов PRR, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), нуклеотидсвязывающий домен и рецепторы, содержащие богатые лейцином повторы (NLR), лектиновые рецепторы С-типа (CLR) и циклическую GMP-AMP-синтазу (сGAS)/стимулятор. Было высказано предположение, что гены интерферона (STING) способствуют распознаванию *M. Tuberculosis*.

Исследования на мышинных моделях выявили TLR2, который распознает липопротеины и липогликаны *M. tuberculosis*, и TLR9, который распознает метилированную ДНК CpG, как наиболее важные TLR для контроля инфекции *M. tuberculosis* (1–4). Мыши, у которых отсутствует TLR2 и TLR9 участвуют в выявлении инфекции *M. Tuberculosis* и иницируют выработку важных врожденных цитокинов. *M. tuberculosis* выявляется несколькими классами PRR. Было предложено, что CLR MR, DC-SIGN и Dectin-2 распознают гликолипид ManLAM, тогда как Минкл и Марко распознают TDM на поверхности бактерий. TLR2 распознает липопротеины и/или липогликаны на поверхности, тогда как TLR9 распознает ДНК, высвобождаемую в фаголизосоме. NLR NOD2 распознает MDP, высвобождаемый из бактериального пептидогликана. NLRP3 запускает активацию воспаления при инфицировании *M. tuberculosis*. Система секреции ESX-1 способствует обнаружению цитозольными сенсорами, перфорируя фагосомальную мембрану и позволяя молекулярным структурам, связанным с бактериальными патогенами, проникать в цитозоль, что приводит к активации сGAS/ STING. CLR, TLR и NOD2 передают сигнал через NF- $\kappa$ B, активируя транскрипцию воспалительных цитокинов, включая IL-1 и TNF- $\alpha$ . Процессингу и активации IL-1 $\beta$  способствует воспаление NLRP3. Путь сGAS-STING приводит к экспрессии интерферона I типа, который вреден для хозяина. Сокращения: CDN — циклический динуклеотид; сGAS — циклическая GMP-AMP-синтаза; CLR, лектиновый рецептор С-типа; ManLAM, липоарабиноманнан, блокированный маннозой; МДП — мурамилдипептид; MR, маннозный рецептор; NLR — нуклеотидсвязывающий домен и рецептор, содержащий богатые лейцином повторы; PRR, рецептор распознавания образов; СТИНГ, стимулятор генов интерферона; TDM — димиколат трегалозы; TLR – Toll-подобный рецептор восприимчивы, чем мутанты с одиночным нокаутом TLR2/- или TLR9/-, что позволяет предположить, что каждый

TLR производит избыточный вклад в иммунный ответ (4). Важность чувствительности к TLR связана с от продукции воспалительных цитокинов, в частности IL-12, который необходим для прайминга Т-клетки, продуцирующие IFN- $\gamma$ , которые опосредуют контроль инфекции *M. Tuberculosis* (4–6). В дополнение к TLRs, несколько CLR, как было предложено, играют роль в иммунном распознавании *M.tuberculosis*.

Липоарабиноманнан с гликолипидом клеточной стенки, покрытый маннозой, можно распознать с помощью DC-SIGN, рецептор маннозы, или дектин-2 (7–10), и димиколат трегалозы можно распознать по Минкле или Марко (10, 11). Однако эксперименты с использованием мутантных мышей показали ограниченную роль отдельных CLR (10, 12– 14), что может быть частично объяснено избыточностью функций. Наконец, NLR NOD2, который воспринимает небольшие мурамиловые пептиды, полученные из пептидогликана бактериальной клеточной стенки, способствует цитокиновым ответам на *M.tuberculosis* в миелоидных клетках, культивируемых *in vitro* (15–21). Однако мыши, лишённые NOD2, в значительной степени устойчивы к инфекции, проявляя умеренную восприимчивость. всего через шесть месяцев после заражения (19, 22). NLR NLRP3, компонент воспалительного процесса, рассмотрен в разделе ИЛ-1.

