УДК 616-092.19

Д.Ю. Гребнев[1, 2], А.В. Осипенко[1], Р.В. Рябов[1], М.К. Мануилов[1], И.Ю. Маклакова[1, 2]

МАКРОАУТОФАГИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

[1] Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;
[2] Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Туберкулез является широко распространенным заболеванием по всему миру, которое вызывается различными микобактериями туберкулеза (МТБ). Главной особенностью этого патогена является наличие способности персистировать внутри клеток, осуществляющих фагоцитоз. В патогенезе туберкулеза задействован как врожденный, так и адаптивный иммунитет. Особую роль в развитии данного заболевания играют макрофаги, которые являются не только первой линией защиты макроорганизма, но и средой обитания МТБ. Персистенция внутри альвеолярных макрофагов — абсолютная предпосылка к заболеванию человека легочной формой туберкулеза. В поле зрения ученых попал другой эффекторный механизм, который потенциально может являться своеобразным «ключом» в терапии микобактериальной инфекции. Данный процесс называется макроаутофагия, особенностью которого является регулируемое обособление патогена внутри макрофагов в специальные фагофоры и образование аутофагосомы, а затем слияние аутофагосомы с лизосомой и внутриклеточная деградация патогена. В то же время МТБ выработала стратегии уклонения от макроаутофагии, к которым относятся: повышение экспрессии гена Eis (enhanced intracellular survival); ингибирование Ras-родственного белка — Rab-7a; подавление воздействия ИФН-γ интерликином-6, продуцируемым инфицированными МТБ макрофагами; а также регуляция микроРНК. Все эти механизмы отражают четко скоординированный процесс уклонения от аутофагии и являются потенциальными точками приложения для воздействия на них в ходе борьбы с МТБ. ***Цель исследования***. Обобщение и анализ данных, представленных в базах данных PubMed, eLIBRARY, CyberLeninka о макроаутофагии как процессе, поддерживающем внутриклеточный гомеостаз, и ее потенциальном использовании в борьбе с микобактериальной инфекцией. Также в настоящем обзоре были освещены те факторы, которые микобактерия использует для уклонения от макроаутофагии, что способствует персистенции данного микроорганизма внутри макрофагов и затрудняет процесс реконвалесценции. ***Материалы и методы***. Объектом исследования и поиска в базах данных PubMed, eLIBRARY, CyberLeninka явился процесс макроаутофагии и его особенности в борьбе с МТБ. Нами были проанализированы данные, представленные в открытой печати за последние 27 лет (1994-2020), запрос включал в себя патогенез туберкулеза и стратегии уклонения МТБ от макроаутофагии. ***Результаты***. Было выявлено, что макроаутофагия потенциально может являться одним из компонентов лечения микобактериальной инфекции, однако данный аспект требует более детального изучения. Также нами рассмотрены те стратегии, которые обеспечивают выживаемость МТБ внутри фагоцитирующих клеток. Данные механизмы уклонения от макроаутофагии могут являться точками приложения патогенетической терапии, а также таргетной терапии хозяина.

Ключевые слова: макроаутофагия, туберкулез, иммунитет, уклонение от аутофагии, ген Eis, rab-7a, ИЛ-6, микроРНК

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Гребнев Дмитрий Юрьевич
dr-grebnev77@mail.ru
Дата поступления 20.05.2021 г.
Образец цитирования:
Гребнев Д.Ю., Осипенко А.В., Рябов Р.В., Мануилов М.К., Маклакова И.Ю. Макроаутофагия и ее роль в патогенезе туберкулеза. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-95-109

науки. 2021, Том 18, №2, с. 95–105, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-95-109

Введение

Аутофагия — механизм деградации цитоплазматических молекул и органелл в аутофагосомах, обеспечивающий баланс между уровнем распада и синтеза клеточных компонентов, что необходимо для поддержания клеточного и энергетического гомеостаза [1, 2]. Термин аутофагия (от др.-греч. «αὐτός», ауто — 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 веществ в результате катаболизма внутриклеточных компартментов лизосомами. Выделяют макроаутофагию, микроаутофагию (захват содержимого цитоплазмы путем инвагинации мембраны лизосом) и шаперон-опосредованную аутофагию (поврежденные молекулы доставляются в лизосомы белками-шаперонами). В нашем обзоре мы рассмотрим значимость макроаутофагии (далее аутофагия) в патогенезе туберкулеза [3, 4].

Аутофагический путь

Аутофагия — процесс стадийный, начинающийся с образования уникальной «преаутофагосомной структуры», из которой образуется мембранный «фагофор» (от греческого «phagos» — поедать и «phore» — нести) размером 0,3-1 мкм. Фагофор может образовываться *de novo* из цитозольных липидов в клетках млекопитающих, но это не единственный возможный вариант. Альтернативой образованию фагофора *de novo* является инициация его образования из эндоплазматического ретикулума в динамическом равновесии с другими мембранными цитозольными органеллами, такими как аппарат Гольджи, поздние эндосомы. Кроме этого, в ограниченных условиях фагофор может образовываться из ядерной оболочки. После образования фагофора следует его элонгация, т. е. удлинение до тех пор, пока края фагофора не сольются. Таким образом, рождается двухмембранная везикула — аутофагосома, которая содержит цитоплазматические включения. Следующим шагом является образование аутолизосомы, в ней разрушается захваченный материал вместе с внутренней мембраной [4, 5].

