

АУТОФАГИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА*

А. В. ЧЕЧУШКОВ¹, Н. К. ЗЕНКОВ², П. М. КОЖИН³, Т. А. КОЛПАКОВА^{2,3}, Е. В. МЕНЬЩИКОВА¹

AUTOPHAGY IN THE PATHOGENESIS OF TUBERCULOSIS

A. V. CHECHUSHKOV¹, N. K. ZENKOV², P. M. KOZHIN³, T. A. KOLPAKOVA^{2,3}, E. V. MEN'SCHIKOVA¹

¹ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины», г. Новосибирск

²Новосибирский НИИ туберкулеза МЗ РФ, г. Новосибирск

³ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск

¹Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Аутофагия – важный иммунный механизм, определяющий устойчивость организма к внутриклеточным патогенам и, в частности, к микобактерии туберкулеза. При этом аутофагия участвует в непосредственной элиминации патогена, контроле иммунных реакций организма и поддержании внутриклеточного гомеостаза, что важно для персистенции микобактерий. Ингибирование аутофагии на ранних этапах инфицирования вирулентными штаммами микобактерий является одной из причин несостоятельности иммунного ответа, и механизмы, лежащие в основе этого процесса, рассматриваются как перспективная область для поиска патогенетически ориентированных подходов профилактики и терапии туберкулеза.

Ключевые слова: аутофагия, туберкулез, интерферон-гамма, витамин D₃, патогенетическая терапия.

Autophagy is an important immune mechanism defining the host resistance to intracellular pathogens and tuberculous mycobacteria in particular. Autophagy is involved into direct elimination of the pathogenic agent, control of immune reactions of the host and maintenance of intracellular homeostasis which is important for mycobacterial persistence. Inhibition of autophagy at the early stages of infection by virulent mycobacterial strains is one of the reasons of poor immune response, and mechanisms defining this response are considered to be promising field to search for approaches centered at the pathogen for the tuberculosis prevention and treatment.

Key words: autophagy, tuberculosis, gamma interferon, vitamin D₃, adjuvant therapy.

Туберкулез – приоритетная медико-социальная проблема во всем мире, которая в настоящий момент не имеет эффективных способов решения [1]. Носителями *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* является 1/3 населения Земли, и частота возникновения заболевания увеличивается. Потенциал применяемых схем этиотропного лечения больных туберкулезом, особенно с лекарственной устойчивостью возбудителя, малоэффективен, что делает необходимым использование комплексного подхода к лечению, включающего патогенетическую терапию [1, 63]. Ввиду выраженного влияния *Mtb* на иммунные процессы хозяина и формирование у него склонности к развитию вторичных иммунодефицитов особое значение имеет поиск иммуно-тропных препаратов селективной направленности, мишенью которых являются конкретные патогенетические звенья микобактериальной инфекции.

Термин аутофагия (от др.-греч. αὐτός – сам и φαγεῖν – есть) был введен в 1963 г. бельгийским цитологом и биохимиком, лауреатом Нобелевской премии Кристианом де Дювом (Christian de Duve) для описания процесса получения питательных ве-

ществ в результате катаболизма внутриклеточных компартментов лизосомами. Филогенетический анализ позволяет говорить о том, что этот процесс сопровождал появление эукариот на Земле и является древнейшим механизмом поддержания клеточного гомеостаза и защиты от патогенной инвазии [92].

Выделяют макроаутофагию, микроаутофагию (захват содержимого цитоплазмы путем инвагинации мембраны лизосом) и шаперон-опосредованную аутофагию (поврежденные молекулы доставляются в лизосомы белками-шаперонами). Последние два варианта представляют собой достаточно специфические процессы, которые, хотя и играют определенную роль в иммунных реакциях, в контексте туберкулезной инфекции не описаны и в этом обзоре рассматриваться не будут, а под аутофагией далее будет подразумеваться макроаутофагия. В зависимости от выраженности процесса внутри клетки различают bulk-аутофагию, или массивную аутофагию, наблюдаемую при голодании клеток и выражающуюся в деградации одновременно большого и разнообразного

* Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 14-04-00551а).

цитоплазматического материала, и селективную аутофагию, при которой аутофагосомной деградации подвергаются лишь отдельные клеточные органеллы, белковые агрегаты или микробы [73]. Селективность аутофагии наблюдается в отношении белковых агрегатов (агрефагия), поврежденных митохондрий (митофагия), пероксисом (пектофагия), секреторных гранул (криптофагия), липидных вакуолей (липофагия), а также внутриклеточных патогенов бактерий и вирусов (ксенофагия) [43].

В норме в клетках с постоянной низкой скоростью происходит удаление поврежденных митохондрий (за сутки удаляются примерно 1 из 20 митохондрий) и дефектных молекул. Интенсивность аутофагии зависит от наличия и выраженности индукторов, к которым могут относиться как внутренние (нехватка питательных веществ, наличие поврежденных органелл, денатурировавших белков и их агрегатов, окислительный или токсический стресс), так и внешние, например интерферон- γ (ИФН- γ)

и витамин D₃. После воздействия выраженного стимула индукция аутофагии может происходить в течение 1 ч, однако через 24 ч процесс тормозится [3]. Главным внутриклеточным «выключателем» аутофагии является белковый комплекс mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1), который находится под контролем ряда сигнальных каскадов, участвующих в регуляции иммунных реакций: AMPK/ERK/GSC2/mTOR (ингибирует mTORC1 и активирует аутофагию) и JAK/P13K/AKT/mTOR (поддерживает активность mTORC1 и ингибирует аутофагию). В процессе активации аутофагии вовлечены десятки белков, и его полная картина крайне запутана и до конца не вполне понятна [15].

Инициация сборки аутофагосом происходит в особых доменах мембраны эндоплазматического ретикулума, насыщенных фосфатидилинозитол-3-фосфатом (омегасомы), которые формируют изолирующие мембраны [79], схематически процесс представлен на рисунке. Эти структуры представляют собой двойную мембрану, по мере элонгации

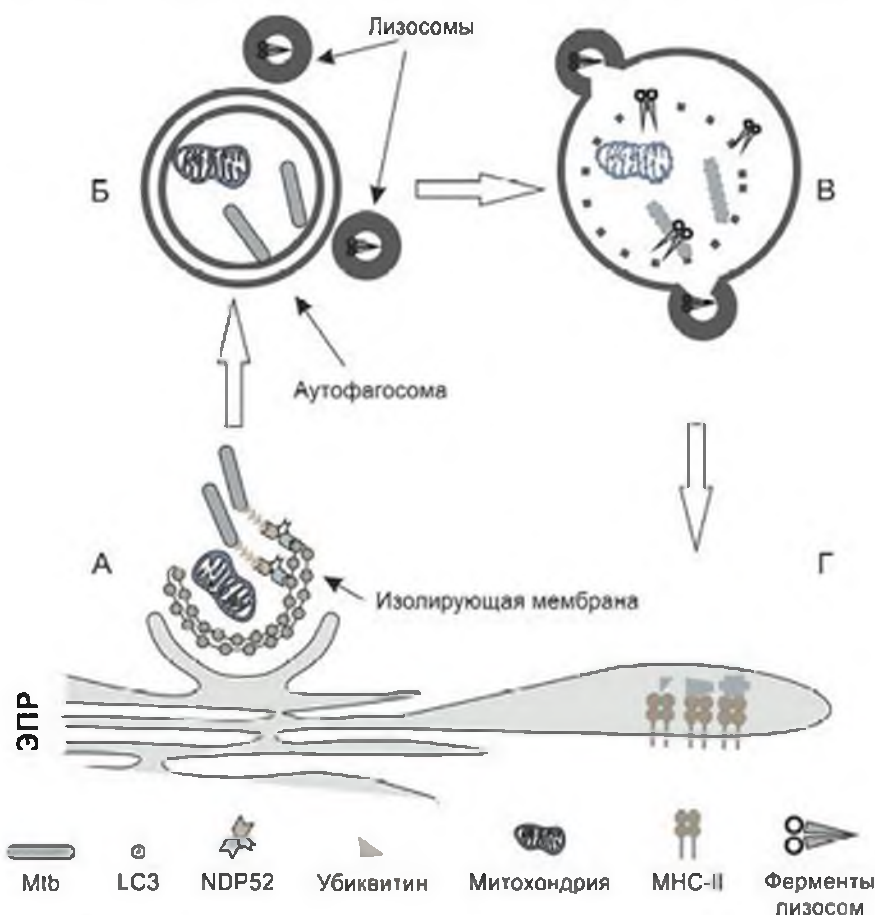


Рис. Механизм селективной аутофагии. А. На омегасомах эндоплазматического ретикулума (ЭПР) формируются изолирующие мембраны, которые связывают и окружают мишени аутофагосомной деградации. Б. После смыкания двойной фосфолипидной изолирующей мембраны образуется везикулярная структура (аутофагосома). Аутофагосома, аналогично фагосоме, претерпевает стадию созревания, в процессе которой происходит закисление pH в просвете между двумя мембранами, что создает условия для ее слияния с лизосомами. В. В сформировавшейся аутофаголизосоме происходит активация лизосомальных гидролаз, которые разрушают внутреннюю мембрану вместе с ее содержимым. Г. Часть пептидов, полученных в ходе гидролиза белков, попадает в эндоплазматический ретикулум, где презентуется комплексами МНС-I или МНС-II

они связывают мишени аутофагосомной деградации с помощью специальных рецепторных белков (LC3-II, GABARAP) и постепенно смыкаются, образуя окружающую двойной мембраной аутофагосому. Завершающим этапом аутофагии является слияние аутофагосом с лизосомами [26], в результате которого содержимое аутофагосом вместе с внутренней мембраной подвергается гидролизу. Полученные при этом низкомолекулярные соединения транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где могут служить источниками субстратов метаболизма, пептидов для антигенпрезентации в комплексе с молекулами гистосовместимости МНС (major histocompatibility complex) первого и второго классов (МНС-I и МНС-II), или экскретируются в процессе экзоцитоза лизосом [6].

