



## Диагностика активности туберкулезной инфекции методами транскрипционного анализа

Э. И. РУБАКОВА, Т. К. КОНДРАТЬЕВА, А. С. АПТ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре приводятся данные из 54 источников литературы. Транскрипционный анализ клеток периферической крови человека позволяет выявить молекулярные механизмы регуляции течения туберкулеза. Особое значение исследователи придают интерферон-индуцируемым генам. При активном туберкулезе, наряду с повышенной экспрессией интерферон-индуцируемых генов, наблюдаются активация генов воспаления в миелоидных клетках и снижение активации генов, определяющих функционирование В- и Т-лимфоцитов. Профиль экспрессии генов соотносится с рентгенологической картиной заболевания у конкретного пациента. Выявлено снижение экспрессии интерферон-индуцируемых генов на фоне успешного лечения туберкулеза. Профиль экспрессии генов, характерный для пациентов с активным туберкулезом, не совпадает с таковым у большинства людей с латентной туберкулезной инфекцией.

**Ключевые слова:** туберкулез, экспрессия генов, биологические маркеры

**Для цитирования:** Рубакова Э. И., Кондратьева Т. К., Апт А. С. Диагностика активности туберкулезной инфекции методами транскрипционного анализа // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 57-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-57-64>

## Diagnosis of Tuberculosis Infection Activity by Methods of Transcriptional Analysis

E. I. RUBAKOVA, T. K. KONDRATIEVA, A. S. APT

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a review of 54 publications. Transcriptional analysis of human peripheral blood cells reveals molecular mechanisms regulating the course of tuberculosis. Researchers put special emphasis on interferon-induced genes. In active tuberculosis along with increased expression of interferon-induced genes, there is the activation of inflammation genes in myeloid cells and decreased activation of genes that determine the function of B- and T-lymphocytes. The gene expression profile correlates with the radiological signs of the disease in a particular patient. Decreased expression of interferon-induced genes against the background of successful tuberculosis treatment was detected. The gene expression profile characteristic of patients with active tuberculosis does not match that of most people with latent tuberculosis infection.

**Key words:** tuberculosis, gene expression, biological markers

**For citations:** Rubakova E.I., Kondratieva T.K., Apt A.S. Diagnosis of tuberculosis infection activity by methods of transcriptional analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 57-64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-57-64>

Для корреспонденции:

Апт Александр Соломонович  
E-mail: alexapt0151@gmail.com

Correspondence:

Aleksandr S. Apt  
Email: alexapt0151@gmail.com

Понимание того, какие универсальные биологические маркеры помогают выявлять туберкулез (ТБ), предсказывать риск его прогрессирования и оценивать успешность лечения может быть важным шагом к достижению ликвидации ТБ. Поиск таких предикторов активно продолжается.

Традиционные клинические и экспериментальные подходы за последние десятилетия существенно улучшили наше понимание генетических и иммунологических факторов восприимчивости ТБ человеком и механизмов патогенеза инфекции. В частности, были проведены параллельные исследования на мышах с «выключенными» генами, кодирующими важные воспалительные цитокины и их рецепторы, и на больных с природными мутациями в гомологичных генах. Эти работы позволили установить важнейшую роль макрофагов и CD4<sup>+</sup> Т-клеток в противотуберкулезном иммунитете, а также идентифицировать некоторые молекулы (IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , GM-CSF, IL-1), участвующие в протекции [7, 11, 33, 41, 42, 53]. Несмотря на свою теоретическую и практическую значимость, эти дан-

ные все еще не полностью раскрывают механизмы патогенеза ТБ и оставляют значительные пробелы в возможностях диагностики и прогноза его течения.

В последние 10-15 лет все большее значение приобретали методы, в основе которых лежит анализ профиля транскрипции генома хозяина, или транскриптома, т. е. уровня экспрессии генов на уровне мРНК. Разработка методов глубокого секвенирования нуклеиновых кислот в масштабах всего генома привела к серьезным сдвигам в понимании молекулярных механизмов контроля туберкулезной инфекции [50]. Это новые возможности решения сразу нескольких серьезных проблем фтизиатрии. В частности, получение новых фундаментальных знаний о молекулярных механизмах патогенеза, выявление групп риска на основе профиля экспрессии конкретных генов, описание профиля экспрессии генов при вакцинации, прогноз развития заболевания и эффективности лечения, выявление латентного носительства микобактерий и реактивации инфекции. Анализ глобальной картины экспрессии генов позволяет оценить иммунный ответ пациен-

та, стадию, форму заболевания и эффективность лечения, а также гетерогенность экспрессии генов при разных симптомах и формах заболевания. С помощью анализа профиля экспрессии генов можно провести дифференциальную диагностику ТБ с другими заболеваниями, имеющими сходное течение [6, 30, 52].

Взаимодействие между антиген-специфическими Т-клетками и макрофагами-эффекторами обеспечивают воспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , а также простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) [42]. IL-1 контролирует выработку липидных медиаторов – эйкозаноидов, в том числе PGE<sub>2</sub>. TNF- $\alpha$  способствует образованию гранулем, выработке активных форм кислорода и азота и ограничивает при ТБ репликацию микобактерий на уровне клетки [8, 42, 50]. Избыток TNF- $\alpha$  тормозит выработку кателицидина за счет ингибирования транскрипции гена витамина D<sub>3</sub>. Системная выработка TNF- $\alpha$  организмом при ТБ усиливает патологию [25]. IFN- $\gamma$  – важный компонент защиты от микобактерий, вырабатываемый Т-лимфоцитами, активирующий бактерицидные функции макрофагов [27], но данный цитокин не может считаться надежным коррелятом протекции при ТБ [34] прежде всего из-за отсутствия корреляции между количеством продуцирующих его CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в легких и активностью размножения микобактерий в макрофагах [47].