cGAS представляет собой цитозольный сенсор ДНК, который продуцирует циклический GMP-AMP (сGAMP) при связывании с ДНК (23, 24). Передача сигналов STING инициируется связыванием цГАМП или других циклических динуклеотидов экспортируются патогенными бактериями (25–27). STING индуцирует экспрессию интерферонов типа I, семейства цитокинов, которые вредны для контроля инфекции *M. Tuberculosis* у хозяина (28–31). Активация STING *M.tuberculosis* и продукция интерферонов I типа требуют перфорации вакуолярную мембрану с помощью системы секреции ESX-1 типа VII (32). Три независимых отчета продемонстрировали, что cGAS необходим для индукции интерферона I типа, что позволяет предположить, что ДНК является молекулярный паттерн, связанный с патогеном (PAMP), который приводит к активации STING (33–35). Однако также сообщалось, что *M.tuberculosis* индуцирует интерфероны типа I путем прямого распознавания STING. циклического ди-АМФ, продуцируемого бактерией (36). Принимая во внимание, что TLR, CLR и NLR были. Было предложено улучшить иммунный ответ на *M.tuberculosis* путем стимулирования выработки провоспалительных цитокинов и хемокинов, путь cGAS-STING может быть примером, в котором бактериальный патоген включает противовирусный путь для стимулирования патогенеза.

#### **Врожденные цитокины. ФНО- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  был одним из первых цитокинов, связанных с туберкулезом, и имеет решающее значение для контроля заболеваемости. инфекционное заболевание. Макрофаги и дендритные клетки (ДК) являются основными продуцентами TNF- $\alpha$  во время инфекции; однако TNF- $\alpha$  также в больших количествах продуцируется Т-клетками CD4 (37). Мыши, лишённые TNF- $\alpha$  или рецептор TNF очень восприимчивы к инфекции и демонстрируют плохую активацию миелоидного клетками, дефектом производства хемокинов и диффузным воспалением, которому не хватает организованной структуры. (38–41). Доказательства важности TNF- $\alpha$  при инфицировании человека туберкулезом поступают в первую очередь у пациентов, получавших анти-ФНО-препараты по поводу воспалительных заболеваний, которые имеют высокую склонность к реактивации туберкулеза (42–44). Модели приматов и мышей, не относящихся к человеку, подтверждают идею о том, что TNF- $\alpha$  важен для формирования, структуры и целостности гранулем (45–47).

Однако исследования с использованием модели заражения рыбок данио *Mycobacterium marinum*, которая особенно хорошо подходящие для изучения образования гранул (48), предположили, что TNF- $\alpha$  поддерживает структуру гранулемы косвенно, ограничивая рост микобактерий (49, 50); это также имеет было предложено в исследованиях на мышях (51). Более того, модель рыбки данио продемонстрировала, что избыток TNF- $\alpha$  может привести к повышенной гибели макрофагов, что способствует гипервоспалению и смерть хозяина. Это открытие иллюстрирует

концепцию, согласно которой при врожденном иммунитете к туберкулезу чрезмерное производство защитных факторов может быть вредным (52, 53)