Обнаружение мишеней в цитоплазме осуществляется с помощью рецепторов аутофагии, объединенных общим названием sequestosome 1-like receptors (SLRs). По крайней мере два из них – p62/SQSTM1 и NDP52 – играют важную роль в обнаружении и изоляции микобактерий [28, 82]. Эти рецепторы обнаруживают в цитоплазме специальные убиквитинные метки, нанесенные на поврежденные органеллы и микробы, и связывают их в агрегаты – секвестрируют. Нарушение их работы ассоциировано с патогенезом многих системных и нейродегенеративных заболеваний [82]. Следует заметить, что одного лишь обнаружения мишеней рецепторами SLRs недостаточно для того, чтобы они были окутаны аутофагосомой и ликвидированы, и, наоборот, фармакологическое ингибирование аутофагии приводит лишь к торможению аутофагосомной деградации, но накопление агрегатов белков и органелл продолжается [43]. Отсюда следует, что процессы обнаружения мишени и ее аутофагосомной деградации разобщены, аутофагия нуждается в постоянной стимуляции дополнительными факторами, которые, однако, весьма разнообразны и включают лиганды толл-подобных рецепторов, цитокины, гормоны и, возможно, другие, более специфические регуляторы [21].

Аутофагия при инфекции *Mtb*

Среди вариантов селективной аутофагии особое место занимает ксенофагия. Впервые защитная роль ксенофагии была продемонстрирована в 2004 г. американскими исследователями, установившими, что фармакологическая индукция данного процесса снижает выживаемость *Mtb* в инфицированных макрофагах [35]. Вслед за этой работой разными авторами проведено много других исследований, результаты которых на сегодняшний день позволяют рассматривать аутофагию в качестве важнейшего механизма неспецифического иммунитета при различных бактериальных и вирусных инфекциях [2, 21, 64], в процессе которого происходит ликвидация внутриклеточных бактерий, что одновременно

увеличивает эффективность презентации антигена специализированным клеткам [45, 46, 60, 100].

Для того чтобы внутриклеточные SLRs могли обнаружить присутствие *Mtb*, необходим прямой контакт компонентов бактериальной мембраны с цитоплазмой. Однако микобактерия защищается от обнаружения, оставаясь внутри фагосомы, одновременно останавливая ее созревание. В то же время повреждение фагосом, вызываемое микобактерией, дает возможность цитозольным белкам обнаруживать эти молекулы: рецептор аутофагии NDP52 связывает белок галектин-8, экспрессированный на поверхности клеток и в просвете фагосом, что приводит к аутофагосомной деградации таких органелл [82]. Поверхностные антигены микобактерий также могут быть детектированы SLRs, например белком p62/SQSTM1 [21].

После слияния аутофагосом с лизосомами микобактерии подвергаются воздействию бактерицидных белков и пептидов, в частности кателицидина и продуктов деградации рибосомального белка S30, чрезвычайно активных в отношении микобактерий [72]. Следует заметить, что стерилизующая функция аутофагии характерна не только для макрофагов, но и для альвеолоцитов легких, что позволяет говорить об этом процессе как об универсальной неспецифической иммунной реакции, представляющей собой ранний барьер на пути патогенной инвазии при бактериальных и вирусных инфекциях [34].

Аутофагосомы являются важным источником пептидов, которые используются главными комплексами гистосовместимости МНС-I и МНС-II для презентации антигена [62], а индукция аутофагии существенно увеличивает ее эффективность макрофагами и дендритными клетками, инфицированными вирулентным (H37Rv) и авирулентным (БЦЖ) штаммами микобактерий [42]. Поскольку экспериментальное ингибирование аутофагии 3-метиладенином и покаутом убиквитинлигазы Atg5 (autophagy protein 5) приводит к полной неэффективности вакцинации БЦЖ, ряд авторов считают, что аутофагия играет в становлении приобретенного иммунитета определенную роль, а ее индукция одновременно с введением БЦЖ может быть использована как дополнительное средство, повышающее эффективность вакцинации [7, 101].

При инфицировании БЦЖ не происходит нарушения целостности фагосомальной мембраны [40], поэтому механизмы, благодаря которым БЦЖ подвергается аутофагосомной деградации, не вполне ясны, но они могут зависеть от стимуляции толл-подобных рецепторов на внутренней поверхности фагосом бета-глюканами бактерий. В то же время этот процесс сопровождается трансформацией макрофагов и развитием так называемого «тренированного иммунитета», концепция которой была недавно предложена для описания

способности иммунной системы формировать память на неспецифические стимулы [69], он зависит от индукции аутофагии, а конкретно – от белка Atg2, который участвует в формировании аутофагосом [7].

ИФН- γ необходим для индукции аутофагии при микобактериальной инфекции

Ранние этапы реакции организма на инвазию *Mtb* сопровождаются синтезом ИЛ-1 инфицированными клетками и появлением в очаге воспаления Th17-лимфоцитов, которые посредством продукции ИЛ-17 и ИЛ-22 привлекают в очаг воспаления нейтрофилы [49]. ИФН- γ , генерируемый главным образом Th1-лимфоцитами, ингибирует Th17-зависимые иммунные реакции и таким образом снижает выраженность опосредованного нейтрофилами повреждения тканей [68]. При этом поглощение микобактерий макрофагами целиком зависит от ИФН- γ , а блокирование его продукции или рецептора сопровождается неспособностью организма сдерживать инфекцию.

ИФН- γ , по всей видимости, является главным индуктором аутофагии в макрофагах и оказывает свое влияние независимо от mTORC1, хотя активность этого комплекса влияет на биологические эффекты интерферона [76]. При этом продукция ИЛ-17 и инфильтрация нейтрофилами тканей легких резко возрастают при экспериментальном ингибировании аутофагии даже в присутствии достаточного количества ИФН- γ [16]. Кроме того, аутофагия по отношению к БЦЖ, которая, как отмечалось выше, необходима для эффективной вакцинации, индуцируется ИФН- γ [38, 65].

Инвазия патогена в клетку на первых этапах сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода мембранными NADPH-оксидазами фагосом, а также митохондриями. Это приводит к повреждению митохондрий, а также окислению белков клетки, что сопровождается активацией инфламмасом и продукцией ИЛ-1. Индукция аутофагии в этих условиях является одной из ранних реакций клеток и снижает содержание поврежденных белков и митохондрий, что, в свою очередь, уменьшает продукцию ИЛ-1 и ИЛ-17 [16, 67]. Таким образом, аутофагия, индуцируемая в инфицированных макрофагах и альвеолах, служит важным регулятором ранних этапов иммунного ответа на патогенную инвазию, снижает выраженность воспалительных реакций и вероятность развития септических осложнений [13, 61].

Индукция аутофагии ИФН- γ опосредована ГТФ-азой IRGM (immunity-related GTPase family M protein), и ее экспериментальное ингибирование у мышей или *in vitro* в клетках человека [35, 37, 87], а также наследование определенных аллельных вариантов гена *Irgn* у людей [50] сопровождается неспособностью клеток индуцировать аутофа-

гию в ответ на стимуляцию ИФН- γ . Это приводит к снижению устойчивости к микобактериальной инфекции и к тяжелым септическим осложнениям (прогрессированию) туберкулеза. Ингибированием IRGM объясняются высокая заболеваемость и смертность от туберкулеза ВИЧ-инфицированных людей [11, 36]. По той же причине частые обострения туберкулеза возникают на фоне РНК-вирусных инфекций [33].

***Mtb* ингибирует аутофагию**

Выраженность защитной роли аутофагии зависит от баланса индуцирующих и ингибирующих факторов. Несмотря на то что ранний ответ инфицированных клеток и иммунной системы на инвазию *Mtb* сопровождается индукцией аутофагии, микобактерии способны избегать распознавания, а также прямо и опосредованно ингибировать аутофагию уже на ранних этапах инфицирования. Способность клеток к запуску аутофагии зависит также от баланса цитокинов, которые могут как усиливать ее (ИФН- γ , фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β) [38, 65], так и ингибировать (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-27) [17, 83]. Роль подавления аутофагии в патогенезе микобактериальной инфекции подчеркивается наличием ассоциации полиморфизма генов *ATG16L1*, *Irgn1*, а также гена рецептора витамина D₃ с заболеваемостью туберкулезом [44, 50, 91].