Другой важной популяцией клеток иммунной системы, от которой во многом зависит течение ТБ, следует признать нейтрофилы. Несмотря на то что роль нейтрофилов при ТБ обсуждается в течение последних 20-25 лет [26], она все еще остается не до конца понятной, хотя полученные данные явно свидетельствуют в пользу их патогенной, а не защитной роли [13-15]. Нейтрофилы периферической крови являются преобладающим типом клеток, инфицированных быстро реплицирующимися *Mycobacterium tuberculosis*, у пациентов с активным ТБ [2, 18, 36]. Именно в нейтрофилах (в меньшей степени в моноцитах, но не в CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитах) пациентов с активным ТБ выявили гиперэкспрессию IFN I-индуцированных транскриптов [2]. Уровень транскрипции выявленных генов коррелировал со степенью развития патологии легких, определяемой с помощью рентгенографии.

### Интерфероны типа I при ТБ

IFN типа I обладают противовирусной активностью, а также регулируют функцию генов, которые могут стимулировать и ингибировать иммунные реакции. Это семейство интерферонов представляет собой молекулы, которые кодируют многочисленные частично гомологичные подтипы генов IFN- $\alpha$ , один ген для IFN- $\beta$  и нескольких других подобных продуктов.

IFN I типа ингибируют выработку IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-12, IFN- $\gamma$  и iNOS миелоидными клетками легких, т. е. подавляют важные компо-

ненты защиты от микобактерий [10]. Исследования на экспериментальных моделях ТБ показали, что PGE<sub>2</sub> и IL-1 ингибируют экспрессию генов IFN типа I и, соответственно, каскад вызываемых ими эффектов [34]. Поскольку цитокины играют важную роль в иммунном гомеостазе и служат ключевыми медиаторами воспаления, а число их велико и функции разнообразны, то они находятся в центре внимания при профилировании экспрессии генов.

Все IFN I типа имеют общий рецептор – гетеродимер, широко представленный на клетках, состоящий из субъединиц IFNAR1 и IFNAR2, от которых идет сигнал через STAT1 и STAT2, что приводит к активации семейства IFN-стимулируемых генов (ISG).

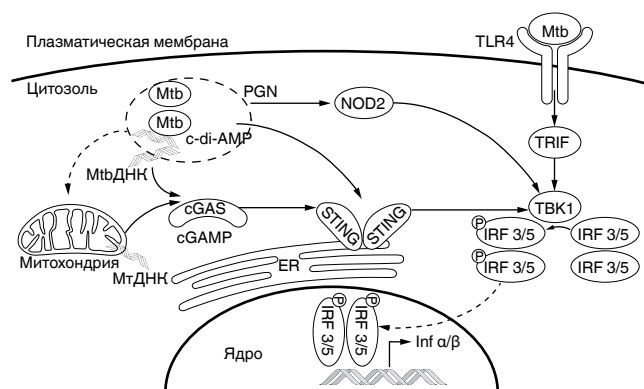
ISG либо стимулируют, либо подавляют иммунные функции и при этом могут оказывать как положительное, так и негативное воздействие на системы защиты хозяина. Защитные эффекты IFN типа I наиболее явно проявляются и лучше всего изучены для вирусных инфекций, при которых эти цитокины стимулируют выработку противовирусных белков и эффекторных реакции Т-клеток CD8<sup>+</sup>.

T. J. Scriba et al. показали, что активация генов IFN I типа предшествовала началу активного заболевания и клиническим проявлениям ТБ. Активация сигналов в каскадах IFN I и II типов, а также генов системы комплемента существенно увеличивалась еще за 18 мес. до постановки диагноза, тогда как изменения генов провоспалительных белков выявлялись ближе к манифестации заболевания [48]. В другом исследовании [51] было отмечено, что у пациентов с ТБ экспрессия генов, зависящих от IFN I типа, была выражена значительно сильнее, чем генов *IFNG* и *TBX21* (ген, контролирующий экспрессию *IFNG*).

### Механизмы активации транскрипции генов IFN типа I при инфекции, вызванной *M. tuberculosis*

Распознавание микобактерий и их продуктов фагоцитами происходит при участии многочисленных и разнообразных рецепторов. Этот вопрос подробно изучен и неоднократно описан в обзорных статьях [19, 21, 37].

Как показано на рис., в цитоплазме двуцепочечная ДНК *M. tuberculosis* реагирует с молекулами внутриклеточных рецепторов NOD2 или STING, что приводит к активации фермента TBK1. Активация TBK1 вызывает фосфорилирование и димеризацию регуляторных факторов IRF3 и IRF5, что вызывает активацию ISG. Еще один путь активации ISG – активация цитозольного сенсора ДНК cGAS, который способствует синтезу циклической синтазы GAMP (GMP-AMP synthase) после контакта в цитоплазме с митохондриальной ДНК в зараженных клетках. Это приводит к усилению транскрипции генов IFN типа I [12, 29]. Соответственно, было установлено, что при активном ТБ увеличивается экспрессия генов, зависящих от IFN типа I, в частности IRF-1, STAT-1, STAT-2, семейств IFIT и



**Рис.** Альтернативные пути индукции IFN типа I при инфекции *M. tuberculosis*

Распознавание продуктов микобактерий поверхностными и внутриклеточными рецепторами, включая TLR4, NOD2 и STING, активирует киназу TBK1, вызывающую фосфорилирование (P) и димеризацию IRF3 или IRF5, которые перемещаются в ядро и активируют транскрипцию генов IFN I типа. Высвобождение хромосомной и митохондриальной ДНК микобактерий активирует cGAS и синтез cGAMP. cGAMP и/или c-di-AMP из микобактерий активируют STING, а следом включается путь TBK1-IRF3. Фрагменты пептидогликанов (PGN) могут быть обнаружены NOD2 в цитозоле, что активирует сигнальный путь TBK1-IRF5. Распознавание внеклеточных *M. tuberculosis* (и/или его продуктов) TLR4 (в виде комплекса с TLR8) запускает TRIF-TBK1-IRF3-зависимую индукцию синтеза IFN типа I.