Для успешного контроля инфекции *M.tuberculosis* необходимо сочетание антимикробной функции и регуляции воспаления. Успешный контроль инфекции *M.tuberculosis* связан с надежным контролем репликации бактерий с помощью макрофагов с помощью антимикробных механизмов. Механизмы, которые, как было предложено, способствуют клеточному контролю инфекции, включают аутофагию, индуцируемые интерфероном ГТФазы, АФК, NO и антимикробные пептиды. Цитокины, такие как GM-CSF, продуцируемый негематопозитическими клетками, и IFN- $\gamma$ , продуцируемый CD4 T-клетками, способствуют микробицидным функциям макрофагов. При контролируемой инфекции происходит соответствующая продукция воспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IL-1; Интерфероны типа I, которые блокируют функцию IL-1, производятся в небольших количествах. Действительно, некоторая часть восприимчивости мышей, лишенных факторов, которые ранее считались прямыми противомикробными средствами, может быть связана с воспалительным дисбалансом. Напротив, неконтролируемая инфекция может быть результатом либо отсутствия антимикробного контроля, либо несбалансированной выработки цитокинов. Если антимикробные механизмы терпят неудачу, повышенная бактериальная нагрузка может привести к чрезмерной выработке воспалительных цитокинов, что приведет к привлечению нейтрофилов, которые способствуют чрезмерному воспалению. С другой стороны, повышенное производство интерферона I типа может функционально блокировать передачу сигналов IL-1, что приводит к иммунной недостаточности. В большинстве случаев у мышей чувствительные штаммы можно спасти за счет истощения нейтрофилов, что позволяет предположить, что в мышинной модели различные нарушения иммунитета сходятся в одном механизме смертности, обусловленном нейтрофилами. Сокращения: АМФ, антимикробный пептид; GM-CSF, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; NH – негематопозитический; НЕТ, оксид азота; АФК, активные формы кислорода.

### **Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.**

Цитокин гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) первоначально участвовал в дифференцировке миелоидных клеток и гранулоцитов. Однако мыши, у которых отсутствует ген GM-CSF, *Csf2*, имеют нормальный стационарный миелопоэз, но лишены альвеолярных макрофагов (AM) (54). В легких мышей *Csf2*<sup>-/-</sup> наблюдается накопление легочного сурфактанта из-за нарушения катаболизма под действием AM, а также легочной лимфоидной гиперплазии на исходном уровне (55). Уровни GM-CSF повышаются в легких мышей дикого типа в течение как минимум 60 дней после заражения *M.tuberculosis*, а мыши *Csf2*<sup>-/-</sup> высоко восприимчивы к *M.tuberculosis* и быстро погибают после заражения (56). Хотя негематопозитические клетки являются основными продуцентами GM-CSF, мыши *Csf2*<sup>-/-</sup> частично спасаются за счет адаптивного переноса CD4 T-клеток дикого типа, но не *Csf2*<sup>-/-</sup>, что подразумевает незначительную роль GM-клеток, полученных из T-клеток. ЦСЖ (57). У мышей *Csf2*<sup>-/-</sup> имеется дефект в выработке воспалительных цитокинов и хемокинов в ответ на инфекцию, что приводит к нарушению рекрутирования как миелоидных клеток, так и T-кл у инфицированных мышей также наблюдается значительное увеличение бактериальной нагрузки в легких по сравнению с мышами дикого типа, что указывает на потенциальную антибактериальную роль GM-CSF (56). Действительно, добавление экзогенного GM-CSF к инфицированным *M.tuberculosis* мышиным макрофагам, происходящим из костного мозга, и моноцитам человека приводит к усилению контроля инфекции (57, 58). Однако, хотя лечение мышей дикого типа нейтрализующими антителами против GM-CSF приводит к значительной потере веса и увеличению размера гранул в легких, оно не вызывает изменений в колониеобразующих единицах легких, что указывает на роль GM-CSF в иммунной регуляции. а не контролировать рост *M. Tuberculosis* (59). Четкая роль GM-CSF в активации микробицидных способностей макрофагов *in vivo* еще не продемонстрирована. Более того, тот факт, что мыши

Csf2<sup>-/-</sup> имеют исходные изменения функции легких, усложняет интерпретацию результатов, полученных от этих мышей (58, 60, 61).