Те же факторы, которые позволяют микобактерии влиять на фагосомную деградацию, участвуют в прямом избегании или ингибировании аутофагосомной деградации [75, 103]. *Mtb* воздействуют на мембрану фагосомы главным образом с помощью пяти специальных секреторных систем ESX (early secreted antigenic target), которые экспортируют ряд регуляторных и иммуномодулирующих белков. Так, секретируемые системой ESX-1 белки ESAT-6 и CFP-10 участвуют в формировании пор в мембране фагосом [19]. Это ограничивает способность фагосом снижать pH до кислых значений, необходимых для реализации бактерицидных механизмов. Кроме того, независимо от ESX-1, фосфолипиды, продуцируемые микобактериями, например маннозиллированные липоарабиноманы, блокируют фосфатидилинозитол-3 киназу, которая участвует как в созревании фагосом, так и в индукции аутофагии [8, 85, 97]. *Mtb* внутри одной инфицированной клетки могут существенно различаться по активности ESX-1. Это приводит к тому, что часть микобактерий, тормозя созревание фагосом с помощью бактериальных фосфолипидов, не вызывает нарушения целостности мембраны. Однако микобактерии с достаточной для разрушения фагосом активностью ESX-1 попадают в цитозоль порционно и становятся мишенями для аутофагосом, которые, в свою очередь, подвергаются негативному воздействию микобактериальных факторов, хотя прямое воздействие

микобактерий на аутофагосомы менее выражено [14, 70].

Повреждение фагосом, содержащих микобактерии, приводит к высвобождению в цитозоль бактериальной ДНК и, как следствие, продукции клетками интерферонов первого типа [95]. Эта реакция обусловлена сигнальным каскадом STING/TBK1/IRF3, где STING – адаптерный белок (stimulator of IFN genes), стимулирующий фосфорилирование транскрипционного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3) посредством активации протеинкиназы TBK1 (TANK-binding kinase 1) [57]. Индукция аутофагии киназой TBK1 в норме может элиминировать из цитоплазмы компоненты микобактерий и способствовать тем самым снижению активности IRF3 [78]. Однако порционное высвобождение микобактерий приводит к перенестирующей активности IRF3 и постоянно повышенной продукции интерферонов первого типа [20, 57], что, в свою очередь, сопровождается резким снижением чувствительности клеток к ИФН- γ и способности развивать опосредованные им защитные реакции, в том числе аутофагию [59].

Перенестенция IRF3 и продукция интерферонов первого типа сопровождаются увеличением наработки Th2-зависимых цитокинов [59, 95]. Представители этого класса цитокинов – ИЛ-10 и ИЛ-4 – вызывают переход макрофагов из провоспалительного состояния M1 в состояние M2, при котором существенно снижаются чувствительность клеток к ИФН- γ и их бактерицидная способность, что, по крайней мере частично, может объясняться ингибированием в них аутофагии под влиянием ИЛ-10 [17, 23]. В дополнение к этому ИЛ-27 (продуцируемый преимущественно дендритными клетками) непосредственно снижает способность к индукции аутофагии, вызывая перенестирующую активацию mTORC1 [83].

Индукция аутофагии витамином D₃

Витамин D₃ служит одним из факторов, увеличивающих устойчивость к микобактериальной инфекции, что уже более полутора веков используется в санаторном лечении туберкулеза, которое организуют в областях с повышенной освещенностью и доступностью ультрафиолетового излучения. Снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина D₃ (кальцитриола) в крови ассоциировано с повышенным риском развития туберкулеза и обнаруживается у людей с диагностированным заболеванием [29]. У афроамериканцев, заболеваемость туберкулезом среди которых выше, чем в среднем среди жителей Североамериканского континента [4, 55], уровень витамина D₃ в крови ниже, чем у европеоидов, что, вероятно, связано с избыточным поглощением ультрафиолета меланином кожи [39]. Также отмечается, что при сочетании инфицировании ВИЧ и *Mtb* у пациентов снижен уровень кальцитриола

и кальцидиола в крови [20], а терапия 1,25-дигидроксихолекальциферолом в физиологических дозах способствует снижению репликации и микобактерий, и ВИЧ посредством индукции аутофагии и восстановления процесса созревания фагосом [12].

Витамин D₃ является посредником защитных иммунных реакций, индуцируемых ИФН- γ и толл-подобными рецепторами [25, 55]. В организм человека холекальциферол (витамин D₃) поступает с пищей, однако значительная его часть синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже. И ИФН- γ , и толл-подобные рецепторы активируют в макрофагах цитохром P450 CYP27B1, который гидроксилирует неактивный провитамин D₃ (кальцидиол) с образованием биологически активного 1,25-дигидроксивитамина D₃ (кальцитриола) [84]. Последний, взаимодействуя с рецептором витамина D₃, в кооперации с транскрипционным фактором NF- κ B индуцирует экспрессию гена бактерицидного белка кателицидина [54], который обеспечивает совместную локализацию аутофагосом и поврежденных фагосом, содержащих микобактерии [102].

Фармакологическая индукция аутофагии

Фармакологическая индукция аутофагии рассматривается в качестве потенциального способа терапии или, по крайней мере, вспомогательного средства на фоне применения химиотерапии. Многочисленные исследования *in vitro* демонстрируют снижение численности и жизнеспособности микобактерий в инфицированных макрофагах под действием ингибитора mTORC1 рапамицина [16, 35, 81]. Кроме того, рапамицин увеличивает эффективность презентации антигена при инфицировании дендритных клеток БЦЖ, что выражается в снижении сроков развития специфического Th1-зависимого иммунного ответа у мышей [42]. Рапамицин может быть использован *ex vivo* для индукции аутофагии в дендритных клетках, инкубированных с БЦЖ или другими штаммами микобактерий, с последующим возвращением пациентам. Формирование в организме пула высокоспецифичных к микобактериальным антигенам Т-лимфоцитов может оказаться эффективным способом сдерживания обострений туберкулеза, в том числе и благодаря стимуляции аутофагии в макрофагах под влиянием антиген-специфичных Т-лимфоцитов, и подобный подход, схожий с созданием вакцины на основе дендритных клеток, может способствовать снижению заболеваемости лиц с высокой степенью риска [41].

Вполне возможно, что влияние рапамицина на инфицированные макрофаги определяется не только индукцией аутофагии, поскольку достаточные для этого минимальные концентрации не влияют на выживаемость микобактерий, но репликация последних снижается с увеличением дозы рапамицина [104]. Независимые от аутофа-

гши эффекты препарата могут состоять в модуляции иммунного ответа, поскольку ингибирование mTORC1 рапамицином в присутствии стимулов M1- или M2-дифференцировки макрофагов (соответственно липополисахарида и ИЛ-4) способствует увеличению продукции ими соответствующих цитокинов [9]. Кроме того, не исключены и прямые бактериостатические эффекты рапамицина [32].

Поскольку рапамицин используется в клинической практике в качестве иммунодепрессанта для предотвращения иммунной реактивности в отношении трансплантата, его непосредственное применение в терапии туберкулеза представляется сомнительным. Опубликованы описания клинических случаев, в которых назначение рапамицина при трансплантации почек сопровождалось манифестацией туберкулеза легких [27, 53, 94]. Эти эффекты препарата, вероятно, связаны с его выраженным антипролиферативным воздействием, которое тормозит развитие специфических тимус-зависимых иммунных реакций и позволяет патогену беспрепятственно размножаться и диссеминировать. В то же время противотуберкулезные эффекты рапамицина могут быть реализованы при его использовании в более низких концентрациях. Так, в дозировке 50 мг/кг массы тела рапамицин стимулирует у мышей формирование Т-клеток памяти, которые способствуют развитию быстрого специфического иммунного ответа [93]. Однако следует заметить, что под действием аналогичных доз рапамицина иммунная система все же не в состоянии развивать адекватный CD8-зависимый ответ на вирусные инфекции, а в макрофагах *in vitro* снижается закисление фагосом [31].

Среди препаратов, одобренных для применения в клинической практике, существуют и другие кандидаты на роль фармакологических индукторов аутофагии при туберкулезе, такие как иптазоксанид и антиконвульсант карбамазепин, вызывающие реиндукцию аутофагии в инфицированных макрофагах и снижающие репликацию микобактерий [51, 80]. Однако в целом в настоящее время нет препаратов, индуцирующих аутофагию, которые не оказывали бы дополнительного негативного влияния на иммунную систему или не вызывали иные побочные эффекты, но поиски таких препаратов активно ведутся [52].

Метаболическое репрограммирование макрофагов

Одним из ключевых звеньев патогенеза туберкулеза является формирование латентной инфекции, которая характеризуется превращением инфицированных макрофагов в пенные клетки, содержащие большое количество липидных включений, представленных главным образом эфирами холестерина и триглицеридами [88]. Нарушение метаболизма макрофагов позволяет *Mtb* перенестись

в трансформированных клетках, избегая эрадикации иммунной системой [30, 66]. Микобактерии в них перестают делиться, однако используют ресурсы клеток, накапливая пластические материалы и источники энергии, и в благоприятных условиях способны восстановить темпы деления [10]. Согласно данным транскриптомного анализа, *Mtb* располагают широким арсеналом ферментов, участвующих в превращении липидов клетки-хозяина в собственные углеводы и липиды [74]. Микобактерии располагаются в тесном контакте с липидными каплями и с помощью белка MCE4 поглощают из них холестерин, который далее трансформируется собственными ферментами в пропийонат, необходимый для синтеза углеводов в процессе глюконеогенеза [77]. Одновременно белок микобактерий FAS16, являющийся аналогом ацил-CoA-синтетазы млекопитающих, использует полученные от клетки-хозяина свободные жирные кислоты для синтеза собственных липидов [18].