Сокращения: Mtb – микобактерии туберкулеза, МтДНК – митохондриальная ДНК, PGN – пептидогликан, ER – эндоплазматический ретикулум, STING – стимулятор генов IFN, TBK1 – серин-треонин протеинкиназа

**Fig.** Alternative pathways of IFN type I induction in *M. tuberculosis* infection

Identification of mycobacterial products by surface and intracellular receptors including TLR4, NOD2, and STING, activates the TBK1 kinase that causes phosphorylation (P) and dimerization of IRF3 or IRF5 which move into the nucleus and activate type I IFN gene transcription. Release of chromosomal and mitochondrial DNA from mycobacteria activates cGAS and cGAMP synthesis. cGAMP and/or c-di-AMP from mycobacteria activate STING, and the TBK1-IRF3 pathway is subsequently activated. Peptidoglycan fragments (PGN) can be detected by NOD2 in the cytosol which activates the TBK1-IRF5 signaling pathway. Identification of extracellular *M. tuberculosis* (and/or its products) TLR4 (as a complex with TLR8) triggers TRIF-TBK1-IRF3-dependent induction of IFN type I synthesis.

Abbreviations. Mtb – *Mycobacterium tuberculosis*, MtDNA – mitochondrial DNA, PGN – peptidoglycan, ER – endoplasmic reticulum, STING – IFN gene stimulator, TBK1 – serine-threonine protein kinase

GBР, MX1 и OAS1 [35]. Небольшое количество IFN типа I, вырабатываемого тканевыми макрофагами, принесенными с кровью моноцитами, миелоидными дендритными и другими клетками в ответ на распознавание микобактерий, может стимулиро-

вать образование воспалительных цитокинов IL-1, IL-12 и TNF- $\alpha$ , которые важны для протекции от микобактерий. При этом высокие концентрации IFN типа I стимулируют синтез IL-10, ингибирующего синтез воспалительных цитокинов и угнетающего выработку IFN- $\gamma$  и активацию макрофагов [27, 34]. Таким образом, в зависимости от количества микобактерий в органе (силы стимула) IFN типа I может оказывать как защитное действие, так и способствовать прогрессии ТБ [39, 44]. Однако в целом активация каскадов реакций, зависящих от IFN типа I, по-видимому, играет негативную роль при туберкулезной инфекции, о чем свидетельствуют многочисленные наблюдения. В частности, у пациентов, которым назначали терапию IFN- $\alpha$  при хроническом вирусном гепатите, наблюдали реактивацию ТБ [10]. У пациентов с активным ТБ на фоне увеличения экспрессии генов для IFN типа I была снижена транскрипция генов IFN II типа и транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию IFN- $\gamma$  [51]. Анализ экспрессии генов в клетках периферической крови пациентов с ТБ выявил снижение экспрессии генов, зависящих от IFN I типа, уже через 2 нед. после успешного лечения [2, 5, 6, 9, 10]. Гипервирулентные штаммы *M. tuberculosis* индуцируют высокий уровень синтеза IFN типа I, что ведет к подавлению выработки провоспалительных цитокинов и ослаблению антибактериального ответа Th1-клеток [31, 32, 43]. Нокаут-мутация по гену рецептора IFN типа I у мышей, чувствительных к туберкулезной инфекции, повышала их выживаемость при заражении по сравнению с мышами дикого типа. При этом сигнал через этот рецептор не влиял на ответ Т-клеток, но усиливал миграцию моноцитов и нейтрофилов в легкие при участии CXCL5/CXCL1 с последующим фагоцитозом микобактерий [14].

### Профилирование экспрессии генов в масштабах генома

Вышеизложенные данные практически однозначно указывают на важность количественного определения уровня экспрессии интерферонов I типа как на уровне мРНК, так и белка для оценки тяжести течения ТБ и эффективности лечения. Однако определения продукции этой узкой группы цитокинов, безусловно, недостаточно для надежной оценки различных рисков, связанных с таким комплексным и многообразным заболеванием. Учитывая сложную генетическую регуляцию восприимчивости к ТБ, многообразие вариантов течения инфекции и многочисленность факторов, участвующих в контроле заболевания [1, 22, 24], актуальным направлением науки стал поиск таких сочетаний в изменении экспрессии сразу многих генов, которые помогают понять характер течения процесса и выделить группы особого риска.

Получение профилей экспрессии генов (gene signatures), характерных для разных групп пациентов, – это быстро развивающееся направление.

При этом для получения новых знаний о как можно большем количестве участников биохимических каскадов, участвующих в патогенезе заболевания, полезно оценивать различия в экспрессии множества генов, а для практических оценок в клинике очень важно сократить количество исследуемых генов до разумного минимума. Ниже приводим примеры исследования с разными поставленными задачами и сводную таблицу (табл.), суммирующую большую часть имеющихся профилей экспрессии генов.

М. Р. R. Berry et al. (2010) наиболее значимыми для диагностики активного ТБ назвали гены *OAS1*, *STAT1*, *STAT2*, *GBP5*, *SOCS1* и др. [2].

