



## Стратегия «терапии хозяина» при туберкулезе. Значение интерферона - гамма в патогенезе и терапии туберкулезной инфекции

Г.Н. МОЖОКИНА, А.Г. САМОЙЛОВА, А.В. АБРАМЧЕНКО, М.И. РОМАНОВА, И.А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведен анализ 69 источников литературы для обсуждения вопросов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза с позиций влияния на иммунные механизмы, ограничивающие прогрессирование воспаления и повреждение легочной ткани. Наиболее важным цитокином в патогенезе туберкулезной инфекции является интерферон-гамма. Показаны генотипические и фенотипические особенности продукции интерферона-гамма у больных туберкулезом легких при различных клинических формах. Приведены данные, обосновывающие терапевтическое использование рекомбинантного интерферона-гамма, и результаты его клинического применения в качестве адъюванта к химиотерапии. Показаны перспективы иммунотерапии отечественным препаратом Ингарон больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

**Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулез, терапия хозяина, иммунная система, интерферон-гамма, иммунотерапия.

**Для цитирования:** Можоккина Г.Н., Самойлова А.Г., Абрамченко А.В., Романова М.И., Васильева И.А. Стратегия «терапии хозяина» при туберкулезе. Значение интерферона - гамма в патогенезе и терапии туберкулезной инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 72–81. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-72-81>

## Strategy of the Host-Directed Therapy for Tuberculosis: the Importance of Interferon-Gamma in the Pathogenesis and Therapy of Tuberculosis Infection

G.N. MOZHOKINA, A.G. SAMOYLOVA, A.V. ABRAMCHENKO, M. I. ROMANOVA, I.A. VASILYEVA

ABSTRACT

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

The review analyzes of 69 publications and discusses treatment of drug-resistant tuberculosis from the standpoint of the influence on immune mechanisms that limit progression of inflammation and damage to lung tissue. Interferon-gamma is the most significant cytokine in tuberculosis infection pathogenesis. The article describes genotypic and phenotypic features of interferon-gamma production in various clinical forms of pulmonary tuberculosis. It presents the data supporting the therapeutic use of recombinant interferon-gamma and results of its clinical use as adjuvant treatment additionally to chemotherapy. It demonstrates the prospects for immunotherapy with Ingaron, the drug manufactured in Russia, for patients with multiple drug-resistant pulmonary tuberculosis.

**Key words:** drug-resistant tuberculosis, host-directed therapy, the immune system, interferon-gamma, immunotherapy.

**For citation:** Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Vasilyeva I.A. Strategy of the host-directed therapy for tuberculosis: the importance of interferon-gamma in the pathogenesis and therapy of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 72–81. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-72-81>

Для корреспонденции:  
Можоккина Галина Николаевна  
E-mail: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

Correspondence:  
Galina N. Mozhokina  
Email: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

Расширение лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) к основным и наиболее активным резервным препаратам создает серьезные трудности для эффективного лечения больных туберкулезом. Рост частоты множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ и ШЛУ) МБТ побудил ВОЗ к пересмотру дефиниций и группировки препаратов по их эффективности [68, 69].

Большие надежды фтизиатров на успешное лечение больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом (ТБ) связаны с высокоэффективными, уникальными по механизму действиями препаратами – бедаквилин, деламаид, линезолид, особенно важными для краткосрочных схем лечения [17]. Однако и к этим препаратам у МБТ формируется устойчивость [49, 61, 46]. Появление устойчивости МБТ к любому новому соединению с противотуберкулезной актив-

ностью – проявление биологического приспособления к выживаемости, что может негативно сказаться на эффективности лечения туберкулеза, особенно с МЛУ/ШЛУ. По мнению Arrigoni R, et al. (2022), из-за роста числа штаммов МЛУ МБТ в последнее время стали интенсивно изучать возможности использования натуральных и биологических препаратов, таких, как пробиотики, полифенолы, антимикробные пептиды и интерферон-гамма (*IFN-γ*) [26].

При разработке схем лекарственной химиотерапии туберкулеза практически не учитываются собственные резервы организма человека, в то время как защитные иммунные реакции постоянно протекают в условиях непрерывной борьбы с метаболической активностью МБТ [38]. На усиление иммунных механизмов, которые ограничивают рост МБТ, прогрессирование воспаления, повреждение легочной ткани, направлена стратегия «терапии хозяина» (*HDT – host-directed therapy*) [51, 58, 59, 50]. *HDT* не нацелена напрямую на патогены, что позволяет избежать расширения их лекарственной устойчивости. При ней повышение эффективности лечения достигается использованием вспомогательных средств [27, 57], ориентированных на усиление ответов в инфицированных иммунных клетках хозяина, то есть регулируются провоспалительные или противовоспалительные цитокины и иммунометаболические процессы [47, 62].

В обзоре [50] подробно рассматриваются точки приложения и механизмы действия различных лекарственных средств, направленных на защиту клеток хозяина при развитии туберкулезной инфекции. Способностью влиять на кинетику провоспалительных или противовоспалительных цитокинов обладают некоторые противотуберкулезные препараты [54, 43, 30, 59, 12]. Однако наиболее значимым подходом к изменению иммунологического профиля в процессе туберкулезного воспаления и его лечения имеет применение иммуномодулирующих препаратов [19, 15, 24], значение которых возросло с ростом распространенности МЛУ/ШЛУ туберкулеза и невысоким успехом лечения [1]. В статье [45] выделена центральная роль цитокина *IFN-γ* в ответе организма хозяина на МБТ, связанная с функциями макрофагов и цитокиновой регуляцией иммунного ответа, и предложены многочисленные точки приложения для *HDT* по применению препарата рекомбинантного *IFN-γ*.

#### Роль *IFN-γ* в патогенезе туберкулезной инфекции

Биологические свойства МБТ, особенно вирулентность, влияют на параметры иммунитета, а исход туберкулезного процесса определяется состоянием лимфоцитарно-макрофагального звена иммунной системы и продукцией цитокинов, осуществляющих координацию иммунокомпетентных клеток в ходе иммунного ответа. МБТ для облегчения выживания в макрофагах перестраивают энер-

гетический метаболизм, нарушая основные функции митохондрий по производству АТФ и активных форм кислорода. Переключение метаболизма на гликолиз и выработка провоспалительных цитокинов являются неотъемлемой частью способности макрофага вызывать эффективный иммунный ответ против МБТ [35]. Цитокином с плейотропными свойствами, действующим на все ключевые точки при туберкулезной инфекции, является интерферон II типа (интерферон-гамма (*IFN-γ*)) [44]. *IFN-γ* стимулирует сотни генов в макрофагах, индуцирует антимикробные эффекторные ответы, включая индуцибельную синтазу оксида азота, путь оксида азота и кислорода, фагоцитоз и аутофагию [53, 39]. Оксид азота, продуцируемый *IFN-γ*-активированными макрофагами, индуцирует апоптоз инфицированных макрофагов путем активации каспазы, что в конечном итоге приводит к проницаемости внешней мембраны митохондрий и высвобождению цитохрома C [66]. Авторы ссылаются на экспериментальные исследования по использованию ингибиторов каспазы, в результате которых установлено, что рост МБТ в инфицированных макрофагах ограничивает *NO*-индуцированный апоптоз, опосредованный *IFN-γ*, а не прямая токсичность *NO*.