Трансформация макрофагов в пенные клетки происходит под влиянием бактериальных липидов (димиколата трегалозы, липоарабиноманиана) и окисленных миколовых кислот, а также, вероятно, белка ESAT-6 [22]. Эти соединения тормозят липолиз, что отчасти связано с индукцией микобактериями транскрипционного фактора PPAR- γ [56], и способствуют отложению эфиров холестерина и триглицеридов в липидных включениях. Аутофагия играет непосредственную роль в их катаболизме, поскольку липидные капли являются одними из мишеней селективной аутофагии и ее ингибирование вносит существенный вклад в возникновение фенотипа пенных клеток [86, 98]. Более того, белок Atg2 играет независимую от аутофагии роль в формировании липидных капель, по всей видимости, не позволяя им превышать определенный объем и направляя в формирующиеся аутофагосомы [96].

Формирование пенных клеток является общей чертой патогенеза туберкулеза и атеросклероза, и повышенный риск развития обеих заболеваний ассоциирован с системным нарушением липидного обмена, в частности с метаболическим синдромом [5]. В этой связи представляет интерес тот факт, что статины, угнетающие синтез эндогенного холестерина, снижают и заболеваемость туберкулезом у больных диабетом 2-го типа [48]. Вероятно, влияние статинов на инфицированные клетки опосредовано снижением содержания холестерина в мембранах макрофагов, что способствует восстановлению нормальной функционирования фагосом и аутофагосом [71, 90]. Содержание липидных включений в пенных клетках снижается и под влиянием индукторов аутофагии [24]. Интересно, что дислипидемия, вызываемая ингибиторами mTOR, хорошо поддается коррекции статинами [58], что позволяет

рассматривать сочетание этих препаратов в качестве возможного способа терапевтического воздействия на инфицированные микобактерией клетки.

Метформин – еще один препарат, способный влиять на течение микобактериальной инфекции, предотвращая переход латентной формы в острую. Так, у принимающих метформин пациентов с сахарным диабетом снижена тяжесть течения сопутствующего туберкулеза [89]. Основные метаболические эффекты препарата связаны с ингибированием mTORC1, однако, в противовес рапамицину, он не вызывает иммуносупрессию, что делает метформин перспективным адъювантным препаратом при лечении туберкулеза.

Заключение

Аутофагия представляет собой важный иммунный механизм организма, участвующий в защите от патогенов, способных персистировать внутри клеток, к которым относится и *Mtb*. Кроме того, аутофагия является фундаментальным метаболическим механизмом, от которого зависит правильное функционирование многих клеток организма. В числе таких клеток особое место занимают макрофаги, которые, будучи первой линией защиты организма от патогенной инвазии, чрезвычайно чувствительны к нарушению обмена веществ и продуктам aberrантного метаболизма (в частности, модифицированным липопротеинам низкой плотности).

Индукция аутофагии в норме позволяет инвентаризировать метаболические нарушения, позволяет макрофагам эффективно бороться с патогенной инвазией и, кроме того, участвует в регуляции иммунного ответа, с одной стороны, увеличивая эффективность презентации внутриклеточных патогенов, а с другой – снижая деструктивные локальные последствия иммунных реакций. В связи с этим способность *Mtb* ингибировать аутофагию является важным звеном патогенеза туберкулеза и может рассматриваться в качестве отправной точки для поиска новых способов терапии, которые, в частности, могут оказаться эффективными при лечении микобактериальной инфекции с множественной (MDR: multidrug resistant) и широкой (XDR: extensively drug resistant) лекарственной устойчивостью [47, 99]. Основанием для успеха в таком поиске может служить тот факт, что фармакологический перезапуск аутофагии оказывается эффективным и не встречает препятствий со стороны микобактериальных факторов.

Использование индукторов аутофагии для повышения эффективности вакцинации БЦЖ может способствовать развитию высокоспецифичных адаптивных реакций против *Mtb*, формированию пула быстро реагирующих фагоцитирующих клеток

(т. е. стимулировать так называемый «тренированный иммунитет»), в стадии латентной инфекции – снижению количества пенетрирующих клеток, что ограничит вероятность повторной инфекции. В стадии активной инфекции фармакологическая индукция аутофагии может стимулировать прямое уничтожение патогена благодаря тому, что по сравнению с фагосомами среда аутофагосом более агрессивна для микобактерии и менее подвержена воздействию прямых ингибирующих факторов. Индукторы аутофагии способны также существенно повысить устойчивость организма к другим инфекционным воздействиям, в том числе и вирусным. Исследования в этом направлении за последние десять лет уже существенно расширили представление о взаимодействии патогенов с иммунной системой, и их продолжение поможет лучше понять возможности иммунотропной терапии и способов ее применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова Г. А., Зимина В. Н. и др. Лечение туберкулеза: Опыт прошлого, современное состояние и перспективы // Туб. – 2013. – № 5. – С. 31-38.
2. Полянев М. П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого // Иммунология. – 2014. – № 2. – С. 95-102.
3. Пупышев А. Б. Репаративная аутофагия и аутофаговая гибель клетки. Функциональные и регуляторные аспекты // Цитология. – 2014. – № 3. – С. 179-196.
4. American Lung Association. State of Lung Disease in Diverse Communities, 2010. – Tuberculosis. – P. 101-104. (точка доступа <http://www.lung.org/assets/documents/publications/solddc-chapters/tb.pdf>)
5. Banerjee D., Bhattacharyya R. Statin therapy may prevent development of tuberculosis in diabetic state // Med. Hypotheses. – 2014. – Vol. 83. – P. 88-91.
6. Brozzi A., Urbanelli L., Germain P. L. et al. hLGDB: a database of human lysosomal genes and their regulation // Database (Oxford). – 2013. – Vol. 2013. – bat024. PMC3625959.
7. Buffen K., Oosting M., Quintin J. et al. Autophagy controls BCG-induced trained immunity and the response to intravesical BCG therapy for bladder cancer // PLoS Pathog. – 2014. – Vol. 10. – ID e1004485. doi 10.1371/journal.ppat.1004485.
8. Burman C., Kistakis N. T. Regulation of autophagy by phosphatidylinositol 3-phosphate // FEBS Lett. – 2010. – Vol. 584. – P. 1302-1312.
9. Byles V., Covarrubias A. J., Ben-Sahra I. et al. The TSC-mTOR pathway regulates macrophage polarization // Nat. Commun. – 2013. – Vol. 4. – ID 2834. doi 10.1038/ncomms3834.
10. Caire-Brandt L., Papadopoulos A., Malaga W. et al. Reversible lipid accumulation and associated division arrest of *Mycobacterium avium* in lipoprotein-induced foamy macrophages may resemble key events during latency and reactivation of tuberculosis // Infect. Immun. – 2014. – Vol. 82. – P. 476-490.
11. Campbell G. R., Spector S. A. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 through autophagy // Curr. Opin. Microbiol. – 2013. – Vol. 16. – P. 349-354.
12. Campbell G. R., Spector S. A. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and *Mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages through the induction of autophagy // PLoS Pathog. – 2012. – Vol. 8. – ID e1002689. doi 10.1371/journal.ppat.1002689.
13. Carchman E. H., Rao J., Loughran P. A. et al. Heme oxygenase-1-mediated autophagy protects against hepatocyte cell death and hepatic injury from infection/sepsis in mice // Hepatology. – 2011. – Vol. 53. – P. 2053-2062.
14. Carlsson E., Kim J., Dumitru C. et al. Host-detrimental role of Esx-1-mediated inflammasome activation in mycobacterial infection // PLoS Pathog. – 2010. – Vol. 6. – ID e1000895. doi 10.1371/journal.ppat.1000895.
15. Carlsson S.R., Simonsen A. Membrane dynamics in autophagosome biogenesis // J. Cell Sci. – 2015. – Vol. 128. – P. 193-205.