#### ИЛ-1

Первым описанным интерлейкином был ИЛ-1, открытый как мощный модулятор врожденного иммунитета. Члены семейства ИЛ-1 ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  продуцируются во время инфекции *M.tuberculosis* воспалительными моноцитами- макрофагами, воспалительными ДК и нейтрофилами (30, 62). Они играют решающую и неперекрывающуюся защитную роль на ранних стадиях инфекции, несмотря на то, что передача сигналов осуществляется через один и тот же рецептор. Нейтрализация как ИЛ-1 $\alpha$ , так и ИЛ-1 $\beta$  оказывает более существенное влияние на заболеваемость после инфекции, чем нейтрализация каждого белка по отдельности (63). Аналогично, мыши с двойным дефицитом ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  (ИЛ1 $\alpha$ <sup>-/-</sup>/ИЛ1 $\beta$ <sup>-/-</sup>) более восприимчивы к инфекции *M. Tuberculosis* и демонстрируют более высокую бактериальную нагрузку в легких по сравнению с мышами, у которых отсутствуют отдельные цитокины (30, 51, 64). Защитная функция ИЛ-1 дополнительно подтверждается путем блокирования передачи сигналов рецептора с помощью антител против ИЛ-1R или на мышинной модели ИЛ1r<sup>-/-</sup> ; мыши становятся очень восприимчивыми к инфекции *M. Tuberculosis* и обнаруживают повышенную бактериальную нагрузку в легких (30, 31, 62, 63, 65).

Интересно, что потеря передачи сигналов ИЛ-1 не приводит к уменьшению ответов TNF- $\alpha$ , ИЛ-12p40, индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) или IFN- $\gamma$  (30). При других бактериальных инфекциях защитную функцию ИЛ-1 часто приписывают привлечению нейтрофилов; однако неизвестно, что нейтрофилы обладают защитным действием в отношении туберкулеза, и остается неясным, почему передача сигналов ИЛ-1 имеет решающее значение для устойчивости. Передача сигнала ИЛ-1R в транс-клетках инфицированными клетками-свидетелями достаточна, чтобы вызвать ограничение внутриклеточного роста бактерий в инфицированных миелоидных клетках, в которых отсутствует ИЛ-1R (66), что позволяет предположить, что ИЛ-1 способствует выработке растворимого защитного фактора. Наконец, защитная роль ИЛ-1 во время туберкулезной инфекции человека была предложена на основе тематических исследований, в которых у пациентов с ревматоидным артритом, получавших антагонист ИЛ-1R анакинру, иногда наблюдалась реактивация туберкулеза (67, 68).

ИЛ-1 $\beta$  вырабатывается в виде белка-предшественника и расщепляется до зрелой формы путем активации воспалительной сомы и каспазы-1, а затем высвобождается для системного действия. В отличие от ИЛ-1 $\beta$ , активность ИЛ-1 $\alpha$  не требует протеолитического процессинга каспазой-1. Основной инфламмасомой, которая активируется при инфицировании *M.tuberculosis* *in vitro* , по-видимому, является NLRP3. Для этого необходима система секреции ESX-1 (69–73), хотя точный механизм остается спорным. Несмотря на обнаружение *M.tuberculosis* с помощью воспалительной сомы, мыши Nlrp3<sup>-/-</sup>, Asc<sup>-/-</sup> и Casp1<sup>-/-</sup> не так восприимчивы к инфекции, как мыши с дефицитом ИЛ-1 $\alpha$  и/или ИЛ-1 $\beta$  или ИЛ-1R (65, 72, 74–77). Более того, продукция ИЛ-1 $\beta$  все еще присутствует у мышей Nlrp3<sup>-/-</sup> или Casp1<sup>-/-</sup> (65, 72), что указывает на то, что про-ИЛ-1 $\beta$  может процессироваться и высвобождаться посредством независимого от воспаления механизма (78–81). Избыток ИЛ-1 связан с повышенным притоком нейтрофилов и воспалением легких, что приводит к высокой бактериальной нагрузке и смертности (82) (рис. 2). Однако регуляция ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  является сложной, и после секреции их активность дополнительно контролируется присутствием антагониста ИЛ-1R (ИЛ-1Ra), что усложняет интерпретацию уровней белка ИЛ-1. Например, мыши Sst1S , которые высоко восприимчивы к инфекции *M.tuberculosis* , имеют повышенный уровень белок ИЛ-1 в легких во время инфекции. Однако у них также есть высокие уровни ИЛ-1Ra, которые ограничивают активность ИЛ-1, вызывая функциональный дефицит передачи сигналов ИЛ-1 и повышая восприимчивость *M.tuberculosis* (31).