Под действием *IFN-γ* макрофаги активируются, приобретая фенотип M1 [55], обладающий большей бактерицидной способностью, и накапливаются в очаге первичной инфекции [65]. Стимулированные *IFN-γ* макрофаги производят большое количество *IL-12*, который индуцирует дифференцировку *CD4+ Th0* Т-лимфоцитов в *Th1*, стимулирует их пролиферацию и ингибирует пролиферацию клеток *Th2*.

Синтез *IFN-γ* осуществляют *CD4+ Th1*-лимфоциты, цитотоксические *CD8+ Т*-лимфоциты, натуральные киллеры (NK), макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты [64]. Вспомогательным источником *IFN-γ* могут быть нейтрофилы. У больных туберкулезом нейтрофилы продуцируют два типа интерферонов: интерфероны 1 типа, способствующие прогрессированию заболевания, и *IFN-γ*, стимулирующий уничтожение МБТ, путем переключения сигнальных путей [9].

*CD4+ Th1* –лимфоциты, продуцирующие большие количества *IFN-γ*, *TNFα* и *IL-2*, играют основную регулирующую роль в развитии иммунного ответа и типа туберкулезного воспаления (продуктивного или экссудативного). *CD8+ Т*-лимфоциты, помимо продуцирования *IFN-γ* и других провоспалительных цитокинов, обладают прямой цитотоксической активностью в отношении инфицированных макрофагов [25]. Однако по мере прогрессирования инфекции в *CD8+ Т*-клетках нарушается функция митохондрий, увеличивается зависимость от гликолиза, из-за дефицита биоэнергии происходит иммунный сбой [63]. Ослабление иммунного ответа является главным условием развития заболевания, а впоследствии служит причиной замедленного раз-

вития регрессии специфических изменений и длительного течения инфекционного процесса на фоне комплексной антибактериальной терапии даже при использовании максимальных доз лекарственных препаратов [28].

Для продуктивного типа туберкулезного воспаления характерны относительно высокие уровни  $CD4+$ ,  $CD8+$  -Т-лимфоцитов и провоспалительных интерлейкинов ( $IL-\beta$ ,  $IL-2$ ,  $IL-12$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IFN-\gamma$ ). Снижение количества  $CD4+$ ,  $CD8+$  лимфоцитов, концентрации  $IFN-\gamma$  и преобладание синтеза противовоспалительных цитокинов ( $IL-4$ ,  $-5$ ,  $-6$ ,  $-8$ ,  $-10$ ,  $-13$ ) характерно для экссудативного типа воспаления [1].

### Генетические и фенотипические особенности продукции $IFN-\gamma$ у больных туберкулезом

Результаты исследований, посвященных анализу концентрации  $IFN-\gamma$  в крови и его продукции *in vitro* у больных туберкулезом, носят противоречивый характер. Показано, что у 89% больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом отмечена сниженная способность клеток крови к синтезу  $IFN-\gamma$  на фоне повышенного синтеза противовоспалительных  $IL-4$  и  $IL-10$ , что объясняют истощением клеток лимфоцитарно-макрофагального звена, возникшим в результате взаимодействия с МБТ [4].

Выраженное угнетение продукции  $IFN-\gamma$  периферическими мононуклеарами при стимуляции антигеном BCG и клетками цельной крови в ответ на антиген  $ESAT-6$  наблюдалось у больных инфильтративным туберкулезом с тяжелым, прогрессирующим и осложненным течением заболевания. У пациентов с благоприятно протекающим процессом данные показатели незначительно отличались от практически здоровых лиц, что обусловлено снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток у тяжелых больных [18].

Наличие распространенности процесса и лекарственной резистентности МБТ оказывает существенное влияние на уровень секреции эндогенного  $IFN-\gamma$  и его продукции в ответ на микобактериальные антигены. Как продемонстрировано в исследовании [42], у пациентов с МЛУ вырабатывались более низкие уровни  $IFN-\gamma$  на стимуляцию  $ESAT-6$  ( $553 \pm 11$  пг/мл) по сравнению с пациентами с лекарственно-чувствительным туберкулезом ( $1179 \pm 163$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). При изучении показателей иммунитета у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом установлено снижение  $IFN-\gamma$ , что более резко выражено при поражении обоих легких [8]. По мнению авторов, падение его продукции при хроническом неблагоприятном течении заболевания объясняется функциональным истощением антигенспецифических Т-клеток или подавлением МБТ функциональной активности Т-лимфоцитов.

При этом в исследованиях [14] установлено, что индукция лимфоцитов *in vitro* цитокинами

$IL-12/IL-27$  приводила к увеличению секреции  $IFN-\gamma$  при инфильтративном туберкулезе в 2,1 раза, при диссеминированном – в 3,0 раза по сравнению с ее базовым уровнем. Гиперсекреция  $IFN-\gamma$  была сопряжена с низким содержанием субпопуляции Т-лимфоцитов с внутриклеточным содержанием  $IFN-\gamma$  ( $CD3+IFN-\gamma+$ ) и увеличением доли интерферонпродуцирующих клеток, не имеющих фенотипического маркера Т-клеток ( $CD3-IFN-\gamma+$ ). Аналогичные результаты получили авторы другого исследования [20], позволившего сделать вывод о сочетании гиперсекреции  $IFN-\gamma$  с уменьшением в крови пациентов общего количества Т-лимфоцитов и числа Т-лимфоцитов с внутриклеточным содержанием  $IFN-\gamma$ . При этом значительно увеличилось количество  $CD3$ -негативных клеток ( $CD3-IFN-\gamma+$ ), особенно при диссеминированном лекарственно-устойчивом туберкулезе легких. Как установлено [3], что гиперсекреция  $IFN-\gamma$  лимфоцитами *in vitro* на фоне увеличения численности ( $CD3-IFN-\gamma+$ ) клеток дает основание полагать, что основными клетками-продуцентами цитокина при туберкулезе являются не Т-лимфоциты, а NK-клетки. Ранее подобный вывод делали ряд авторов, которые считали, что увеличение числа NK-клеток и усиление их цитокинпродуцирующей активности направлено на компенсацию недостаточной функциональной активности  $CD4+$  лимфоцитов, однако продуцируемый NK-клетками  $IFN-\gamma$  не обладает специфическими эффектами своего Т-лимфоцитарного гомолога [2, 6, 21].

Существенно влиять на реакцию клеток-мишеней на  $IFN-\gamma$  могут индивидуальные генетические особенности пациента. Еще в 1993 г. в экспериментальных исследованиях было показано, что мыши с дефицитом  $IFN-\gamma$  более восприимчивы к инфекции *M.tuberculosis*, и процесс носит генерализованный характер [41, 34]. Описаны различия в гистологической картине во время начальной фазы инфекции между контрольными мышами и мышами с измененным геном  $IFN-\gamma$  независимо от способа заражения. Важные отличия включали раннее повышенное накопление гранулоцитов и более быструю и выраженную интерстициальную пневмонию у мышей с дефектным геном без значительных различий в количестве высеваемых из легких МБТ [60]. Как показано в статье [31], дети с редкими мутациями в генах  $IFN-\gamma$  были очень восприимчивы к БЦЖ и нетуберкулезным микобактериальным инфекциям.