16. Castillo E. F., Dekonenko A., Arko-Mensah J. et al. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation // *Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2012. – Vol. 109. – P. E3168-E3176.
17. Chang C. P., Su Y. C., Hu C. W., Lei H. Y. TLR2-dependent selective autophagy regulates NF- κ B lysosomal degradation in hepatoma-derived M2 macrophage differentiation // *Cell Death Differ.* – 2013. – Vol. 20. – P. 515-523.
18. Daniel J., Strakova T., Kolattukudy P. An Acyl-CoA synthetase in *Mycobacterium tuberculosis* involved in triacylglycerol accumulation during dormancy // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – ID e114877, doi 10.1371/journal.pone.0114877.
19. de Jonge M. J., Pehau-Arnaudet G., Fretz M. M. et al. ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis* dissociates from its putative chaperone CFP-10 under acidic conditions and exhibits membrane-lysing activity // *J. Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189. – P. 6028-6034.
20. Deretic V. Autophagy in tuberculosis // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2014. – Vol. 4. – ID a018481, doi 10.1101/cshperspect.a018481.
21. Deretic V., Saitoh T., Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 722-737.
22. Dkhar H. K., Nanduri R., Mahalan S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* keto-mycolic acid and macrophage nuclear receptor TR4 modulate foamy biogenesis in granulomas: a case of a heterologous and noncanonical ligand-receptor pair // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 193. – P. 295-305.
23. Dutta R. K., Kathania M., Rale M., Matumdar S. IL-6 inhibits IFN- γ induced autophagy in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infected macrophages // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 44. – P. 942-954.
24. Emanuel R., Sergin I., Bhattacharya S. et al. Induction of lysosomal biogenesis in atherosclerotic macrophages can rescue lipid-induced lysosomal dysfunction and downstream sequelae // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 1942-1952.
25. Fabri M., Stenger S., Shin D. M. et al. Vitamin D is required for IFN- γ -mediated antimicrobial activity of human macrophages // *Sci. Transl. Med.* – 2011. – Vol. 3. – ID 104ra102, 10.1126/scitranslmed.3003045.
26. Feeney E. J., Spanpanato C., Puertollano R. et al. What else is in store for autophagy? Exocytosis of autolysosomes as a mechanism of TFEB-mediated cellular clearance in Pompe disease // *Autophagy.* – 2013. – Vol. 9. – P. 1117-1118.
27. Fialkowska-Morawska J. B., Jagodzinska M., Nowicki M. Pulmonary embolism and reactivation of tuberculosis during everolimus therapy in a kidney transplant recipient // *Ann. Transplant.* – 2011. – Vol. 16. – P. 107-110.
28. Filimonenko M., Isakson P., Finley K. D. et al. The selective macroautophagic degradation of aggregated proteins requires the PI3P-binding protein Atg // *Mol. Cell.* – 2010. – Vol. 38. – P. 265-279.
29. Gao W. W., Wang Y., Zhang X. R. et al. Levels of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ for patients with pulmonary tuberculosis and correlations of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ with the clinical features of TB // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6. – P. 760-764.
30. Gengenbacher M., Kaufmann S. H. *Mycobacterium tuberculosis*: success through dormancy // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 36. – P. 514-532.
31. Goldberg E. L., Smyth M. J., Lutes L. K. et al. Immune memory-boosting dose of rapamycin impairs macrophage vesicle acidification and curtails glycolysis in effector CD8 cells, impairing defense against acute infections // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 193. – P. 757-763.
32. Greenstein R. I., Su L., Shahidi A. et al. Unanticipated *Mycobacterium tuberculosis* complex culture inhibition by immune modulators, immune suppressants, a growth enhancer, and vitamins A and D: clinical implications // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 26. – P. 37-43.
33. Gregoire I. P., Richetta C., Meyniel-Schicklin L. et al. IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7. – ID e1002422, doi 10.1371/journal.ppat.1002422.
34. Guo X. G., Ji T. X., Xia Y., Ma Y. Y. Autophagy protects type II alveolar epithelial cells from *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – Vol. 432. – P. 308-313.
35. Gutierrez M. G., Master S. S., Singh S. B. et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages // *Cell.* – 2004. – Vol. 119. – P. 753-766.
36. Harries A. D., Zachariah R., Corbett E. L. et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic – when will we act? // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 1906-1919.
37. Harris J., de Haro S. A., Master S. S. et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular *Mycobacterium tuberculosis* // *Immunity.* – 2007. – Vol. 27. – P. 505-517.
38. Harris J., Master S. S., De Haro S. A. et al. Th1-Th2 polarisation and autophagy in the control of intracellular mycobacteria by macrophages // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2009. – Vol. 128. – P. 37-43.
39. Harris S. S. Vitamin D and African Americans // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P. 1126-1129.
40. Houben D., Demangel C., van Ingen J. et al. ESX-1-mediated translocation to the cytosol controls virulence of mycobacteria // *Cell. Microbiol.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1287-1298.
41. Jagannath C., Bakhru P. Rapamycin-induced enhancement of vaccine efficacy in mice // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 821. – P. 295-303.
42. Jagannath C., Lindsey D. R., Dhandayathapani S. et al. Autophagy enhances the efficacy of BCG vaccine by increasing peptide presentation in mouse dendritic cells // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 267-276.
43. Johansen T., Lamark T. Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins // *Autophagy.* – 2011. – Vol. 7. – P. 279-296.
44. Jostins L., Ripke S., Weersma R. K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature.* – 2012. – Vol. 491. – P. 119-124.
45. Juarez E., Carranza C., Hernandez-Sanchez E. et al. NOD2 enhances the innate response of alveolar macrophages to *Mycobacterium tuberculosis* in humans // *Eur. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 42. – P. 880-889.
46. Juarez E., Carranza C., Hernandez-Sanchez E. et al. Nucleotide-oligomerizing domain-1 (NOD1) receptor activation induces pro-inflammatory responses and autophagy in human alveolar macrophages // *BMC Pulm. Med.* – 2014. – Vol. 14. – ID 152, doi 10.1186/1471-2466-14-152.
47. Junkins R. D., McCormick C., Liu T. I. The emerging potential of autophagy-based therapies in the treatment of cystic fibrosis lung infections // *Autophagy.* – 2014. – Vol. 10. – P. 538-547.
48. Kang Y. A., Choi N. K., Seong J. M. et al. The effects of statin use on the development of tuberculosis among patients with diabetes mellitus // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18. – P. 717-724.
49. Khader S. A., Gopal R. IL-17 in protective immunity to intracellular pathogens // *Virulence.* – 2010. – Vol. 1. – P. 423-427.
50. Kimura T., Watanabe E., Sakamoto T. et al. Autophagy-related IRGM polymorphism is associated with mortality of patients with severe sepsis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – ID e91522, doi 10.1371/journal.pone.0091522.
51. Lam K. K., Zheng X., Forestieri R. et al. Nitazoxanide stimulates autophagy and inhibits mTORC1 signaling and intracellular proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8. – ID e1002691, doi 10.1371/journal.ppat.1002691.
52. Levine B., Packer M., Codogno P. Development of autophagy inducers in clinical medicine // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125. – P. 14-24.
53. Lin C. C., Wang J. Y., Pu Y. S. Active tuberculosis during temsirolimus and bevacizumab treatment // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. e18-e20.
54. Liu P. T., Schenk M., Walker V. P. et al. Convergence of IL-1 β and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – ID e5810, doi 10.1371/journal.pone.0005810.
55. Liu P. T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // *Science.* – 2006. – Vol. 311. – P. 1770-1773.
56. Mahajan S., Dkhar H. K., Chandra V. et al. *Mycobacterium tuberculosis* modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptors PPAR γ and TR4 for survival // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188. – P. 5593-5603.
57. Manzanillo P. S., Shiloah M. U., Portnoy D. A., Cox J. S. *Mycobacterium tuberculosis* activates the DNA-dependent cytosolic surveillance pathway within macrophages // *Cell. Host. Microbe.* – 2012. – Vol. 11. – P. 469-480.
58. Martinet W., de Loof H., de Meyer G. R. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 233. – P. 601-607.
59. McNab E. W., Ewbank J., Howes A. et al. Type I IFN induces IL-10 production in an IL-27-independent manner and blocks responsiveness to IFN- γ for production of IL-12 and bacterial killing in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 193. – P. 3600-3612.
60. Meijer A. H., van der Vaart M. DRAM1 promotes the targeting of mycobacteria to selective autophagy // *Autophagy.* – 2014. – Vol. 10. – P. 2389-2391.
61. Mi S., Li Z., Yang H. Z. et al. Blocking IL-17A promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis via TGF- β 1-dependent and -independent mechanisms // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 187. – P. 3003-3014.