В одном исследовании был поставлен вопрос, чем отличаются профили экспрессии генов между группами туберкулин-положительных индивидов, у которых в течение двух лет наблюдения возникло заболевание ТБ или нет. У 46 взрослых пациентов, у которых развился активный ТБ («прогрессоры»), по сравнению со 107 лицами, оставшимися здоровыми («непрогрессоры»), было выявлено достоверное повышение уровня экспрессии 16 генов: *ANKRD22*, *APOL1*, *BATF3*, *FCGR1A*, *FCGR1B*, *ETV7*, *GBP1*, *GBP2*, *GBP4*, *GBP5*, *SCARF1*, *SEPT4*, *SERPING1*,

*STAT1*, *TAP1* и *TRAFD1*. Суммарная оценка повышения экспрессии этих генов предсказывает риск перехода от латентного носительства к появлению клинической картины ТБ с вероятностью 66% [54].

Singhania A et al. [51] повторили исследования М. Р. R. Berry [2] на новом техническом уровне. Для оценки уровней транскрипции авторы применили глубокое секвенирование РНК, а не используемый ранее метод гибридизации на микрочипах. В 393 индивидуальных образцах отличие профиля экспрессии при активной и латентной инфекции было подтверждено в 373 случаях, причем было выявлено 20 наиболее значимых генов, экспрессию которых можно использовать в прогностических целях.

Примером исследований, направленных на минимизацию количества генов-предикторов, может служить работа Sen Wang et al. [49], которые показали, что достаточно надежным маркером активного ТБ является повышение экспрессии всего трех генов: *TNFRSF10C*, *A2ML1* и *EBF3*. В частности, экспрессия гена рецептора *TNFRSF10C* выше у пациентов с активным ТБ, чем у туберкулин-положительных бессимптомных носителей и нормального контроля. В другой работе [46] был установлен еще один

**Таблица. Профили транскрипции генов в клетках периферической крови, предложенные для диагностики активного туберкулеза**

**Table.** Gene transcription profiles in peripheral blood cells offered to be used for diagnosis of active tuberculosis

Гены	Berry et al., 2008	Maertzdorf et al., 2011	Ottenhoff et al., 2012	Kaforou et al., 2013	Zak et al., 2016	Sweeney et al., 2016	Scriba et al., 2017	Singhania et al., 2018	Michalska et al., 2018	Penn-Nicholson et al., 2020
IFN type I signaling cascade	IFN type I signaling cascade		IFN type I signaling cascade						IFN type I signaling cascade	
GBPs	GBP2 GBP5	GBP1 GBP5	GBP4	GBP6	GPB1 GBP5	GBP5	GBPs	GBP5	GBPs	GBP2
FCGR1B		FCGR1B		FCGR1B	FCGR1B			FCGR1B		FCGR1B
STAT1	STAT1			STAT1	STAT1		STAT1		STAT1	
DUSP3				DUSP3		DUSP3		DUSP3		
FCGR1A		FCGR1A		FCGR1A	FCGR1A			FCGR1A		
SEPT4				SEPT4	SEPT4			SEPT4		
OASs	OAS1 OAS3			OASs	OAS1		OAS1		OAS1	
IRFs	IRF7				IRF1		IRF1		IRF1	
IFITs	IFIT2 IFIT3 IFITM1 IFITM3				IFITs		IFITs		IFITs	
SOCSs	SOCS1	SOCS3								
STAT2	STAT2								STAT2	
MX1					MX1		MX1		MX1	
cGAS								cGAS		
SERPING		SERPING1		SERPING1	SERPING1					SERPING
Гранзим А		Гранзим А								
IL15RA			IL15RA							
KLF2								KLF2		
RAB33A		RAB33A								



транскрипционный профиль из 6 генов, уровень экспрессии которых предсказывает риск развития активного ТБ за 12 мес. до появления клинических признаков. Набор признаков, который авторы назвали RISK6, включает повышение экспрессии генов *SERPING1*, *GBP2* и *FCGR1B* и снижение экспрессии генов *TRMT2A*, *SDR39U1* и *TUBGCP3* у «прогрессоров» по сравнению с контролем.

Важным дополнением этих работ послужили данные, полученные при метаанализе публикаций. Сравнение восьми независимых исследований в рамках программы Tuberculosis Microarray Datasets [2, 10, 23, 28-30, 38, 45] показало, что наиболее значимые факторы риска – это увеличение экспрессии генов, вовлеченных в миелоидный тип воспаления и передачу сигнала от молекулы TREM1.

В частности, у пациентов с плохим прогнозом течения ТБ в сыворотке крови выявляли высокий уровень молекул sTREM-1, прокальцитонина и С-реактивного белка. TREM1-рецептор относится к суперсемейству иммуноглобулинов и выявляется при инфекционных заболеваниях на моноцитах, макрофагах и нейтрофилах. Повышение уровня прокальцитонина и sTREM-1 указывает на риск развития диссеминированного ТБ [20].

Транскриптомика клеток крови пациентов с латентной туберкулезной инфекцией при наличии ВИЧ-инфекции и изменений в легочной ткани выявила чрезмерную активацию классического пути комплемента, увеличенную экспрессию Fcγ-рецептора 1, а также повышенное количество циркулирующих иммунных комплексов у лиц с признаками субклинического ТБ. Повышенная экспрессия классических компонентов комплемента при ТБ может быть ответом на повышенную продукцию иммунных комплексов в месте развития патологии, что позволяет C1q ингибировать преципитацию иммунных комплексов и минимизировать повреждение легких. Высокая экспрессия гена компонента системы комплемента C1q коррелировала с более тяжелым течением ТБ [16, 17, 40].