При взаимодействии  $IFN-\gamma$  со специфическим рецептором ( $IFN-\gamma R$ ) запускается  $STAT-1$  – сигнальный путь, в процессе которого образуются гомодимеры или гетеродимеры, связывающиеся в ядре клеток с промоторной областью участков ДНК, активируемых  $IFN-\gamma$  [36]. Продукты транскрипции  $IFN-\gamma$ -стимулируемых генов также связываются с последовательностью генов, непосредственно запускающих сигнальные пути интерферонов I типа

(*IFN- $\alpha$*  и  $-\beta$ ), что свидетельствует о тесном взаимодействии интерфероновых систем двух типов [10].

В промоторной зоне гена *IFN- $\gamma$*  наиболее известен полиморфизм +874A/T, который относится к заменам *SNP* (*single-nucleotide polymorphism*) и характеризуется сменой аденинового (A) нуклеотида на тиминовый (T). В ходе иммуногенетического исследования [13] было выявлено, что среди больных туберкулезом чаще встречались гомозиготы по аллелю A (56%) и гетерозиготы AT (59,2%), а наиболее редким генотипом был TT (14,5%). У здоровых доноров чаще определялся генотип гомозиготный по аллелю T (58,2%). Установлено, что у больных инфильтративным туберкулезом легких определялось повышение спонтанной продукции *IFN- $\gamma$*  мононуклеарами периферической крови по сравнению со здоровыми, причем максимальный уровень продукции ассоциирован с гомозиготным по аллелю A генотипом, а наиболее низкий – при гомозиготном TT генотипе. Положительная ассоциация генотипов AA, AT, A с туберкулезом легких, по мнению авторов, свидетельствует о повышенном риске развития туберкулезной инфекции. Однако Etokebe G.E., et al. приводят данные, что полиморфизм гена *IFN- $\gamma$*  предполагает лишь связь с тяжестью заболевания, а не с предрасположенностью к туберкулезу [40]. В исследованиях [23] показано, что генетически детерминированная гипосекретия *IFN- $\gamma$*  у больных инфильтративным туберкулезом легких при гомозиготном по аллелю A генотипе является неблагоприятным фактором, опосредующим ослабление эффекторной функции макрофагов.

В обзоре [15] приведены сведения о естественных мутациях в генах сигнальных молекул и рецепторов *IFN- $\gamma$* . Так, в случае редкой гетерозиготной мутации в *STAT1* сигнальном пути пациенты подвержены микобактериальным инфекциям, но сохраняют адекватный ответ на вирусные инфекции. Авторы ссылаются на данные статьи [29], в которой показано, как функциональное состояние поверхностных рецепторов на клетках к *IFN- $\gamma$*  или мутации рецептора *IFN- $\gamma$ R1* влияют на предрасположенность к различным микобактериальным инфекциям. В случае снижения аффинности связывания рецептора с лигандом при нормальном количестве рецепторов (аутосомно-рецессивный тип наследования) ответ на воздействие *IFN- $\gamma$*  снижается, что может привести к развитию диссеминированного туберкулеза. При этом отмечается хороший результат лечения туберкулеза при использовании препаратов рекомбинантного *IFN- $\gamma$* . В исследованиях *in vitro* [48] выявили дефекты макрофагов моноцитарного происхождения от пациентов с МЛУ туберкулезом в виде снижения уровня экспрессии рецепторов *IFN- $\gamma$ R1* и неспособности контролировать пролиферацию *M. tuberculosis*. При добавлении *IFN- $\gamma$*  к культуре макрофагов экспрессия *IFN- $\gamma$ R1* нормализовалась до уровня здоровых лиц. Авторы сделали вывод, что

для лечения пациентов с плохим ответом на противотуберкулезную терапию необходимо включать *IFN- $\gamma$*  в качестве адъювантной терапии.

### Терапевтическое действие *IFN- $\gamma$* при туберкулезе

По мнению авторов статьи [45], приоритет эндогенного *IFN- $\gamma$*  в патогенезе туберкулеза привел к клиническим испытаниям по оценке эффективности рекомбинантного *IFN- $\gamma$*  и определению перспектив применения в качестве адъюванта к химиотерапии. Основываясь на результатах исследований, приводимых в обзоре [1], рекомбинантный *IFN- $\gamma$*  следует назначать с первых месяцев лечения больных туберкулезом, когда иммунологический дисбаланс и снижение уровня эндогенного цитокина наиболее выражено, особенно у больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом.

Первое исследование по оценке эффективности и безопасности аэрозольного применения *IFN- $\gamma$*  у 5 пациентов с МЛУ туберкулезом показало клиническое улучшение, бактериоскопическое снижение микобактериальной нагрузки в мокроте и хорошую переносимость лечения. Через 2 мес. после прекращения лечения у всех пациентов наблюдалось уменьшение размеров полостей в легких [33]. Несколько позже авторами были получены в клетках жБАЛ данные, что назначение *IFN- $\gamma$*  на фоне химиотерапии у больных туберкулезом повышает уровень *STAT-1* и регуляторных факторов, отвечающих за транскрипцию интерферона. *IFN- $\gamma$*  активно стимулировал передачу сигнала и экспрессию генов в альвеолярных макрофагах, что стало научным обоснованием потенциального использования *IFN- $\gamma$*  в качестве адъювантной терапии при туберкулезе [32].

В пилотном исследовании 8 пациентам с лекарственно-устойчивым туберкулезом дополнительно к химиотерапии вводили внутримышечно ежедневно в течение одного месяца по 1 x 10<sup>6</sup> МЕ рекомбинантного *IFN- $\gamma$* , а затем – три раза в неделю до 6 месяцев. К концу лечения наблюдали увеличение индекса массы тела, отрицательные анализы мокроты бактериоскопически и в посевах, уменьшение размеров поражений в легких, а у 1 пациента – закрытие полостей распада [67].

В исследовании [52] в результате ингаляционной терапии *IFN- $\gamma$*  в дозе 2 млн ед. по 3 раза в неделю в течение 6 месяцев у всех 6 пациентов мокрота оставалась стойко положительной (бактериоскопия). При этом авторы отмечают, что эти пациенты были ранее неэффективно лечены в течение 29 и более мес. Тем не менее, у 5 из 6 пациентов было достигнуто рентгенологическое улучшение, в том числе у 3 – в виде уменьшения размера полостей. Авторы считают, что ингаляционная терапия *IFN- $\gamma$*  может быть эффективной в некоторых сложных случаях МЛУ-ТБ.



В кубинском исследовании [56] у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (в основном МАК), получавших инъекции *IFN-γ* дополнительно к антибактериальной терапии, наблюдалось улучшение легочных симптомов, высокий процент успешного лечения и более значительное рентгенографическое улучшение выявлено через 18 мес.