62. Mintern J. D., Macri C., Villadagos J. A. Modulation of antigen presentation by intracellular trafficking // *Curr. Opin. Immunol.* – 2015. – Vol. 34C. – P. 16-21.
63. Mishra R., Shukla P., Huang W., Hu N. Gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis*: Multi-drug-resistant TB as an emerging global public health crisis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2015. – Vol. 95. – P. 1-5.
64. Moraco A. H., Kornfeld H. Cell death and autophagy in tuberculosis // *Semin. Immunol.* – 2014. – Vol. 26. – P. 497-511.
65. Mostowy S., Sancho-Shimizu V., Hamon M. A. et al. p62 and NDP52 proteins target intracytosolic *Shigella* and *Listeria* to different autophagy pathways // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 26987-26995.
66. Muralte E., Leo O., Moser M. Th1/Th2 paradigm extended: macrophage polarization as an unappreciated pathogen-driven escape mechanism? // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – ID 603, doi 10.3389/fimmu.2014.00603.
67. Nakahira K., Haspel J. A., Rathinam V. A. et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome // *Nat. Immunol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 222-230.
68. Nandi B., Behar S. M. Regulation of neutrophils by interferon- γ limits lung inflammation during tuberculosis infection // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208. – P. 2251-2262.
69. Netea M. G., Quintin J., van der Meer J. W. Trained immunity: a memory for innate host defense // *Cell Host Microbe*. – 2011. – Vol. 9. – P. 355-361.
70. Ohoi Y. M., Goetz D. H., Chan K. et al. *Mycobacterium tuberculosis* MycP1 protease plays a dual role in regulation of ESX-1 secretion and virulence // *Cell Host Microbe*. – 2010. – Vol. 7. – P. 210-220.
71. Parihar S. P., Guler R., Khutlang R. et al. Statin therapy reduces the *Mycobacterium tuberculosis* burden in human macrophages and in mice by enhancing autophagy and phagosome maturation // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 209. – P. 754-763.
72. Ponpuak M., Davis A. S., Roberts E. A. et al. Delivery of cytosolic components by autophagic adaptor protein p62 endows autophagosomes with unique antimicrobial properties // *Immunity*. – 2010. – Vol. 32. – P. 329-341.
73. Reggiori F., Komatsu M., Finley K., Simonsen A. Autophagy: more than a nonselective pathway // *Int. J. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 2012. – ID 219625, doi 10.1155/2012/219625.
74. Rodriguez J. G., Hernandez A. C., Helguera-Repetto C. et al. Global adaptation to a lipid environment triggers the dormancy-related phenotype of *Mycobacterium tuberculosis* // *MBio*. – 2014. – Vol. 5. – P. e01125-e01114.
75. Romagnoli A., Eina M. P., Giacomini E. et al. ESX-1 dependent impairment of autophagic flux by *Mycobacterium tuberculosis* in human dendritic cells // *Autophagy*. – 2012. – Vol. 8. – P. 1357-1370.
76. Rovetta A. I., Pena D., Hernandez Del Pino R. E. et al. IFN γ -mediated immune responses enhance autophagy against *Mycobacterium tuberculosis* antigens in patients with active tuberculosis // *Autophagy*. – 2014. – Vol. 10. – P. 2109-2121.
77. Russell D. G., Cardona P. J., Kim M. J. et al. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma // *Nat. Immunol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 943-948.
78. Saitoh T., Fujita N., Hayashi T. et al. Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2009. – Vol. 106. – P. 20842-20846.
79. Sanchez-Wandelmer J., Kustakis N. T., Reggiori F. ERES sites for autophagosome biogenesis and maturation? // *J. Cell Sci.* – 2015. – Vol. 128. – P. 185-192.
80. Schiebler M., Brown K., Hegyi K. et al. Functional drug screening reveals anticonvulsants as enhancers of mTOR-independent autophagic killing of *Mycobacterium tuberculosis* through inositol depletion // *EMBO Mol. Med.* – 2014. – Vol. 7. – P. 127-139.
81. Seto S., Tsujimura K., Hecchi T., Koide Y. Autophagy adaptor protein p62/SQSTM1 and autophagy-related gene Atg5 mediate autophagosome formation in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in dendritic cells // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – ID e86017, doi 10.1371/journal.pone.0086017.
82. Shaid S., Brandts C. H., Serve H., Dikic I. Ubiquitination and selective autophagy // *Cell Death Differ.* – 2013. – Vol. 20. – P. 21-30.
83. Sharma G., Duris R. K., Khan M. A. et al. IL-27 inhibits IFN- γ induced autophagy by concomitant induction of I κ B/NF- κ B/Akt/mTOR cascade and up-regulation of Mcl-1 in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infected macrophages // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2014. – Vol. 55. – P. 335-347.
84. Shin D. M., Yuk J. M., Lee H. M. et al. Mycobacterial lipoprotein activates autophagy via TLR2/1/CD14 and a functional vitamin D receptor signalling // *Cell. Microbiol.* – 2010. – Vol. 12. – P. 1648-1665.
85. Shui W., Petzold C. J., Redding A. et al. Organelle membrane proteomics reveals differential influence of mycobacterial lipoglycans on macrophage phagosome maturation and autophagosome accumulation // *J. Proteome Res.* – 2011. – Vol. 10. – P. 339-348.
86. Singh R., Kaushik S., Wang Y. et al. Autophagy regulates lipid metabolism // *Nature*. – 2009. – Vol. 458. – P. 1131-1135.
87. Singh S. B., Davis A. S., Taylor G. A., Deretic V. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria // *Science*. – 2006. – Vol. 313. – P. 1438-1441.
88. Singh V., Janwa S., Jain R. et al. *Mycobacterium tuberculosis*-driven targeted recalibration of macrophage lipid homeostasis promotes the foamy phenotype // *Cell Host Microbe*. – 2012. – Vol. 12. – P. 669-681.
89. Singhal A., Jle L., Kumar P. et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6. – ID 263ra159, doi 10.1126/scitranslmed.3009885.
90. Skerry C., Pinn M. L., Brulners N. et al. Sinvastatin increases the *in vivo* activity of the first-line tuberculosis regimen // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol. 69. – P. 2453-2457.
91. Songane M., Kleinhenhuis I., Alisathbana B. et al. Polymorphisms in autophagy genes and susceptibility to tuberculosis // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – ID e41618, doi 10.1371/journal.pone.0041618.
92. Starokadonsky P., Dmytruk K. V. A birds-eye view of autophagy // *Autophagy*. – 2013. – Vol. 9. – P. 1121-1126.
93. Stoycheva D., Deiser K., Starck L. et al. IFN- γ regulates CD8⁺ memory T cell differentiation and survival in response to weak, but not strong, TCR signals // *J. Immunol.* – 2015. – Vol. 194. – P. 553-559.
94. Sulkowska K., Palczewski P., Miszevska-Szyszkowska D. et al. Early everolimus-induced pneumonitis in a renal transplant recipient: A case report // *Ann. Transplant.* – 2012. – Vol. 17. – P. 144-148.
95. Teles R. M., Graeber T. G., Krutzik S. R. et al. Type I interferon suppresses type II interferon-triggered human anti-mycobacterial responses // *Science*. – 2013. – Vol. 339. – P. 1448-1453.
96. Velikkakath A. K., Nishimura T., Ohta E. et al. Mammalian Atg2 proteins are essential for autophagosome formation and important for regulation of size and distribution of lipid droplets // *Mol. Biol. Cell*. – 2012. – Vol. 23. – P. 896-909.
97. Vergne L., Chua J., Singh S. B., Deretic V. Cell biology of *Mycobacterium tuberculosis* phagosome // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2004. – Vol. 20. – P. 367-394.
98. Wang X., Li L., Niu X. et al. mTOR enhances foam cell formation by suppressing the autophagy pathway // *DNA Cell Biol.* – 2014. – Vol. 33. – P. 198-204.
99. Xu G., Wang J., Gao G. F., Liu C. H. Insights into battles between *Mycobacterium tuberculosis* and macrophages // *Protein Cell*. – 2014. – Vol. 5. – P. 728-736.
100. Yang C. S., Kim J. J., Lee H. M. et al. The AMPK-PPARGC1A pathway is required for antimicrobial host defense through activation of autophagy // *Autophagy*. – 2014. – Vol. 10. – P. 785-802.
101. Yuk J. M., Jo E. K. Host immune responses to mycobacterial antigens and their implications for the development of a vaccine to control tuberculosis // *Clin. Exp. Vaccine Res.* – 2014. – Vol. 3. – P. 155-167.
102. Yuk J. M., Shin D. M., Lee H. M. et al. Vitamin D₃ induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin // *Cell Host Microbe*. – 2009. – Vol. 6. – P. 231-243.
103. Zhang L., Zhang H., Zhao Y. et al. Effects of *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6/CFP-10 fusion protein on the autophagy function of mouse macrophages // *DNA Cell Biol.* – 2012. – Vol. 31. – P. 171-179.
104. Zullo A. J., Juric Smith K. L., Lee S. Mammalian target of Rapamycin inhibition and mycobacterial survival are uncoupled in murine macrophages // *BMC Biochem.* – 2014. – Vol. 15. – ID 4, doi 10.1186/1471-2091-15-4.

REFERENCES

1. Vasiljeva I. A., Samoylova G. A., Zimina V. N. et al. Treatment of tuberculosis: past experience, current state and perspectives. *Tub.*, 2013, no. 5, pp. 31-38. (In Russ.)
2. Pectapnev M. P. Autophagy, apoptosis, necrosis of cells and immune recognition of the self and non self. *Immunologiya*, 2014, no. 2, pp. 95-102. (In Russ.)