T. J. Scriba et al. (2021) предложили использовать сигнатуру из 11 генов (RISK11) для диагностики активного ТБ с использованием методов секвенирования РНК, микрочипов или RT-PCR. В работе подтверждается значимость 11 генов из предложенных ранее: *BATF3*, *FCGR1B*, *ETV7*, *GBP1*, *GBP2*, *GBP5*, *SCARF1*, *SERPING1*, *STAT1*, *TAP1* и *TRAFFD1* [54], но предлагается исключить из рассмотрения гены *SEPT4*, *ANKRD22*, *APOL1*, *FCGR1A* и *GBP4*, упомянутые ранее [48].

### Транскрипционные отличия латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и активного ТБ

ЛТИ широко распространена, формируя эпидемический «резервуар», поскольку, по статистике, у 5-15% людей с ЛТИ возможно развитие ТБ. Положительные результаты кожных проб (туберкулиновой пробы, пробы с диаскин-тестом и IGRA-тестов) свидетельствуют об активации ответа Т-клеток на

антигены микобактерий, но не позволяют отличить ЛТИ от активного ТБ. К тому же эти тесты могут быть ложнонегативными при иммунодефиците. Переход ЛТИ в активный ТБ в течение некоторого времени может быть клинически незаметен, но в этот период вероятно заражение других людей. Раннее выявление такого перехода необходимо для своевременного начала лечения, а прогноз высокой вероятности такого перехода позволит адресно назначать превентивную терапию.

Повышение экспрессии зависимых от IFN генов в образцах периферической крови редко отмечается при ЛТИ и у не инфицированных микобактериями туберкулеза индивидов [3, 4], хотя у 10-20% пациентов с ЛТИ выявляется усиление транскрипции генов для IFN типа I и у этих пациентов возможно развитие активного заболевания [2]. Хотя количество Т-клеток CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> при ТБ в целом снижено, были отмечены значительные различия в профилях экспрессии генов, специфичных для Т-клеток, между пациентами с активным ТБ и ЛТИ [23]. Можно выделить несколько генов, профиль экспрессии которых в Т-клетках CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> выше при активном ТБ, чем при ЛТИ. В эту группу входят гены, регулирующие сигналы от IFN типа I, ген для α-цепи рецептора IL-2, *JAK3*, *SOCS3* и *TBK1*, ответственный за выработку IFN типа I. Киназа TBK1 фосфорилирует интерферон-регулирующие факторы IRF3 и IRF5, которые усиливают выработку IFN типа I в зараженных клетках. Кроме того, была выявлена повышенная транскрипция генов, участвующих в передаче сигналов через рецептор FcγR [2, 10, 28]. В частности, получены данные о том, что повышенная экспрессия гена *FCGR1B* в сочетании с геном для лактоферрина *LTF*, *FCGR1A*, *GBP5* и *RAB33A* позволяет с высокой точностью отличить активный ТБ от ЛТИ [29].

Еще один характерный диагностический профиль экспрессии был описан совсем недавно Sen Wang et al. [49], они показали, что в качестве критерия отличия активного ТБ от ЛТИ можно использовать гены *TNFRSF10C*, *EBF3*, *A2ML1*, *IFNG* и *PGM5*. Их данные свидетельствуют, что экспрессия гена *TNFRSF10C* после стимуляции клеток периферической крови PPD в группе пациентов с активным ТБ была значительно ниже, а генов *IFNG*, *PGM5*, *EBF3* и *A2ML1* – выше по сравнению с группой ЛТИ и контролем.

### Выводы

1. Анализ транскрипционного профиля активации генов важен для диагностики и прогноза развития ТБ, а также для мониторинга эффективности терапевтического воздействия.
2. В профиле экспрессии генов в клетках цельной крови при активном ТБ наблюдается избирательное повышение экспрессии генов, индуцируемых и регулируемых интерфероном типа I.

3. Наиболее клинически значимыми биологическими маркерами активного ТБ, наряду с генами IFN I типа, можно считать гены *GBP5*, *DUSP3*, *FCGR1B*, *OAS1*, *SERPING1*, *STAT1*.

4. Транскрипционный анализ позволяет выявлять индивидуумов с ЛТИ, в отношении которых целесообразно рассматривать вопрос о назначении превентивной противотуберкулезной терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Apt A. S., Logunova N. N., Kondratieva T. K. Host genetics in susceptibility to and severity of mycobacterial diseases // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2017. – Vol. 106. – P. 1-8.
2. Berry M. P. R., Graham C. M., McNab F. W. et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis // *Nature*. – 2010. – Vol. 466. – P. 973-977.
3. Blankley S., Graham C. M., Turner J. et al. A 380-gene meta-signature of active tuberculosis compared with healthy controls // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1873-1876.
4. Blankley S., Graham C. M., Turner J. et al. The transcriptional signature of active tuberculosis reflects symptom status in extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. 162220.
5. Bloom C. I., Graham C. M., Berry M. P. et al. Detectable changes in the blood transcriptome are present after two weeks of antituberculosis therapy // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e46191.
6. Bloom C. I., Graham C. M., Berry M. P. et al. Transcriptional blood signatures distinguish pulmonary tuberculosis, pulmonary sarcoidosis, pneumonias and lung cancers // *PLoS One*. – 2013. – P. 8, № 8. – P. e70630.
7. Casanova J. L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 581-620.
8. Chakravanty S. D., Zhu G., Tsai M. C. et al. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs // *Infection. Immunol.* – 2008. – Vol. 76. – P. 916-926.
9. Cliff J. M., Lee J. S., Constantinou N., Cho J. E. et al. Distinct phases of blood gene expression pattern through tuberculosis treatment reflect modulation of the humoral immune response // *J. Infect Dis.* – 2013. – Vol. 207, № 1. – P. 18-29.
10. Cliff J. M., Kaufmann S. H., McShane H. et al. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264. – P. 88-102.
11. Cooper A. M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 393-422.
12. Donovan M. L., Schultz T. E., Duke T. J., Blumenthal A. Type I interferons in the pathogenesis of tuberculosis: molecular drivers and immunological consequences // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 27. – P. 1-16.
13. Dorhoi A., Iannaccone M., Maertzdorf J. et al. Reverse translation in tuberculosis: neutrophils provide clues for understanding development of active disease // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 1-8.
14. Dorhoi A., Yermeev V., Nouailles G. et al. Type I IFN signaling triggers immunopathology in tuberculosis-susceptible mice by modulating lung phagocyte dynamics // *Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 44, № 8. – P. 2380-2393.
15. Eruslanov E. B., Lyadova I. V., Kondratieva T. K. et al. Neutrophil responses to Mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible and resistant mice // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73, № 3. – P. 1744-1753.
16. Esmail H., Lai R. P., Lesosky M. et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography // *Nat. Med.* – 2016. – Vol. 22. – P. 1090-1093.
17. Esmail H., Lai R. P., Lesosky M. et al. Complement pathway gene activation and rising circulating immune complexes characterize early disease in HIV-associated tuberculosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2018. – Vol. 115. – P. E964-E973.
18. Eum S. Y., Kong J. H., Hong M. S. et al. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB // *Chest*. – 2010. – Vol. 137, № 1. – P. 122-128.