#### Интерфероны типа I

Интерфероны типа I включают семейство цитокинов, которые передают сигнал через рецептор интерферона, индуцируя стимулируемые интерфероном гены. Большинство типов клеток

продуцируют интерферон I типа при стимуляции цитозольных сенсоров ДНК или РНК, которые обычно воспринимают цитозольные вирусы, или посредством передачи сигналов через специфические TLR. В случае инфекции *M. Tuberculosis* интерферон I типа индуцируется, когда система секреции ESX-1 перфорирует вакуолярную мембрану, что приводит к активации пути cGAS/STING (28, 32, 83). Хотя интерферон I типа имеет решающее значение для устойчивости к вирусным инфекциям, действие интерферона I типа при инфицировании *M.tuberculosis* в первую очередь вредно. У больных туберкулезом с активным заболеванием наблюдается отчетливая активация индуцируемых интерфероном I типа транскриптов в нейтрофилах и моноцитах крови. Этот профиль экспрессии генов коррелирует с тяжестью заболевания и может предсказать переход от активного заболевания к латентному (84–89). У мышей интерферон I типа губителен для инфекции *M. Tuberculosis* ; однако тяжесть фенотипа, по-видимому, зависит от фона. У мышей дикого типа C57BL/6 потеря рецептора IFN типа I или других сигнальных компонентов приводит лишь к умеренному усилению контроля над инфекцией (28, 31, 90–93). Однако, если этих мышей стимулировать выработку более высоких уровней интерферона типа I, чем те, которые естественным образом вырабатываются во время инфекции *M. Tuberculosis* , путем интраназального введения поли-ICLC с лигандом TLR3, наблюдается увеличение патологии легких и смертности во время инфекции *M. Tuberculosis* , демонстрируя, что увеличение Уровни интерферона I типа на фоне C57BL/6 приводят к сильному нарушению иммунитета (94). Кроме того, недавно было показано, что восприимчивость конгенных мышей B6.Sst1S , несущих аллель предрасположенности к туберкулезу локуса *Sst1* , полученного из высокочувствительного штамма C3H/HeBFeJ, в первую очередь обусловлена интерфероном I типа при скрещивании этих мышей с Мыши *Ifnar*-/- облегчили обострение заболевания (31). Интерфероны типа I косвенно ингибируют передачу сигналов IL-1 за счет сильного усиления экспрессии IL-1Ra во время инфекции *M. Tuberculosis* (31). Блокирование IL-1Ra у мышей B6.Sst1S восстанавливает защитную передачу сигналов IL-1 и устраняет восприимчивость к инфекции, вызванную интерфероном I типа, что позволяет предположить, что восприимчивость к интерферону I типа, наблюдаемая у этих мышей, почти полностью объясняется ингибированием IL-1. сигнализация (31). Хотя было предложено несколько механизмов, с помощью которых интерфероны типа I ингибируют защитные силы хозяина, включая модуляцию эйкозаноидов, продукции iNOS и IL-10 (30, 31, 95–97), вполне вероятно, что первичное воздействие интерферона типа I на *M. Туберкулезный* иммунитет заключается в нарушении выработки IL-1, который имеет решающее значение для защиты от инфекции. Несмотря на вредное воздействие высоких уровней интерферона I типа на иммунный ответ хозяина, возможно, что интерферон I типа в некоторых случаях оказывает защитное действие, особенно в отсутствие IFN-γ. Баланс вредных и защитных реакций интерферона I типа дополнительно рассматривается Moreira-Teixeira et al. (98).