3. Pupyshv A.B. Reparative autophagy and autophagic cell death. Functional and regulatory aspects. *Tsitologiya*, 2014, no. 3, pp. 179-196. (In Russ.)
4. American Lung Association. State of Lung Disease in Diverse Communities, 2010.– Tuberculosis. pp. 101-104. (Available at: <http://www.lung.org/assets/documents/publications/solddc-chapters/th.pdf>)
5. Banerjee D., Bhattacharyya R. Statin therapy may prevent development of tuberculosis in diabetic state. *Med. Hypotheses*, 2014, vol. 83, pp. 88-91.
6. Brozzi A., Urbanielli L., Germain PL. et al. hLGDB: a database of human lysosomal genes and their regulation. Database (Oxford). 2013, vol. 2013, bat024, PMC3625959.
7. Buffen K., Oosting M., Quintin J. et al. Autophagy controls BCG-induced trained immunity and the response to intravesical BCG therapy for bladder cancer. *PLoS Pathog.*, 2014, vol. 10, ID e1004485, doi 10.1371/journal.ppat.1004485.
8. Burman C., Kistakis N.T. Regulation of autophagy by phosphatidylinositol 3-phosphate. *FEBS Lett.*, 2010, vol. 584, pp. 1302-1312.
9. Byles V., Covarrubias A.I., Ben-Sahra I. et al. The TSC-mTOR pathway regulates macrophage polarization. *Nat Commun.*, 2013, vol. 4, ID 2834, doi 10.1038/ncomms3834.
10. Caire-Brandil I., Papadopoulos A., Malaga W. et al. Reversible lipid accumulation and associated division arrest of *Mycobacterium avium* in lipoprotein-induced foamy macrophages may resemble key events during latency and reactivation of tuberculosis. *Infect. Immun.*, 2014, vol. 82, pp. 476-490.
11. Campbell G.R., Spector S.A. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 through autophagy. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2013, vol. 16, pp. 349-354.
12. Campbell G.R., Spector S.A. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and *Mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages through the induction of autophagy. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, ID e1002689, doi 10.1371/journal.ppat.1002689.
13. Carchman E.H., Rao J., Loughran P.A. et al. Heme oxygenase-1-mediated autophagy protects against hepatocyte cell death and hepatic injury from infection/sepsis in mice. *Hepatology*, 2011, vol. 53, pp. 2053-2062.
14. Carlsson E., Kim J., Dumitru C. et al. Host-detrimental role of ESX-1-mediated inflammasome activation in mycobacterial infection. *PLoS Pathog.*, 2010, vol. 6, ID e1000895, doi 10.1371/journal.ppat.1000895.
15. Carlsson S.R., Simonsen A. Membrane dynamics in autophagosome biogenesis. *J. Cell Sci.*, 2015, vol. 128, pp. 193-205.
16. Castillo E.F., Dekonenko A., Arko-Mensah J. et al. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2012, vol. 109, pp. E3168-E3176.
17. Chang C.P., Su Y.C., Hu C.W., Lei H.Y. TLR2-dependent selective autophagy regulates NF- κ B lysosomal degradation in hepatoma-derived M2 macrophage differentiation. *Cell Death Differ.*, 2013, vol. 20, pp. 515-523.
18. Daniel J., Strakova T., Kolattukudy P. An Acyl-CoA synthetase in *Mycobacterium tuberculosis* involved in triacylglycerol accumulation during dormancy. *PLoS One*, 2014, vol. 9, ID e14877, doi 10.1371/journal.pone.014877.
19. de Jonge M.L., Pehau-Arnaudet G., Fretz M.M. et al. ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis* dissociates from its putative chaperone CFP-10 under acidic conditions and exhibits membrane-lysing activity. *J. Bacteriol.*, 2007, vol. 189, pp. 6028-6034.
20. Deretic V. Autophagy in tuberculosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2014, vol. 4, ID a018481, doi 10.1101/cshperspect.a018481.
21. Deretic V., Saitoh T., Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, pp. 722-737.
22. Dkhar H.K., Nanduri R., Mahalan S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* keto-mycolic acid and macrophage nuclear receptor TR4 modulate foamy biogenesis in granulomas: a case of a heterologous and noncanonical ligand-receptor pair. *J. Immunol.*, 2014, vol. 193, pp. 295-305.
23. Dutta R.K., Kathania M., Raje M., Majumdar S. IL-6 inhibits IFN- γ induced autophagy in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infected macrophages. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2012, vol. 44, pp. 942-954.
24. Emanuel R., Sergin I., Bhattacharya S. et al. Induction of lysosomal biogenesis in atherosclerotic macrophages can rescue lipid-induced lysosomal dysfunction and downstream sequelae. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, vol. 34, pp. 1942-1952.
25. Fabri M., Stenger S., Shin D.M. et al. Vitamin D is required for IFN- γ -mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci. Transl. Med.* 2011, vol. 3, ID 104ra102, 10.1126/scitranslmed.3003045.
26. Feeney E.J., Spanpanato C., Puertollano R. et al. What else is in store for autophagy? Exocytosis of autolysosomes as a mechanism of TFEB-mediated cellular clearance in Pompe disease. *Autophagy*, 2013, vol. 9, pp. 1117-1118.
27. Fijałkowska-Morawska J.B., Jagodzinska M., Nowicki M. Pulmonary embolism and reactivation of tuberculosis during everolimus therapy in a kidney transplant recipient. *Ann. Transplant.*, 2011, vol. 16, pp. 107-110.
28. Filimonenko M., Isakson P., Finley K.D. et al. The selective macroautophagic degradation of aggregated proteins requires the PI3P-binding protein Atg. *Mol. Cell*, 2010, vol. 38, pp. 265-279.
29. Gao W.W., Wang Y., Zhang X.R. et al. Levels of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ for patients with pulmonary tuberculosis and correlations of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ with the clinical features of TB. *J. Thorac. Dis.*, 2014, vol. 6, pp. 760-764.
30. Gengenbacher M., Kautmann S.H. *Mycobacterium tuberculosis* success through dormancy. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2012, vol. 36, pp. 514-532.
31. Goldberg E.L., Smithey M.J., Lutes L.K. et al. Immune memory-boosting dose of rapamycin impairs macrophage vesicle acidification and curtails glycolysis in effector CD8 cells, impairing defense against acute infections. *J. Immunol.*, 2014, vol. 193, pp. 757-763.
32. Greenstein R.J., Su L., Shahidi A. et al. Unanticipated *Mycobacterium tuberculosis* complex culture inhibition by immune modulators, immune suppressants, a growth enhancer, and vitamins A and D: clinical implications. *Int. J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 26, pp. 37-43.
33. Gregoire J.P., Richetta C., Meyniel-Schicklin L. et al. IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7, ID e1002422, doi 10.1371/journal.ppat.1002422.
34. Guo X.G., Ji T.X., Xia Y., Ma Y.Y. Autophagy protects type II alveolar epithelial cells from *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2013, vol. 432, pp. 308-313.
35. Gutierrez M.G., Master S.S., Singh S.B. et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages. *Cell*, 2004, vol. 119, pp. 753-766.
36. Harries A.D., Zachariah R., Corbett E.L. et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic – when will we act? *Lancet*, 2010, vol. 375, pp. 1906-1919.
37. Harris J., de Haro S.A., Master S.S. et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunity*, 2007, vol. 27, pp. 505-517.
38. Harris J., Master S.S., De Haro S.A. et al. Th1-Th2 polarization and autophagy in the control of intracellular mycobacteria by macrophages. *Vel. Immunol. Immunopathol.*, 2009, vol. 128, pp. 37-43.
39. Harris S.S. Vitamin D and African Americans. *J. Nutr.*, 2006, vol. 136, pp. 1126-1129.
40. Houben D., Demangel C., van Ingen J. et al. ESX-1-mediated translocation to the cytosol controls virulence of mycobacteria. *Cell Microbiol.*, 2012, vol. 14, pp. 1287-1298.
41. Jagannath C., Bakhru P. Rapamycin-induced enhancement of vaccine efficacy in mice. *Methods Mol. Biol.*, 2012, vol. 821, pp. 295-303.
42. Jagannath C., Lindsey D.R., Dhandayuthapani S. et al. Autophagy enhances the efficacy of BCG vaccine by increasing peptide presentation in mouse dendritic cells. *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, pp. 267-276.
43. Johansen T., Lamark T. Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins. *Autophagy*, 2011, vol. 7, pp. 279-296.
44. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012, vol. 491, pp. 119-124.
45. Juarez E., Carranza C., Hernandez-Sanchez F. et al. NOD2 enhances the innate response of alveolar macrophages to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Eur. J. Immunol.*, 2012, vol. 42, pp. 880-889.
46. Juarez E., Carranza C., Hernandez-Sanchez F. et al. Nucleotide-oligomerizing domain-1 (NOD1) receptor activation induces pro-inflammatory responses and autophagy in human alveolar macrophages. *BMC Pulm. Med.*, 2014, vol. 14, ID 152, doi 10.1186/1471-2466-14-152.
47. Junkins R.D., McCormick C., Lin T.J. The emerging potential of autophagy-based therapies in the treatment of cystic fibrosis lung infections. *Autophagy*, 2014, vol. 10, pp. 538-547.
48. Kang Y.A., Choi N.K., Seong J.M. et al. The effects of statin use on the development of tuberculosis among patients with diabetes mellitus. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, pp. 717-724.