В клинических исследованиях [37] сравнивали эффективность лечения больных туберкулезом, получавших дополнительно к химиотерапии *IFN-γ-1b* аэрозольно ( $n=30$ ) или подкожно ( $n=27$ ) с больными, получавшими только химиотерапию ( $n=30$ ). Установлено снижение выраженности клинических симптомов, трехкратное увеличение уровня *CD4+* Т-лимфоцитов в крови в обеих группах, получавших *IFN-γ-1b*. У пациентов в группе аэрозольного применения *IFN-γ* значимо чаще была отрицательная бактериоскопия мокроты через 4 недели ( $p = 0,03$ ), наблюдалась тенденция снижения частоты положительных посевов мокроты, снизился уровень цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в супернатантах жБАЛ.

В 2005 году зарегистрирован первый отечественный инновационный препарат на основе рекомбинантного *IFN-γ* под торговой маркой «Ингарон®» производства ООО «Научно-производственное предприятие «Фармаклон». Ингарон является синтетическим аналогом эндогенного *IFN-γ*, мало различаясь по структуре белка, и практически выполняет функцию замещения цитокина [7]. Ингарон зарегистрирован в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [16]. Препарат выпускается в двух формах – инъекционной и интраназальной, что расширяет возможности его применения при вирусных инфекциях, передаваемых воздушно-капельным путем, особенно в комплексе с интерферонами I типа в профилактике и терапии гриппа [22]. Для лечения больных туберкулезом разработаны 2 схемы применения Ингарона [7].

Проведено клиническое исследование у 30 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, преимущественно с инфильтративной формой, которые получали по 500 000 МЕ препарата Ингарон внутримышечно (через день), в течение месяца дополнительно к стандартной химиотерапии – основная группа [11]. В группе контроля, аналогичной по клиническим характеристикам, 30 больных получали только стандартную химиотерапию. Эффективность лечения с использованием Ингарона проявилась уже через 1 месяц: купирован интоксикационный синдром у 90,0% пациентов основной группы и у 56,7% группы контроля; нормализовались показатели клинического анализа крови у 70,0% против 43,3% соответственно ( $p<0,05$ ). Через 3 месяца интенсивной фазы лечения абациллирование наступило у 90% больных основной группы и у 63,3% больных группы контроля ( $p<0,05$ ). Темпы закрытия каверн в легких у больных основной группы существенно превысили показатели в группе

контроля: 23,3% через 2 месяца и 50% через 4 месяца лечения против 10% и 36,7% соответственно ( $p<0,05$ ). Отмечали положительное влияние препарата Ингарон по коррекции иммунологического дисбаланса, выявленного у всех пациентов до лечения: увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов (на 25%) и *CD4+* лимфоцитов (в 1,7 раза) и повышение функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета (по РБТЛ). Следуя принципу клинического приоритета, авторами сделано заключение о высокой эффективности препарата в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением и существенном улучшении качества жизни больных, а изменения иммунного статуса служат в качестве дополнительного критерия, отражающего динамику воспалительного процесса [11].

В схемах лечения туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией у взрослых применяется комбинация *IFN-γ* и *IFN-α*. На 30 дней: *IFN-γ* 500 000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день и *IFN-α* 3 000 000 МЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно в течение 30 дней – всего 45 инъекций препаратов (15 и 30 инъекций *IFN-γ* и *IFN-α* соответственно). При необходимости через 1–2 мес. курс лечения повторяют [7].

Проведена оценка эффективности комплексного применения препарата *IFN-γ* (Ингарон, 500 тыс МЕ) и *IFN-α* (Интераль, 3 млн МЕ) через день в течение 8 недель на фоне стандартной химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Отмечено позитивное влияние иммуномодулирующей терапии на частоту прекращения бактериовыделения и репаративные процессы, способствовавшие морфологическому выздоровлению. Результаты иммунологической эффективности зависели от исходного уровня *CD4+* Т-лимфоцитов: при количестве клеток более 350 кл/мкл наблюдалось их повышение на 19,5%; при низком исходном уровне – снижение на 9%. [5].

В настоящее время продолжаются клинические исследования ([clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT05359315) на базе Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России по оценке эффективности и переносимости комплексной терапии с Ингароном при туберкулезе легких с МЛУ.

## Заключение

Возможности иммуотропных препаратов целесообразно использовать в условиях постоянно меняющихся свойств возбудителя (генотип, вирулентность, устойчивость к противотуберкулезным препаратам) при длительном, склонном к осложнениям и рецидивам течении заболевания с формированием вторичной иммунологической недостаточности, требующей коррекции [19]. Как дополнение к химиотерапии *HDT* можно вводить в начале стандартной схемы лечения для исправ-

ления общего иммунологического дисбаланса или ближе к концу лечения, чтобы повысить «иммунитет хозяина» для предотвращения потенциального рецидива. Поскольку МБТ модулируют «иммунитет хозяина» посредством множества различных путей, может потребоваться многоцелевой подход

для регулирования иммунного баланса, что делает стратегию *HDT* частью персонализированного лечения туберкулеза. Использование рекомбинантного *IFN-γ* как плейотропного цитокина является одним из перспективных подходов к иммунотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

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

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 3. – С. 343–351.
2. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Том. ун-та; 2007.
3. Есимова И. Е. Молекулярные механизмы дисрегуляции рецептор- и цитокин-опосредованной активации Т-лимфоцитов при туберкулезе легких. – Автореф. дисс. д. м. н. – (14.03.03 – патологическая физиология, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология) – Томск – 2018. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008715107> [Дата обращения 1 декабря 2023 г.]
4. Захарова М.В., Стаханов В.А., Мезентцева М.В. Особенности цитокинового профиля и интерферонов статуса больных инфильтративным туберкулезом легких // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 47–50
5. Иванов А.К., Сологуб Т.В., Пантелеев А.М., Суханов Д.С., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Комплексное лечение больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ, с применением циклоферона // Экспер и клин фармакол. – 2010. – № 7. – С. 32–35.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008.
7. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон. Москва : Димитрейд График Групп; 2007.
8. Кноринг Б.Е., Давыдова Н.И., Басек Т.Ф., Ница Н.А., Елкин А.В. Показатели иммунитета в зависимости от выраженности деструктивных изменений в легких // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4-5. – С. 329–336.
9. Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 5. – С. 809–819. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ACR-1670>
10. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 10–22.
11. Маслеников А.А., Оболонкова Н.И. Эффективность ингарона в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением // Научный результат. Сер. Медицина и фармация. – 2016. – Т. 2, № 7. – С. 10–16.
12. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Русских А. Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54–64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>
13. Никулина Е.Л., Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В., Новицкий В.В., Некрасов Е.В., Филинук О.В., Чурина Е.Г., Михеева К.О., Хасанова Р.Р., Серебрякова В.А., Сухалентцева Н.А. Аллельный полиморфизм гена *IFNγ* при туберкулезе легких // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 259–264
14. Писаренко М.С. Особенности секреции интерферона-гамма при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 444–447; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32371> [Дата обращения: 09.01.2023]
15. Правада Н.С., Будрицкий А.М. Комплексная терапия с применением иммуноотропных препаратов при туберкулезе и система интерферона-гамма // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 4, № 4. С. 5–14.

## REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Ruzanov D.Yu. Immunotherapeutic role of interferon-γ at tuberculosis. *Immunologiya*, 2022, vol. 43, no. 3, pp. 343–351. (In Russ.)
2. Voronkova O.V., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Strelis A.K. *Immunopatologiya tuberkuleza legkikh*. [Immune pathology of pulmonary tuberculosis]. Tomsk, Tomsk University Publ., 2007.
3. Esimova I.E. *Molekulyarnyye mekhanizmy disregulyatsii retseptor-i tsitokin-oposredovannoy aktivatsii T-limfotsitov pri tuberkuleze legkikh*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Molecular mechanisms of dysregulation of receptor- and cytokine-mediated activation of T-lymphocytes in pulmonary tuberculosis. Synopsis of Doct. Diss.]. Tomsk, 2018. Available: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008715107> Accessed December 1, 2023.
4. Zakharova M.V., Stakhanov V.A., Mezentsseva M.V. Features of the cytokine profile and interferon status of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2011, vol. 9, no. 1, pp. 47–50. (In Russ.)
5. Ivanov A.K., Sologub T.V., Panteleev A.M., Sukhanov D.S., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Comprehensive treatment of HIV-positive tuberculosis patients with cycloferon. *Eksper. I Klin Farmakol.*, 2010, no. 7, pp. 32–35. (In Russ.)
6. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny*. [Cytokines]. St. Petersburg, Foliant Publ, 2008.
7. Kiselev O.I., Ershov F.I., Deeva E.G. *Interferon-gamma: novy tsitokin v klinicheskoy praktike. Ingaron*. [Interferon-gamma: a new cytokine in the clinical practice. Ingaron]. Moscow, Dimitreyd Graphic Group Publ., 2007.
8. Knoring B.E., Davydova N.I., Basek T.F., Nitsa N.A., Elkin A.V. Immune indexes in patients with progressive fibrous-cavernous tuberculosis dependent on severity of destructive changes in the lungs. *Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 4-5, pp. 329–336. (In Russ.)
9. Linge I.A., Apt A.S. A controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Infektsiya I Immunitet*, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 809–819. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ACR-1670>
10. Lutsky A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M., Lobzin Yu.V. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. *Journal Infektologii*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 10–22. (In Russ.)
11. Maslennikov A.A., Obolonkova N.I. The effectiveness of Ingaron in comprehensive therapy of patients with destructive pulmonary tuberculosis with bacterial excretion. *Nauchnyy Rezultat. Ser. Meditsina I Farmatsiya*, 2016, vol. 2, no. 7, pp. 10–16. (In Russ.)
12. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Russkikh A.E. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 8, pp. 54–64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>
13. Nikulina E.L., Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V., Novitskiy V.V., Nekrasov E.V., Filinyuk O.V., Churina E.G., Mikheeva K. O.O., Khasanova R.R., Serebryakova V.A., Sukhalentseva N.A. Allelic polymorphism of the *IFNγ* gene in pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2010, vol. 12, no. 3, pp. 259–264. (In Russ.)
14. Pisarenko M.S. Features of interferon-gamma secretion in drug resistant pulmonary tuberculosis. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 444–447. (In Russ.) Available: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32371> Accessed January 09, 2023.
15. Pravada N.S., Budritskiy A.M. Comprehensive therapy with immunotropic drugs for tuberculosis and the interferon-gamma system. *Vestnik VGMU*, 2015, vol. 4, no. 4, pp. 5–14. (In Russ.)

16. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменениями внесенными распоряжением Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. № 3781-р вступающими в силу с 1 января 2022 года «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2022 год» URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=455400> [Дата обращения: 09.01.2024]
17. Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57–66.
18. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Особенности продукции цитокинов у больных туберкулезом легких // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 18–20.
19. Суханов Д. С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции // Терапевтический архив. – 2013. – 3. – С. 110–117.
20. Уразова О. И., Есимова И. Е., Игнатова М. С., Новицкий В. В., Филинчук О. В. Синтез и секреция интерферона гамма при туберкулезе легких // Вестник науки Сибири. – 2014. – Т. 4, № 14. – С. 286–290.
21. Хасанова Р. Р. Роль генотипа инфицирующего штамма *Mycobacterium tuberculosis* в иммунопатогенезе туберкулеза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. 24 с. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003466023> [Дата обращения: 06.09.2023].
22. Хрянин А. А., Решетников О. В. Интерферон- гамма: горизонты терапии // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 3–4. – С. 35–40.
23. Чурина Е. Г., Уразова О. И., Новицкий В. В., Ситникова А. В., Бармина С. Э. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 149–156.
24. Abate G., Hoft D. F. Immunotherapy for tuberculosis: future prospects // *Immunotargets Ther.* – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 37–45. <https://doi.org/10.2147/ITT.S81892>
25. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clin. Dev. Immunol.* – 2011. – Vol. 2011. – 1–17. <https://doi.org/10.1155/2011/814943>
26. Arrigoni R., Ballini A., Topi S., Bottalico L., Jirillo E., Santacroce L. Antibiotic Resistance to *Mycobacterium tuberculosis* and Potential Use of Natural and Biological Products as Alternative Anti-Mycobacterial Agents // *Antibiotics (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1431. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101431>
27. Bergman P, Raqib R., Rekha R. S., Agerberth B. and Gudmundsson GH (2020) Host Directed Therapy Against Infection by Boosting Innate Immunity // *Front. Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 1209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01209>
28. Berns S. A., Isakova J. A., Pekhtereva P. I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis // *ADMET DMPK*. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 63–73.
29. Bulat-Kardum L., Etokebe G. E., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Zaputovic L., Pavelic J., Beg-Zec Z., Dembic Z. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis // *Scand. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 63, № 2. – С. 142–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2005.01694.x>
30. Cahill C., Phelan J. J., Keane J. Understanding and Exploiting the Effect of Tuberculosis Antimicrobials on Host Mitochondrial Function and Bioenergetics // *Front. Cell. Infect.* – 2020. – № 10. – P. 493 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00493>
31. Casanova J. L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – № 20. – P. 581–620. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851>
32. Condos R., Raju B., Canova A., Zhao B. Y., Weiden M., Rom W. N., Pine R. Recombinant gamma interferon stimulates signal transduction and gene expression in alveolar macrophages in vitro and in tuberculosis patients // *Infect. Immun.* – 2003. – № 71. – P. 2058–2064. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.4.2058-2064.2003>
33. Condos R., Rom W. N., Schluger N. W. 1997 Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol // *Lancet*. – 1997. – № 349. – P. 1513–1515
34. Cooper A. M., Dalton D. K., Stewart T. A., Griffin J. P., Russell D. G., Orme I. M. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice // *J. Exp. Med.* – 1993. – № 178. – P. 2243–2247
16. Edict No. 2406-r On Approval of the List of Vital and Essential Drugs for 2020 by the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 as amended by Edict No. 3781-r On the List of Vital and Essential Drugs for Medical Use for 2022 by the Government of the Russian Federation dated December 23, 2021 coming into force on January 1, 2022. (In Russ.) Available: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=455400> Accessed January 09, 2024.
17. Russkikh A. E., Kutuzova D. M., Lovacheva O. V., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57–66. (In Russ.)
18. Salina T. Yu., Morozova T. I. Specific cytokine production in pulmonary tuberculosis patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2013, no. 3, pp. 18–20. (In Russ.)
19. Sukhanov D. S. Immunotropic therapy for tuberculosis infection. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2013, no. 3, pp. 110–117. (In Russ.)
20. Urazova O. I., Esimova I. E., Ignatova M. S., Novitskiy V. V., Filinyuk O. V. Synthesis and secretion of interferon gamma in pulmonary tuberculosis. *Vestnik Nauki Sibiri*, 2014, vol. 4, no. 14, pp. 286–290. (In Russ.)
21. Khasanova R. R. *Rol genotipa infitsiruyushchego shtamma Mycobacterium tuberculosis v immunopatogeneze tuberkuleza legkikh. Avtoref. dis. kand. med. nauk.* [The role of the genotype of the infecting strain of *Mycobacterium tuberculosis* in the immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. Synopsis of Doct. Diss.]. Tomsk, 2009, 24 p. Available: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003466023> Accessed September 06, 2023.
22. Khryanin A. A., Reshetnikov O. V. Interferon-gamma: treatment horizons. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2016, vol. 61, no. 3–4, pp. 35–40. (In Russ.)
23. Churina E. G., Urazova O. I., Novitskiy V. V., Sitnikova A. V., Barmina S. E. Functional polymorphism of proinflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 149–156. (In Russ.)
24. Abate G., Hoft D. F. Immunotherapy for tuberculosis: future prospects. *Immunotargets Ther.*, 2016, vol. 20, no. 5, pp. 37–45. <https://doi.org/10.2147/ITT.S81892>
25. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Dev. Immunol.*, 2011, vol. 2011, pp. 1–17. <https://doi.org/10.1155/2011/814943>
26. Arrigoni R., Ballini A., Topi S., Bottalico L., Jirillo E., Santacroce L. Antibiotic resistance to *Mycobacterium tuberculosis* and potential use of natural and biological products as alternative anti-mycobacterial agents. *Antibiotics (Basel)*, 2022, vol. 11, no. 10, pp. 1431. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101431>
27. Bergman P, Raqib R., Rekha R. S., Agerberth B. and Gudmundsson G. H. Host directed therapy against infection by boosting innate immunity. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, pp. 1209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01209>
28. Berns S. A., Isakova J. A., Pekhtereva P. I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis. *ADMET DMPK*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 63–73.
29. Bulat-Kardum L., Etokebe G. E., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Zaputovic L., Pavelic J., Beg-Zec Z., Dembic Z. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis. *Scand. J. Immunol.*, 2006, vol. 63, no. 2, pp. 142–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2005.01694.x>
30. Cahill C., Phelan J. J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics. *Front. Cell. Infect.*, 2020, no. 10, pp. 493. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00493>
31. Casanova J. L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, no. 20, pp. 581–620. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851>
32. Condos R., Raju B., Canova A., Zhao B. Y., Weiden M., Rom W. N., Pine R. Recombinant gamma interferon stimulates signal transduction and gene expression in alveolar macrophages in vitro and in tuberculosis patients. *Infect. Immun.*, 2003, no. 71, pp. 2058–2064. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.4.2058-2064.2003>
33. Condos R., Rom W. N., Schluger N. W. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet*, 1997, no. 349, pp. 1513–1515. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)12273-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)12273-X)
34. Cooper A. M., Dalton D. K., Stewart T. A., Griffin J. P., Russell D. G., Orme I. M. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J. Exp. Med.*, 1993, no. 178, pp. 2243–2247.