#### ИЛ-10

IL-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, который подавляет как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. У пациентов с туберкулезом легких наблюдаются повышенные уровни IL-10 в плазме, а их Т-клетки демонстрируют как повышенную экспрессию IL-10 , так и признаки стимуляции IL-10 (99, 100). Исследования роли IL-10 на мышах дали неоднозначные результаты, вероятно, отражающие сложную роль IL-10 и других иммуносупрессивных цитокинов при инфекции. Одно исследование показало, что у мышей *Il10*-/- C57BL/6 наблюдается значительное увеличение количества бактерий в легких и повышенная смертность, начиная с поздней стадии заражения (101), в то время как другое исследование показало, что у мышей *Il10*-/- C57BL/6 наблюдалось значительное увеличение количества бактерий в легких и повышенная смертность, начиная с поздней стадии инфекции (101). и БАЛБ/фоны снизили бактериальную нагрузку в легких на поздней стадии инфекции (102).

Мыши CBA/J, которые высоко восприимчивы к *M.tuberculosis*, явно страдают от дефицита IL-10, поскольку у мышей *Il10*-/- на этом фоне наблюдается более низкое количество бактерий в легких и селезенке на протяжении всего течения инфекции по сравнению с диким типом (103). Кроме

того, лечение мышей СВА/Ж с блокирующим антителом против IL-10R на хронической стадии инфекции *M. Tuberculosis* снижает количество бактерий в легких и улучшает выживаемость по сравнению с необработанными мышью СВА/Ж (104). Кажущиеся противоречивыми результаты в модели мыши, вероятно, отражают тот факт, то что IL-10 играет контекстно-зависимую роль в инфекции; в то же время это может способствовать сдерживанию пагубного воспаления в контексте потенциальной гипертрофической реакции (например, СВА/Ж мышей), он также может нанести вред хозяину, подавляя эффективные реакции.

#### ТФР-β

Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) представляет собой иммуносупрессивный цитокин, играющий решающую роль. роль в иммунном гомеостазе и периферической толерантности. TGF-β оказывает подавляющее действие на клетки, которые играют ключевую роль в регуляции инфекции *M.tuberculosis* , включая макрофаги, ДК, нейтрофилы, и Т-клетки (обзор 105). Высокие уровни TGF-β обнаруживаются в легких пациентов с активным туберкулезом легких (106, 107), а уровни TGF-β в сыворотке коррелируют с тяжестью заболевания.

Аналогичным образом, высокие уровни TGF-β связаны с активным заболеванием у мышей и на моделях приматов, не являющихся человеком, где успешная антибиотикотерапия приводит к снижению уровней TGF-β (109,110). Хотя продукция TGF-β имеет решающее значение для предотвращения гипертрофической и аутоиммунитета (105), некоторые данные свидетельствуют о том, что TGF-β подавляет эффективные иммунные реакции на *M.tuberculosis* в ущерб хозяину. У мышей блокирование передачи сигналов TGF-β с помощью нейтрализующего антитела, рекомбинантный рецептор TGF-β или низкомолекулярные ингибиторы приводят к усилению контроля заболевания, измеряемого бактериальной нагрузкой в легких (111, 112). Одно исследование предполагает, что специфический механизм, с помощью которого TGF-β подавляет иммунитет хозяина, заключается в предотвращении CD4 Т-клеток от продуцирования IFN-γ в ядрах гранулем, что ограничивает эффективную активацию макрофагов (113). Таким образом, фармакологическое ингибирование TGF-β может быть привлекательной стратегией лечения пациентов с активный туберкулез.