49. Khader S.A., Gopal R. IL-17 in protective immunity to intracellular pathogens. *Virulence*, 2010, vol. 1, pp. 423-427.
50. Kimura T., Watanabe E., Sakamoto T. et al. Autophagy-related IRGM polymorphism is associated with mortality of patients with severe sepsis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, ID e91522, doi 10.1371/journal.pone.0091522.
51. Lam K.K., Zheng X., Forestieri R. et al. Nitazoxanide stimulates autophagy and inhibits mTORC1 signaling and intracellular proliferation of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, ID e1002691, doi 10.1371/journal.ppat.1002691.
52. Levine B., Packer M., Codogno P. Development of autophagy inducers in clinical medicine. *J. Clin. Invest.*, 2015, vol. 125, pp. 14-24.
53. Lin C.C., Wang J.Y., Pu Y.S. Active tuberculosis during temsirolimus and bevacizumab treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2013, vol. 31, pp. e18-e20.
54. Liu P.T., Schenk M., Walker V.P. et al. Convergence of IL-1 β and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One*, 2009, vol. 4, ID e5810, doi 10.1371/journal.pone.0005810.
55. Liu P.T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, vol. 311, pp. 1770-1773.
56. Mahajan S., Dkhar H.K., Chandra V. et al. *Mycobacterium tuberculosis* modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptors PPAR γ and TR4 for survival. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, pp. 5593-5603.
57. Manzanillo P.S., Shiloh M.U., Portnoy D.A., Cox J.S. *Mycobacterium tuberculosis* activates the DNA-dependent cytosolic surveillance pathway within macrophages. *Cell. Host. Microbe*, 2012, vol. 11, pp. 469-480.
58. Martinet W., de Loof H., de Meyer G.R. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 2014, vol. 233, pp. 601-607.
59. McNab F.W., Ewbank J., Howes A. et al. Type I IFN induces IL-10 production in an IL-27-independent manner and blocks responsiveness to IFN- γ for production of IL-12 and bacterial killing in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages. *J. Immunol.*, 2014, vol. 193, pp. 3600-3612.
60. Meijer A.H., van der Vaart M. DRAM1 promotes the targeting of mycobacteria to selective autophagy. *Autophagy*, 2014, vol. 10, pp. 2389-2391.
61. Mi S., Li Z., Yang H.Z. et al. Blocking IL-17A promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis via TGF- β 1-dependent and -independent mechanisms. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, pp. 3003-3014.
62. Mintern J.D., Macri C., Villadangos J.A. Modulation of antigen presentation by intracellular trafficking. *Curr. Opin. Immunol.*, 2015, vol. 34C, pp. 16-21.
63. Mishra R., Shukla P., Huang W., Hu N. Gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis*: Multidrug-resistant TB as an emerging global public health crisis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, pp. 1-5.
64. Moraco A.H., Kornfeld H. Cell death and autophagy in tuberculosis. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, pp. 497-511.
65. Mostowy S., Sancho-Shimizu V., Hamon M.A. et al. p62 and NDP52 proteins target intracytosolic *Shigella* and *Listeria* to different autophagy pathways. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, pp. 26987-26995.
66. Muralte E., Leo O., Moser M. Th1/Th2 paradigm extended: macrophage polarization as an unappreciated pathogen-driven escape mechanism? *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5, ID 603, doi 10.3389/fimmu.2014.00603.
67. Nakahira K., Haspel J.A., Rathinam V.A. et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, pp. 222-230.
68. Nandi B., Behar S.M. Regulation of neutrophils by interferon- γ limits lung inflammation during tuberculosis infection. *J. Exp. Med.*, 2011, vol. 208, pp. 2251-2262.
69. Netea M.G., Quintin L., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*, 2011, vol. 9, pp. 355-361.
70. Ohoi Y.M., Goetz D.H., Chan K. et al. *Mycobacterium tuberculosis* MycP1 protease plays a dual role in regulation of ESX-1 secretion and virulence. *Cell Host Microbe*, 2010, vol. 7, pp. 210-220.
71. Parihar S.P., Guler R., Khutlang R. et al. Statin therapy reduces the *Mycobacterium tuberculosis* burden in human macrophages and in mice by enhancing autophagy and phagosome maturation. *J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 209, pp. 754-763.
72. Penczak M., Davis A.S., Roberts E.A. et al. Delivery of cytosolic components by autophagic adaptor protein p62 endows autophagosomes with unique antimicrobial properties. *Immunity*, 2010, vol. 32, pp. 329-341.
73. Reggiori F., Komatsu M., Finley K., Simonsen A. Autophagy: more than a nonselective pathway. *Int. J. Cell Biol.*, 2012, vol. 2012, ID 219625, doi 10.1155/2012/219625.
74. Rodriguez J.G., Hernandez A.C., Helguera-Repetto C. et al. Global adaptation to a lipid environment triggers the dormancy-related phenotype of *Mycobacterium tuberculosis*. *MBio*, 2014, vol. 5, pp. e01125-e01114.
75. Romagnoli A., Etna M.P., Giaccomini E. et al. ESX-1 dependent impairment of autophagic flux by *Mycobacterium tuberculosis* in human dendritic cells. *Autophagy*, 2012, vol. 8, pp. 1357-1370.
76. Rovetta A.I., Pena D., Hernandez Del Pino R.E. et al. IFN γ -mediated immune responses enhance autophagy against *Mycobacterium tuberculosis* antigens in patients with active tuberculosis. *Autophagy*, 2014, vol. 10, pp. 2109-2121.
77. Russell D.G., Cardona P.J., Kim M.J. et al. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. *Nat. Immunol.*, 2009, vol. 10, pp. 943-948.
78. Saitoh T., Fujita N., Hayashi T. et al. Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2009, vol. 106, pp. 20842-20846.
79. Sanchez-Wandelmer J., Kitstakis N.T., Reggiori F. ERES: sites for autophagosome biogenesis and maturation? *J. Cell Sci.*, 2015, vol. 128, pp. 185-192.
80. Schiebler M., Brown K., Hegyi K. et al. Functional drug screening reveals anticonvulsants as enhancers of mTOR-independent autophagic killing of *Mycobacterium tuberculosis* through inositol depletion. *EMBO Mol. Med.*, 2014, vol. 7, pp. 127-139.
81. Seto S., Tsulimura K., Horii T., Koide Y. Autophagy adaptor protein p62/SQSTM1 and autophagy-related gene Atg5 mediate autophagosome formation in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in dendritic cells. *PLoS One*, 2013, vol. 8, ID e86017, doi 10.1371/journal.pone.0086017.
82. Shaid S., Branches C.H., Serve H., Dikic I. Ubiquitination and selective autophagy. *Cell Death Differ.*, 2013, vol. 20, pp. 21-30.
83. Sharma G., Dutta R.K., Khan M.A. et al. IL-27 inhibits IFN- γ induced autophagy by concomitant induction of IAK/PI3 K/Akt/mTOR cascade and up-regulation of Mcl-1 in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infected macrophages. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2014, vol. 55, pp. 335-347.
84. Shin D.M., Yuk J.M., Lee H.M. et al. Mycobacterial lipoprotein activates autophagy via TLR2/1/CD14 and a functional vitamin D receptor signalling. *Cell. Microbiol.*, 2010, vol. 12, pp. 1648-1665.
85. Shui W., Petzold C.J., Redding A. et al. Organelle membrane proteomics reveals differential influence of mycobacterial lipoglycans on macrophage phagosome maturation and autophagosome accumulation. *J. Proteome Res.*, 2011, vol. 10, pp. 339-348.
86. Singh R., Kaushik S., Wang Y. et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*, 2009, vol. 458, pp. 1131-1135.
87. Singh S.B., Davis A.S., Taylor G.A., Deretic V. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science*, 2006, vol. 313, pp. 1438-1441.
88. Singh V., Iannwal S., Jain R. et al. *Mycobacterium tuberculosis*-driven targeted recalibration of macrophage lipid homeostasis promotes the foamy phenotype. *Cell Host Microbe*, 2012, vol. 12, pp. 669-681.
89. Singhal A., Ile L., Kumar P. et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci. Transl. Med.*, 2014, vol. 6, ID 263ra159, doi 10.1126/scitranslmed.3009885.
90. Skerry C., Pinn M.L., Bruiners N. et al. Simvastatin increases the *in vivo* activity of the first-line tuberculosis regimen. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, pp. 2453-2457.
91. Songane M., Kleinjennhuis I., Alisshabana B. et al. Polymorphisms in autophagy genes and susceptibility to tuberculosis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, ID e41618, doi 10.1371/journal.pone.0041618.
92. Starokadomskyy P., Dmytruk K.V. A birds-eye view of autophagy. *Autophagy*, 2013, vol. 9, pp. 1121-1126.
93. Stoycheva D., Detsler K., Starck L. et al. IFN- γ regulates CD8+ memory T cell differentiation and survival in response to weak, but not strong, TCR signals. *J. Immunol.*, 2015, vol. 194, pp. 553-559.
94. Sulowska K., Palczewski P., Miszezewska-Szyszkowska D. et al. Early everolimus-induced pneumonitis in a renal transplant recipient: a case report. *Ann. Transplant.*, 2012, vol. 17, pp. 144-148.
95. Teles R.M., Graeber T.G., Krutzik S.R. et al. Type I interferon suppresses type II interferon-triggered human anti-mycobacterial responses. *Science*, 2013, vol. 339, pp. 1448-1453.

96. Velikkakath A.K., Nishinura T., Oita E. et al. Mammalian Atg2 proteins are essential for autophagosome formation and important for regulation of size and distribution of lipid droplets. *Mol. Biol. Cell.*, 2012, vol. 23, pp. 896-909.
97. Vergne I., Chua I., Singh S.B., Deretic V. Cell biology of *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2004, vol. 20, pp. 367-394.
98. Wang X., Li L., Niu X. et al. mTOR enhances foam cell formation by suppressing the autophagy pathway. *DNA Cell Biol.*, 2014, vol. 33, pp. 198-204.
99. Xu G., Wang J., Gao G.F., Liu C.H. Insights into battles between *Mycobacterium tuberculosis* and macrophages. *Protein Cell.*, 2014, vol. 5, pp. 728-736.
100. Yang C.S., Kim J.J., Lee H.M. et al. The AMPK-PPARGC1A pathway is required for antimicrobial host defense through activation of autophagy. *Autophagy*, 2014, vol. 10, pp. 785-802.
101. Yuk J.M., Jo E.K. Host immune responses to mycobacterial antigens and their implications for the development of a vaccine to control tuberculosis. *Clin. Exp. Vaccine Res.*, 2014, vol. 3, pp. 155-167.
102. Yuk J.M., Shin D.M., Lee H.M. et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*, 2009, vol. 6, pp. 231-243.
103. Zhang L., Zhang H., Zhao Y. et al. Effects of *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6/CFP-10 fusion protein on the autophagy function of mouse macrophages. *DNA Cell Biol.*, 2012, vol. 31, pp. 171-179.
104. Zullo A.I., Juric Smith K.L., Lee S. Mammalian target of Rapamycin inhibition and mycobacterial survival are uncoupled in murine macrophages. *BMC Biochem.*, 2014, vol. 15, ID 4, doi 10.1186/1471-2091-15-4.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Чечушков Антон Владимирович
 ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической
 медицины»,
 научный сотрудник,
 630117 г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
 Факс: +7 (383) 333-64-56.
 E-mail: achechushkov@gmail.com

Поступила 27.02.2015