35. Cox D. J., Coleman A. M., Gogan K. M., Phelan J. J., Maoldomhnaigh O. C., Dunne P. J., et al. Inhibiting histone deacetylases in human macrophages promotes glycolysis, IL-1 $\beta$ , and T helper cell responses to Mycobacterium tuberculosis // *Front. Immunol.* – 2020. – №11. – P.1609
36. Darnell J.E. Jr, Kerr I.M., Stark G.R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science*. –1994. – Vol.264, №5164. – P.1415-21.
37. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis // *PLoS One.* – 2009. – №4:e6984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006984>
38. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. e00021–18.
39. Ehrh S., Schnappinger D., Bekiranov S., Drenkow J., Shi S., Gingeras T.R., Gaasterland T., Schoolnik G., Nathan C. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and Mycobacterium tuberculosis: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase // *J. Exp. Med.* –2001. – №194. – P.1123–1140. <https://doi.org/10.1084/jem.194.8.1123>
40. Etokebe G.E., Bulat-Kardum L., Johansen M.S., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Matanic D., Flego V., Pavelic J., Beg-Zec Z. and Dembic Z. Interferon- $\gamma$  Gene (T874A and G2109A) Polymorphisms Are Associated With Microscopy-positive Tuberculosis // *Scandinavian Journal of Immunology*. – №63. – P.136–141.
41. Flynn J.L., Chan J., Triebold K.J., Dalton D.K., Stewart T.A., Bloom B.R. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection // *J. Exp. Med.* –1993. – №178. – P.2249 –2254. <https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2249>
42. Fortes A., Pereira K., Antas PRZ., Franken CLMC., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S., Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatser P., Sarno E.N., Ottenhoff T.H.M., Sampaio E.P. Detection of in vitro interferon- $\gamma$  and serum tumour necrosis factor- $\alpha$  in multidrug-resistant tuberculosis patients // *Clin Exp Immunol.* –2005. – Vol. 141, № 3. – P. 541–548. . <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02872.x>
43. Genestet C., Bernard-Barret F., Hodille E., Ginevra C., Ader F., Goutelle S., Lina G., Dumitrescu O; Lyon TB study group. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophage// *Tuberculosis (Edinb.)*. –2018. – №111. – P. 67–70.
44. Ghanavi J., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections // *Int J Mycobacteriol.* –2021. – Vol.10, № 4. – P.349–357.
45. Hawn T. R., Matheson A. I., Maley S.N., Vandal O. Host-Directed Therapeutics for Tuberculosis: Can We Harness the Host? // *Microbiology and Molecular Biology Reviews* . –2013.- V. 77, N. 4. – P. 608 – 627.
46. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // *J Antimicrob Chemother.* – 2020. – Vol.75, № 8. – P.2031–2043.
47. Kaufmann S.H.E., Dorhoi A., Hotchkiss R.S., Bartenschlager R. Host-directed potent target of HDTs is immune checkpoints. These immunomodulatory therapeutic strategies have been studied extensively therapies for bacterial and viral infections // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2018. – № 17. – P. 35–56.
48. Khan T.A., Mazhar H., Saleha S., Tipu H.N., Muhammad N., Abbas M.N. Interferon-Gamma Improves Macrophages Function against M. tuberculosis in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients // *Chemother Res Pract.* – 2016. – № 2016. – P.7295390. <https://doi.org/10.1155/2016/7295390>
49. Khoshnood S., Goudarzi M., Taki E., Darbandi A., Kouhsari E., Heidary M., Motahar M., Moradi M., Bazyar H. Bedaquiline: Current status and future perspectives // *J Glob Antimicrob Resist.* – 2021. – № 25. – P.48–59.
50. Kilinc G., Saris A., Ottenhoff T.H.M., Haks M.C. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections // *Immunological Reviews.* – 2021. – Vol. 301, № 1. – P.62–83.
51. Kim Y-R., Yang C-S. Host-Directed Therapeutics as a Novel Approach for Tuberculosis Treatment // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 27, №9. – P. 1549–1558.
52. Koh W.J., Kwon O.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Lee N.Y., Kim T.S., Lee K.S. Six-month therapy with aerosolized interferon-gamma for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // *J Korean Med Sci.* – 2004. – Vol.19, № 2. –P.167–71.
35. Cox D.J., Coleman A.M., Gogan K.M., Phelan J.J., Maoldomhnaigh O.C., Dunne P.J. et al. Inhibiting histone deacetylases in human macrophages promotes glycolysis, IL-1 $\beta$ , and T helper cell responses to Mycobacterium tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, pp.1609.
36. Darnell J.E. Jr, Kerr I.M., Stark G.R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science*, 1994, vol. 264, no. 5164, pp. 1415–21.
37. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis. *PLoS One*, 2009, no. 4, pp. e6984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006984>
38. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D. et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018, vol. 31, no. 4, pp. e00021–18.
39. Ehrh S., Schnappinger D., Bekiranov S., Drenkow J., Shi S., Gingeras T.R., Gaasterland T., Schoolnik G., Nathan C. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and Mycobacterium tuberculosis: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase. *J. Exp. Med.*, 2001, no. 194, pp. 1123–1140. <https://doi.org/10.1084/jem.194.8.1123>
40. Etokebe G.E., Bulat-Kardum L., Johansen M.S., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Matanic D., Flego V., Pavelic J., Beg-Zec Z., Dembic Z. Interferon- $\gamma$  gene (T874A and G2109A) polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis. *Scandinavian Journal of Immunology*, no. 63, pp. 136–141.
41. Flynn J.L., Chan J., Triebold K.J., Dalton D.K., Stewart T.A., Bloom B.R. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Exp. Med.*, 1993, no. 178, pp. 2249 –2254. <https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2249>
42. Fortes A., Pereira K., Antas P.R.Z., Franken C.L.M.C., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S., Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatser P., Sarno E.N., Ottenhoff T.H.M., Sampaio E.P. Detection of in vitro interferon- $\gamma$  and serum tumour necrosis factor- $\alpha$  in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, vol. 141, no. 3, pp. 541–548. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02872.x>
43. Genestet C., Bernard-Barret F., Hodille E., Ginevra C., Ader F., Goutelle S., Lina G., Dumitrescu O., Lyon TB study group. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophage. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, no. 111, pp. 67–70.
44. Ghanavi J., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 349–357.
45. Hawn T.R., Matheson A.I., Maley S.N., Vandal O. Host-directed therapeutics for tuberculosis: can we harness the host? *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2013, vol. 77, no. 4 pp. 608–627.
46. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020, vol. 75, no. 8, pp. 2031–2043.
47. Kaufmann S.H.E., Dorhoi A., Hotchkiss R.S., Bartenschlager R. Host-directed potent target of HDTs is immune checkpoints. These immunomodulatory therapeutic strategies have been studied extensively therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2018, no. 17, pp. 35–56.
48. Khan T.A., Mazhar H., Saleha S., Tipu H.N., Muhammad N., Abbas M.N. Interferon-gamma improves macrophages function against M. tuberculosis in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Chemother. Res. Pract.*, 2016, no. 2016, pp. 7295390. <https://doi.org/10.1155/2016/7295390>
49. Khoshnood S., Goudarzi M., Taki E., Darbandi A., Kouhsari E., Heidary M., Motahar M., Moradi M., Bazyar H. Bedaquiline: Current status and future perspectives. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2021, no. 25, pp. 48–59.
50. Kilinc G., Saris A., Ottenhoff T.H.M., Haks M.C. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections. *Immunological Reviews*, 2021, vol. 301, no. 1, pp. 62–83.
51. Kim Y.R., Yang C.S. Host-directed therapeutics as a novel approach for tuberculosis treatment. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2017, vol. 27, no. 9, pp. 1549–1558.
52. Koh W.J., Kwon O.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Lee N.Y., Kim T.S., Lee K.S. Six-month therapy with aerosolized interferon-gamma for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *J. Korean Med. Sci.*, 2004, vol. 19, no. 2, pp. 167–71.