#### Макрофаговые механизмы врожденного контроля

Макрофаги запрограммированы на обнаружение вторгшихся патогенов, активацию микробицидных механизмов, и координировать последующий иммунный ответ. Однако в отсутствие адаптивного иммунитета макрофаги не способны контролировать инфекцию *M.tuberculosis* . Хотя для многих лет было высказано предположение, что резистентные к *M. Tuberculosis* (лица, у которых результаты анализа очищенных белковых производных (PPD) и анализа высвобождения IFN-γ (IGRA) никогда не преобразуются, несмотря на значительное воздействие к *M.tuberculosis*) смогли устранить инфекцию с помощью врожденного иммунитета, более глубокого иммунологического анализа из этих людей выявили наличие антител с переключенным классом, что является убедительным доказательством адаптивного ответа на инфекцию (114). Действительно, как в моделях на мышах, так и в моделях приматов, не являющихся человеком, рост *M.tuberculosis* не ограничен в макрофагах до прибытия Т-клеток CD4 в легкие (115,116). Предполагается, что основная роль CD4 Т-клеток в активации макрофагов заключается в выработке IFN-γ, который может напрямую активировать макрофаги для контроля инфекции (6). Кроме того, по-видимому, существуют независимые от IFN-γ механизмы, которые еще предстоит выявить (117). Хотя несколько десятилетий исследований были сосредоточены на понимании клеточных механизмов уничтожения бактерий после активации макрофагов функции антимикробного ответа оставили пробелы в наших знаниях об эффекторах, которые имеют прямое антимикробная активность.

Первоначальный взгляд на врожденный иммунитет к туберкулезу в первую очередь фокусировался на резистентности – способности клеток и цитокинов иммунной системы предотвращать инфекцию или устранять инфекционные заболевания. микробы. Таким образом,

большая часть первых нескольких десятилетий исследований туберкулеза была сосредоточена на выявлении механизмы, с помощью которых активированные макрофаги убивают или предотвращают распространение *M.tuberculosis* бактерии внутриклеточным образом и воспалительные цитокины, которые важны для контроля болезни. Однако в нашем понимании механизмов сопротивления все еще существуют серьезные пробелы. Остается неясным, как именно макрофаги контролируют инфекцию *M.tuberculosis* на клеточном уровне.

Кроме того, нам не хватает понимания того, как цитокины, такие как IL-1, способствуют контролю над инфекционным заболеванием. Роль многих врожденных клеток, включая НК-клетки и неклассические Т-клетки, остается загадочной. Идея о том, что толерантность – ограничение побочного ущерба, вызванного иммунным ответом к инфекции – определяет исход инфекции, что в последнее время стало основным направлением исследовать. В модели заражения на мышах, по-видимому, нарушение толерантности может быть основной причиной заражения путь к чувствительности хозяина. Это соответствует нашему пониманию того, что смерть от человека туберкулез возникает в результате воспалительного разрушения легочной ткани хозяина. Однако у большинства восприимчивых линий мышей, спасенных за счет истощения нейтрофилов, наблюдается увеличение бактериальной нагрузки в легких, оставляя открытым вопрос о том, приводит ли отсутствие сопротивления к чрезмерному воспалению, приводящему к смерти. Более того, простое подавление иммунного ответа с помощью неспецифических противовоспалительных препаратов явно не приносит пользы пациентам с активным туберкулезом легких (251). Туберкулез человека — удивительно гетерогенное заболевание, возникающее как на разных стадиях, так и на различных стадиях заболевания у отдельного пациента и от пациента к пациенту. Разработка новых терапевтических средств, которые соответствующим образом модулируют воспаление для отдельных пациентов или повышают резистентность механизмов, потребует более глубокого понимания врожденных путей, которые способствуют прогрессированию заболевания.