## REFERENCES

1. Apt A.S., Logunova N.N., Kondratieva T.K. Host genetics in susceptibility to and severity of mycobacterial diseases. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2017, vol. 106, pp. 1-8.
2. Berry M.P.R., Graham C.M., McNab F.W. et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature*, 2010, vol. 466, pp. 973-977.
3. Blankley S., Graham C.M., Turner J. et al. A 380-gene meta-signature of active tuberculosis compared with healthy controls. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 7, pp. 1873-1876.
4. Blankley S., Graham C.M., Turner J. et al. The transcriptional signature of active tuberculosis reflects symptom status in extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 10, pp. 162220.
5. Bloom C.I., Graham C.M., Berry M.P. et al. Detectable changes in the blood transcriptome are present after two weeks of antituberculosis therapy. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 10, pp. e46191.
6. Bloom C.I., Graham C.M., Berry M.P. et al. Transcriptional blood signatures distinguish pulmonary tuberculosis, pulmonary sarcoidosis, pneumonias and lung cancers. *PLoS One*, 2013, pp. 8, no. 8, pp. e70630.
7. Casanova J.L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, vol. 20, pp. 581-620.
8. Chakravanty S.D., Zhu G., Tsai M.C. et al. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. *Infection. Immunol.*, 2008, vol. 76, pp. 916-926.
9. Cliff J.M., Lee J.S., Constantinou N., Cho J.E. et al. 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.
10. Cliff J.M., Kaufmann S.H., McShane H. et al. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, pp. 88-102.
11. Cooper A.M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 27, pp. 393-422.
12. Donovan M.L., Schultz T.E., Duke T.J., Blumenthal A. Type I interferons in the pathogenesis of tuberculosis: molecular drivers and immunological consequences. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 27, pp. 1-16.
13. Dorhoi A., Iannaccone M., Maertzdorf J. et al. Reverse translation in tuberculosis: neutrophils provide clues for understanding development of active disease. *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5, pp. 1-8.
14. Dorhoi A., Yermeev V., Nouailles G. et al. Type I IFN signaling triggers immunopathology in tuberculosis-susceptible mice by modulating lung phagocyte dynamics. *Eur. J. Immunol.*, 2014, vol. 44, no. 8, pp. 2380-2393.
15. Eruslanov E.B., Lyadova I.V., Kondratieva T.K. et al. Neutrophil responses to Mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible and resistant mice. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 3, pp. 1744-1753.
16. Esmail H., Lai R.P., Lesosky M. et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography. *Nat. Med.*, 2016, vol. 22, pp. 1090-1093.
17. Esmail H., Lai R.P., Lesosky M. et al. Complement pathway gene activation and rising circulating immune complexes characterize early disease in HIV-associated tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, vol. 115, pp. E964-E973.
18. Eum S.Y., Kong J.H., Hong M.S. et al. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 1, pp. 122-128.