53. MacMicking J.D. Interferon-inducible effector mechanisms in cell-autonomous immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol.12. – P.367–382.
54. Manca C., Koo M-S, Peixoto B., Fallows D., Kaplan G., Subbian S. 2013. Host targeted activity of pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis* infection // *PLOS ONE*. – 2013. – № 8. – P.e74082.
55. Martinot A.J. Microbial Offense vs Host Defense: Who Controls the TB Granuloma? // *Vet. Pathol.* – 2018. – № 55. – P.14–26.
56. Milanés-Virelles M.T., García-García I., Santos-Herrera Y., Valdés-Quintana M., Valenzuela-Silva C.M., Jiménez-Madriral G., Ramos-Gómez T.I., Bello-Rivero I., Fernández-Olivera N., Sánchez-de la Osa R.B., Rodríguez-Acosta C., González-Méndez L., Martínez-Sánchez G., López-Saura P.A., MACGAM Study Group. Adjuvant interferon gamma in patients with pulmonary atypical mycobacteriosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *BMC Infect. Dis.* – 2008. – Vol.8, №17. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-17>.
57. Mily A., Rekha R.S., Kamal S.M., Arifuzzaman A.S., Rahim Z., Khan L, et al. Significant effects of oral phenylbutyrate and vitamin D3 adjunctive therapy in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial // *PLoS ONE*. – 2015. – № 10. – P.e0138340.
58. Paik S., Kim J.K., Chung C., Jo E.K. Autophagy: A new strategy for host-directed therapy of tuberculosis // *Virulence*. – 2019. – Vol.10, № 1. – P. 448–459.
59. Park H.E., Lee W., Shin M.K., Shin S.J. Understanding the Reciprocal Interplay Between Antibiotics and Host Immune System: How Can We Improve the Anti-Mycobacterial Activity of Current Drugs to Better Control Tuberculosis? // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – P. 703060.
60. Pearl J.E., Saunders B., Ehlers S., Orme I.M., Cooper A.M. Inflammation and lymphocyte activation during mycobacterial infection in the interferon-gamma-deficient mouse // *Cell Immunol.* – 2001. – Vol.211, № 1. – P.43–50.
61. Reichmuth M.L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J. Natural polymorphisms in *Mycobacterium tuberculosis* conferring resistance to delamanid in drug-naïve patients // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2020. – № 64. – P.e00513-20.
62. Restrepo B.I. Metformin: Candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2016. – № 101S. – P.S69–S72.
63. Russell S. L., Lamprecht D. A., Mandizvo T., Jones T. T., Naidoo V., Addicott K. W., et al. Compromised Metabolic Reprogramming Is an Early Indicator of CD8(+) T Cell Dysfunction during Chronic *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Cell Rep.* – 2019. – Vol. 29, № 11. – P. 3564–3579.e5.
64. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses // *Adv Immunol.* – 2007. – № 96. – P.41–101.
65. Sekyere J.O., Maningi N., Fourie P.B. *Mycobacterium tuberculosis*, antimicrobials, immunity, and lung–gut microbiota crosstalk: Current updates and emerging advances // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2020. – № 1467. – P. 21–47.
66. Shanmuganathan G., Orujyan D., Narinyan W., Poladian N., Dhama S., Parthasarathy A., Ha A., Tran D., Velpuri P., Nguyen K.H., Venketaraman V. Role of Interferons in *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Clin Pract.* – 2022. – Vol.12, № 5. – P.788–796.
67. Suárez-Méndez R., García-García I., Fernández-Olivera N., Valdés-Quintana M., Milanés-Virelles M.T., Carbonell D., Machado-Molina D., Valenzuela-Silva C.M., López-Saura P. Adjuvant interferon gamma in patients with drug – resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study // *BMC Infect Dis.* – 2004. – № 4. – P. 44. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-4-44>
68. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment © World Health Organization 2019; Working Group on New TB Drugs. PMID: 30946559 ISBN 978-92-4-155052-9
69. WHO Updates Definition of XDR-TB <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> Available at : <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> [Accessed 12 dec 2023]
53. MacMicking J.D. Interferon-inducible effector mechanisms in cell-autonomous immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 367–382.
54. Manca C., Koo M.S, Peixoto B., Fallows D., Kaplan G., Subbian S. 2013. Host targeted activity of pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLOS ONE*, 2013, no. 8, pp. e74082.
55. Martinot A.J. Microbial Offense vs Host Defense: Who controls the TB granuloma? *Vet. Pathol.*, 2018, no. 55, pp. 14–26.
56. Milanés-Virelles M.T., García-García I., Santos-Herrera Y., Valdés-Quintana M., Valenzuela-Silva C.M., Jiménez-Madriral G., Ramos-Gómez T.I., Bello-Rivero I., Fernández-Olivera N., Sánchez-de la Osa R.B., Rodríguez-Acosta C., González-Méndez L., Martínez-Sánchez G., López-Saura P.A., MACGAM Study Group. Adjuvant interferon gamma in patients with pulmonary atypical mycobacteriosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Infect. Dis.*, 2008, vol. 8, no. 17. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-17>.
57. Mily A., Rekha R.S., Kamal S.M., Arifuzzaman A.S., Rahim Z., Khan L, et al. Significant effects of oral phenylbutyrate and vitamin D3 adjunctive therapy in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 2015, no. 10, pp. e0138340.
58. Paik S., Kim J.K., Chung C., Jo E.K. Autophagy: a new strategy for host-directed therapy of tuberculosis. *Virulence*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 448–459.
59. Park H.E., Lee W., Shin M.K., Shin S.J. Understanding the reciprocal interplay between antibiotics and host immune system: how can we improve the anti-mycobacterial activity of current drugs to better control tuberculosis? *Front Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 703060.
60. Pearl J.E., Saunders B., Ehlers S., Orme I.M., Cooper A.M. Inflammation and lymphocyte activation during mycobacterial infection in the interferon-gamma-deficient mouse. *Cell Immunol.*, 2001, vol. 211, no. 1, pp. 43–50.
61. Reichmuth M.L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J. Natural polymorphisms in *Mycobacterium tuberculosis* conferring resistance to delamanid in drug-naïve patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, no. 64, pp. e00513-20.
62. Restrepo B.I. Metformin: Candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2016, no. 101S, pp. S69–S72.
63. Russell S.L., Lamprecht D.A., Mandizvo T., Jones T.T., Naidoo V., Addicott K.W. et al. Compromised metabolic reprogramming is an early indicator of CD8(+) T cell dysfunction during chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Cell Rep.*, 2019, vol. 29, no. 11, pp. 3564–3579.e5.
64. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv. Immunol.*, 2007, no. 96, pp. 41–101.
65. Sekyere J.O., Maningi N., Fourie P.B. *Mycobacterium tuberculosis*, antimicrobials, immunity, and lung–gut microbiota crosstalk: Current updates and emerging advances. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2020, no. 1467, pp. 21–47.
66. Shanmuganathan G., Orujyan D., Narinyan W., Poladian N., Dhama S., Parthasarathy A., Ha A., Tran D., Velpuri P., Nguyen K.H., Venketaraman V. Role of interferons in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Pract.*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 788–796.
67. Suárez-Méndez R., García-García I., Fernández-Olivera N., Valdés-Quintana M., Milanés-Virelles M.T., Carbonell D., Machado-Molina D., Valenzuela-Silva C.M., López-Saura P. Adjuvant interferon gamma in patients with drug – resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study. *BMC Infect. Dis.*, 2004, no. 4, pp. 44. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-4-44>
68. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment © World Health Organization 2019; Working Group on New TB Drugs. PMID: 30946559 ISBN 978-92-4-155052-9
69. WHO Updates Definition of XDR-TB. <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> Available: <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> Accessed December 12, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр фтизиопульмонологии  
и инфекционных заболеваний» МЗ РФ  
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4  
Тел.: +7 (495) 681-11-66