#### Список использованных литератур:

1. Akhtamovna K. N. Fibrotic Complications in the Lungs in Patients Who Have Had COVID-19 Pathogenesis of COVID-19 //European Journal of Life Safety and Stability (2660-9630). – 2021. – Т. 9. – С. 14-24.
2. Александров А.А. и др.. Применение полимеразной цепной реакции для диагностики и оценки эффективности химиотерапии туберкулеза легких / Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – №1. – С. 52–55.
3. Алексеева Г.И., Фазульнова И.А., Горохова Т. В.. Микроскопическое выявление кислотоустойчивых микобактерий /Туберкулез сегодня: материалы VII Рос. съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 81.
4. Скрыгина Е.М.. Диагностика и лечение туберкулеза легких / Рецепт. – 2007. – № 6. – С. 42–51.
5. Корецкая Н.М., Наркевич А.Н. Первичная множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза по данным стационара красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1/ Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012, 5(87). Часть 1.- С. 56-58.
6. Барканова О.Н., Калуженина А.А., Попкова Н.Л., Гагарина С.Г. Некоторые проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Конференция, посвященная 80-летию ВолГМУ. – сентябрь 2015.
7. Молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза методом ПЦР в реальном времени. Технология «АМПЛИТУБ». Доступно по: <http://syntol.ru/upload/iblock/668/668cfb7845b8f32a223124ad74a3a780.pdf>.
8. Морозова Т.И. и др.. Микробиологические исследования при туберкулезе и пути их совершенствования /Туберкулез сегодня: материалы VII Рос. съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 89.

9. Морозова Т.И., Салина Т.Ю., Завалева И.И.. Иммуноферментный и иммунохроматографические анализы в дифференциальной диагностике туберкулеза и онкологических заболеваний органов дыхания /Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 4. – С. 20–22.
10. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Попов С.А. и др.. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2015., 46 с.
11. Исомиддин Хайдарович Усмонов, Нозима Ахтамовна Кенжаева РОЛЬ МСКТ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЬНЫХ С COVID-19 // Scientific progress. 2021. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mskt-v-diaagnostike-bolnyh-s-covid-19> (дата обращения: 22.10.2023).
12. Sadrzadeh S.M., Vozorgmehr J.H.. Haptoglobin phenotypes in health and disorders. Am J Clin Pathol. 2004; 121:97–104.
13. Гуревич Л.Г., Скрягина Е.М., Залуцкая О.М.. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи /Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 14–19.
14. Залуцкая О.М. и др. Молекулярно-генетические исследования в диагностике множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза/ Достижения мед. науки Беларуси. – Минск, 2010. – Вып. XV. – С. 14–15.
15. Aslonov F. I., Rustamova S. A., Raxmonova K. M. Immunopatological aspects in patients with first detected pulmonary tuberculosis //World Bulletin of Public Health. – 2021. – Т. 4. – С. 91-95.
16. Abdullaevna, R. S., & Rakhmanovich, M. B. (2023). Immunological Features of Pulmonary Tuberculosis in Patients with Drug Resistance. Scholastic: Journal of Natural and Medical Education, 2(4), 40-57.
17. Rustamova Saodat Abdullayevna. (2023). CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF NEWLY DETECTED PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT DISEASES. Intent Research Scientific Journal, 2(3), 45–56. Retrieved from <https://intentresearch.org/index.php/irsj/article/view/50>
18. Владимирский М. А., Шипина Л.К., Левченко М.В.. Эффективность обнаружения микобактерий туберкулеза методом полимеразно цепной реакции/Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 12. – С. 28–30.
19. Владимирский М.А., Шульгина М.В., Варламов Д.А, Аляпкина Ю.С., Шипина Л.К., Домотенко Л.В., и др. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза. Проблемы туберкулеза. 2008; 4:38-44.
20. Мухамедов К., Джурабаева М., Рустамова С. Частота встречаемости вирусных гепатитов среди впервые выявленных больных туберкулезом легких //Журнал проблемы биологии и медицины. –2014. –№. 3 (79). –С. 132-133.
21. Салимовна, А. Г. (2022). Массовый Скрининг Для Выявления Туберкулезной Инфекции У Детей В Возрасте От 2 До 8 Лет. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(3), 368-376. Retrieved from <https://www.cajmns.centralasianstudies.org/index.php/CAJMNS/article/view/796>
22. Salimovna A. G. Diagnosis of Tuberculosis Infection Activity by ELISA and Transcription Analysis Methods //European Multidisciplinary Journal of Modern Science. – 2022. – Т. 4. – С. 492-497.