19. Goyal S., Klassert T.E., Slevogt H. C-type lectin receptors in tuberculosis: what we know // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2016. – Vol. 205, № 6. – P. 513-535.
20. Huang C. N., Lee L. N., Ho C. C. et al. High serum level of procalcitonin and sTREM correlated with poor prognosis in pulmonary TB // *J. Infect.* – 2014. – Vol. 68, № 5. – P. 440-447.
21. Ishikawa E., Mori D., Yamasaki S. Recognition of mycobacterial lipids by immune receptors // *Trends Immunol.* – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 66-76.
22. Jacobsen M. et al. Candidate biomarkers for discrimination between infection and disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 85. – P. 613-621.
23. Jacobsen M. et al. Suppressor of cytokine signaling-3 is affected in T-cells from tuberculosis TB patients // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1323-1331.
24. Kaforou M., Wright V.J., Oni T. et al. 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, № 10. – P. e1001538.
25. Liu P.T., Stenger S., Tang D. H., Modlin R. L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 4. – P. 2060-2063.
26. Lowe D. M., Redford P. S., Wilkinson R. J. et al. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe // *Trends Immunol.* – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 14-25.
27. MacMicking J., Xie Q.W., Nathan C. Nitric oxide and macrophage function // *Annu. Rev. Immunol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 323-350.
28. Maertzdorf J., Ota M., Repsilber D. et al. Functional correlations of pathogenesis-driven gene expression signatures in tuberculosis // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. e26938.
29. Maertzdorf J., Repsilber D., Parid S. K. et al. Human gene expression profiles of susceptibility and resistance in tuberculosis // *Genes Immun.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 15-22.
30. Maertzdorf J., Weiner J. 3rd, Mollenkopf H. J. et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2012. – Vol. 109, № 20. – P. 7853-7858.
31. Manca C., Tsenova L., Bergtold A. et al. Virulence of a *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN- $\alpha$ /beta // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2001. – Vol. 98, № 10. – P. 5752-5757.
32. Manca C., Tsenova L., Freeman S. et al. Hypervirulent M. tuberculosis W/Beijing strains upregulate type I IFNs and increase expression of negative regulators of the Jak-Stat pathway // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2005. – Vol. 25, № 11. – P. 694-701.
33. Mayer-Barber K. D., Andrade B. B., Oland S. D. et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk // *Nature.* – 2014. – Vol. 511, № 7507. – P. 99-103.
34. McNab F., Mayer-Barber K., Sher A. et al. Type I interferons in infectious disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 87-103.
35. Michalska A., Blaszczyk K., Wesoly J. et al. A positive feedback amplifier circuit that regulates interferon (IFN)-stimulated gene expression and controls type I and type II IFN responses // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. e1135.
36. MinDeng, Xiao-Dong Lv, Zhi-Xian Fang et al. The blood transcriptional signature for active and latent tuberculosis // *Infect. Drug Resist.* – 2019. – Vol. 12. – P. 321-328.
37. Mishra A., Akhtar S., Jagannath C., Khan A. Pattern recognition receptors and coordinated cellular pathways involved in tuberculosis immune pathogenesis: Emerging concepts and perspectives // *Mol. Immunol.* – 2017. – Vol. 87. – P. 240-248.
38. Mistry R., Cliff J. M., Clayton C. L. et al. Gene expression patterns in whole blood identity subjects at risk for recurrent tuberculosis // *J. Infect Dis.* – 2007. – Vol. 195, № 3. – P. 357-365.
39. Moreira-Teixeira L., Mayer-Barber K., Sher A., O'Garra A. Type I interferons in tuberculosis: Foe and occasionally friend // *J. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 215, № 5. – P. 1273-1285.
40. Naranbhai V., Hill A. V., Abdool Karim S. S. et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood identifies adults at risk of incident tuberculosis among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 209, № 4. – P. 500-509.
41. North R. J., Jung Y. J. Immunity to tuberculosis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 599-623.
19. Goyal S., Klassert T.E., Slevogt H. C-type lectin receptors in tuberculosis: what we know. *Med. Microbiol. Immunol.*, 2016, vol. 205, no. 6, pp. 513-535.
20. Huang C.N., Lee L.N., Ho C.C. et al. High serum level of procalcitonin and sTREM correlated with poor prognosis in pulmonary TB. *J. Infect.*, 2014, vol. 68, no. 5, pp. 440-447.
21. Ishikawa E., Mori D., Yamasaki S. Recognition of mycobacterial lipids by immune receptors. *Trends Immunol.*, 2017, vol. 38, no. 1, pp. 66-76.
22. Jacobsen M. et al. Candidate biomarkers for discrimination between infection and disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Mol. Med.*, 2007, vol. 85, pp. 613-621.
23. Jacobsen M. et al. Suppressor of cytokine signaling-3 is affected in T-cells from tuberculosis TB patients. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2011, vol. 17, pp. 1323-1331.
24. Kaforou M., Wright V.J., Oni T. et al. 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, pp. e1001538.
25. Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 4, pp. 2060-2063.
26. Lowe D.M., Redford P.S., Wilkinson R.J. et al. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, no. 1, pp. 14-25.
27. MacMicking J., Xie Q.W., Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu. Rev. Immunol.*, 1997, vol. 15, pp. 323-350.
28. Maertzdorf J., Ota M., Repsilber D. et al. Functional correlations of pathogenesis-driven gene expression signatures in tuberculosis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 10, pp. e26938.
29. Maertzdorf J., Repsilber D., Parid S.K. et al. Human gene expression profiles of susceptibility and resistance in tuberculosis. *Genes Immun.*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 15-22.
30. Maertzdorf J., Weiner J. 3rd, Mollenkopf H.J. et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 20, pp. 7853-7858.
31. Manca C., Tsenova L., Bergtold A. et al. Virulence of a *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN- $\alpha$ /beta. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2001, vol. 98, no. 10, pp. 5752-5757.
32. Manca C., Tsenova L., Freeman S. et al. Hypervirulent M. tuberculosis W/Beijing strains upregulate type I IFNs and increase expression of negative regulators of the Jak-Stat pathway. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2005, vol. 25, no. 11, pp. 694-701.
33. Mayer-Barber K.D., Andrade B.B., Oland S.D. et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. *Nature*, 2014, vol. 511, no. 7507, pp. 99-103.
34. McNab F., Mayer-Barber K., Sher A. et al. Type I interferons in infectious disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, vol. 15, no. 2, pp. 87-103.
35. Michalska A., Blaszczyk K., Wesoly J. et al. A positive feedback amplifier circuit that regulates interferon (IFN)-stimulated gene expression and controls type I and type II IFN responses. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. e1135.
36. MinDeng, Xiao-Dong Lv, Zhi-Xian Fang et al. The blood transcriptional signature for active and latent tuberculosis. *Infect. Drug Resist.*, 2019, vol. 12, pp. 321-328.
37. Mishra A., Akhtar S., Jagannath C., Khan A. Pattern recognition receptors and coordinated cellular pathways involved in tuberculosis immune pathogenesis: Emerging concepts and perspectives. *Mol. Immunol.*, 2017, vol. 87, pp. 240-248.
38. Mistry R., Cliff J.M., Clayton C.L. et al. Gene expression patterns in whole blood identity subjects at risk for recurrent tuberculosis. *J. Infect Dis.*, 2007, vol. 195, no. 3, pp. 357-365.
39. Moreira-Teixeira L., Mayer-Barber K., Sher A., O'Garra A. Type I interferons in tuberculosis: Foe and occasionally friend. *J. Exp. Med.*, 2018, vol. 215, no. 5, pp. 1273-1285.
40. Naranbhai V., Hill A.V., Abdool Karim S.S. et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood identifies adults at risk of incident tuberculosis among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 209, no. 4, pp. 500-509.
41. North R.J., Jung Y.J. Immunity to tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004, vol. 22, pp. 599-623.