**Можокина Галина Николаевна**  
Д.м.н., ведущий научный сотрудник  
научной лаборатории иммунопатологии  
и иммунодиагностики туберкулезной инфекции  
Тел.: +7 (926) 653-45-16  
E-mail: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**  
Д.м.н., заместитель директора по научной работе  
Тел.: +7 (903) 207-61-78  
E-mail: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)

**Абрамченко Анна Валентиновна**  
Младший научный сотрудник отдела дифференциальной  
диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных  
инфекций  
Тел.: +7 (917) 544-90-18  
E-mail: [av.abramchenko@mail.ru](mailto:av.abramchenko@mail.ru)

**Романова Мария Игоревна**  
Младший научный сотрудник  
E-mail: [RomanovaMI@nmrc.ru](mailto:RomanovaMI@nmrc.ru)  
ORCID: 0000-0002-4132-0049

**Васильева Ирина Анатольевна**  
Д.м.н., профессор, директор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ  
E-mail: [vasil39@list.ru](mailto:vasil39@list.ru)  
ORCID: 0000-0002-0637-7955

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center  
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Russian Ministry of Health,  
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473  
Phone: +7 (495) 681-11-66

**Galina N. Mozhokina**  
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher  
of Research Laboratory of Immunopathology  
and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection  
Phone: +7 (926) 653-45-16  
Email: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

**Anastasiya G. Samoylova**  
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research  
Phone: +7 (903) 207-61-78  
Email: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)

**Anna V. Abramchenko**  
Junior Researcher of Research Department  
of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis  
and Concurrent Infections  
Phone: +7 (917) 544-90-18  
Email: [av.abramchenko@mail.ru](mailto:av.abramchenko@mail.ru)

**Maria I. Romanova**  
Junior Researcher  
Email: [RomanovaMI@nmrc.ru](mailto:RomanovaMI@nmrc.ru)  
ORCID: 0000-0002-4132-0049

**Irina A. Vasilyeva**  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,  
Head of Phthisiology Department, Pirogov Russian National  
Research Medical University, Russian Ministry of Health  
Email: [vasil39@list.ru](mailto:vasil39@list.ru)  
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Поступила 09.04.2023

Submitted as of 09.04.2023