42. O'Garra A., Redford P. S., McNab F. W. et al. The immune response in tuberculosis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 475-527.
43. Ordway D., Henao-Tamayo M., Harton M. et al. The hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain HN878 induces a potent TH1 response followed by rapid down-regulation // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 1. – P. 522-531.
44. Orme I. M., Robinson R. T., Cooper A. M. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung // *Nat. Immunol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 57-63.
45. Ottenhoff T. H., Dass R. H., Yang N. et al. Genome-wide expression profiling identifies type 1 interferon response pathways in active tuberculosis // *PLOS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e45839.
46. Penn-Nicholson A., Mbandi S. K., Thompson E. et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response // *Sci. Reports.* – 2020. – Vol. 10. – P. e8629
47. Sakai S., Kauffman K. D., Sallin M. A. et al. CD4 T cell-derived IFN-gamma plays a minimal role in control of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal disease // *PLoS Pathog.* – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. e1005667.
48. Scriba T. J., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 354-365.
49. Sen Wang, Lei He, Jing Wu et al. Transcriptional profiling of human peripheral blood mononuclear cells identifies diagnostic biomarkers that distinguish active and latent tuberculosis // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2948.
50. Singhania A., Wilkinson R. J., Rodrigue M. et al. Transcriptomics in TB: the immune response and diagnosis // *Nat. Immunol.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1159-1168.
51. Singhania A., Verma R., Graham C. M. et al. A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis // *Nature Communication.* – 2018. – Vol. 9. – P. e2308.
52. Sweeney T. E., Braviak L., Tato C. M., Khatri P. Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 213-224.
53. Szeliga J., Daniel D. S., Yang C. H. et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-mediated innate responses in tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)* – 2008. – Vol. 88, № 1 – P. 7-20.
54. Zak D. E., Penn-Nicholson A., Scriba T. J. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 2312-2322.
42. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W. et al. The immune response in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 31, pp. 475-527.
43. Ordway D., Henao-Tamayo M., Harton M. et al. The hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain HN878 induces a potent TH1 response followed by rapid down-regulation. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 1, pp. 522-531.
44. Orme I.M., Robinson R.T., Cooper A.M. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. *Nat. Immunol.*, 2015, vol. 16, pp. 57-63.
45. Ottenhoff T.H., Dass R.H., Yang N. et al. Genome-wide expression profiling identifies type 1 interferon response pathways in active tuberculosis. *PLOS One*, 2012, vol. 7, pp. e45839.
46. Penn-Nicholson A., Mbandi S.K., Thompson E. et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response. *Sci. Reports*, 2020, vol. 10, pp. e8629
47. Sakai S., Kauffman K.D., Sallin M.A. et al. CD4 T cell-derived IFN-gamma plays a minimal role in control of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal disease. *PLoS Pathog.*, 2016, vol. 12, no. 5, pp. e1005667.
48. Scriba T.J., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.*, 2021, vol. 21, no. 3, pp. 354-365.
49. Sen Wang, Lei He, Jing Wu et al. Transcriptional profiling of human peripheral blood mononuclear cells identifies diagnostic biomarkers that distinguish active and latent tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10, pp. 2948.
50. Singhania A., Wilkinson R.J., Rodrigue M. et al. Transcriptomics in TB: the immune response and diagnosis. *Nat. Immunol.*, 2018, vol. 11, pp. 1159-1168.
51. Singhania A., Verma R., Graham C.M. et al. A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis. *Nature Communications*, 2018, vol. 9, pp. e2308.
52. Sweeney T.E., Braviak L., Tato C.M., Khatri P. Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. 213-224.
53. Szeliga J., Daniel D.S., Yang C.H. et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-mediated innate responses in tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, vol. 88, no. 1, pp. 7-20.
54. Zak D.E., Penn-Nicholson A., Scriba T.J. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 2312-2322.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.  
Тел.: +7 (499) 785-90-72.

**Апт Александр Соломонович**  
руководитель лаборатории иммуногенетики.  
E-mail: alexapt0151@gmail.com

**Рубакова Эльвира Ивановна**  
кандидат биологических наук, старший научный  
сотрудник лаборатории иммуногенетики.  
E-mail: rubakova@mail.ru

**Кондратьева Татьяна Константиновна**  
доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории иммуногенетики.  
E-mail: tanya00747@gmail.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.  
Phone: +7 (499) 785-90-72.

**Aleksandr S. Apt**  
Head of Immunogenetics Laboratory.  
Email: alexapt0151@gmail.com

**Elvira I. Rubakova**  
Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher of Immunogenetics Laboratory.  
Email: rubakova@mail.ru

**Tatiana K. Kondratieva**  
Doctor of Biological Sciences,  
Leading Researcher of Immunogenetics Laboratory.  
Email: tanya00747@gmail.ru

Поступила 15.03.2021

Submitted as of 15.03.2021