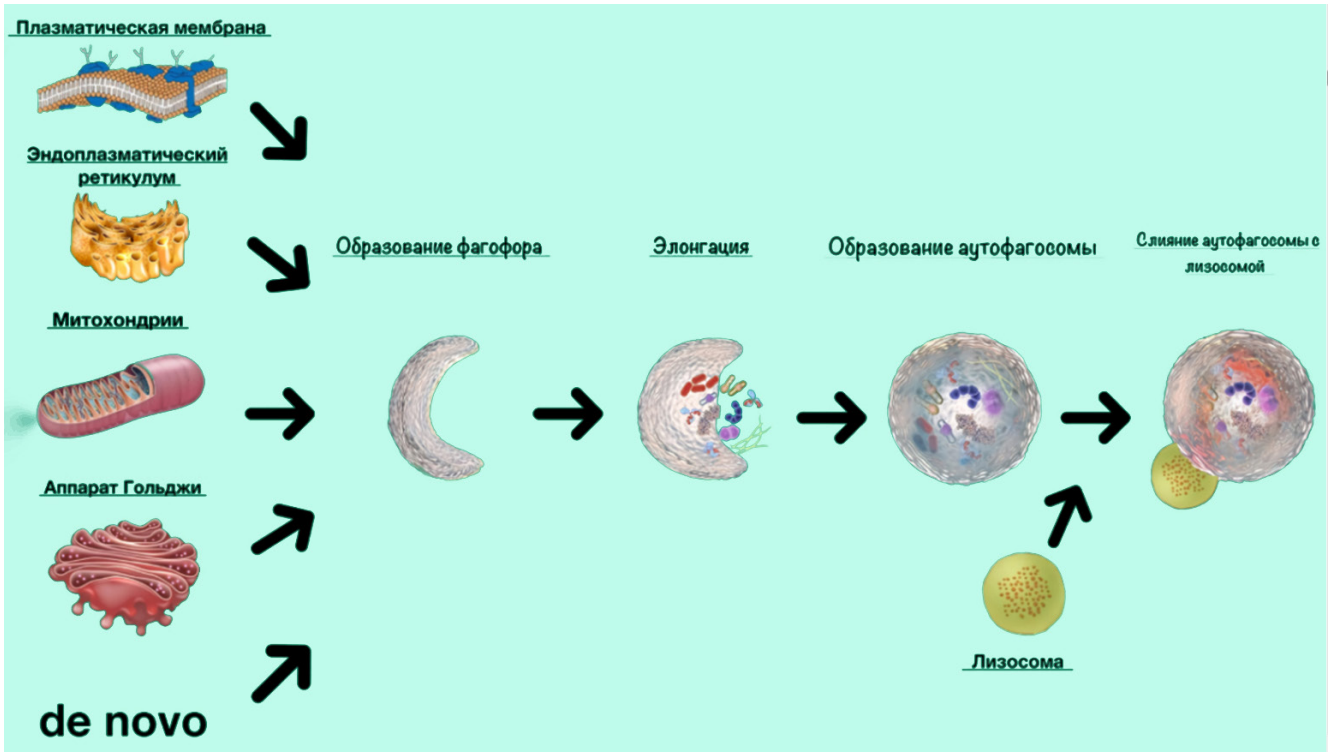


Рис. 1. Стадии образования аутофагосомы. Начинается данный процесс с образования фагофора, далее следует элонгация и образование аутофагосомы. Заключительным этапом является слияние аутофагосомы с лизосомой.

Fig. 1. Stages of autophagosome formation. This process begins with the formation of a phagophore, followed by elongation and the formation of an autophagosome. The final step is the fusion of the autophagosome with the lysosome.

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

Интенсивность аутофагии зависит от наличия или выраженности индукторов, к которым относятся как внутренние, так и внешние факторы. Внутренние факторы: нехватка питательных веществ, наличие поврежденных органелл, денатурированных белков и их агрегатов, окислительный или токсический стресс. К внешним факторам относятся интерферон-γ (ИФН-γ), витамин D3.

Таким образом, аутофагия представляет собой адаптивный катаболический процесс, регулирующий энергетический баланс клетки, а также служащий для устранения дефектных органелл и белков. Кроме того, аутофагия играет значимую роль в элиминации внутриклеточных патогенов [3, 4, 5]. Стимулирование аутофагии приводит к увеличению продолжительности жизни многих организмов [4].

Молекулярные механизмы макроаутофагии

Аутофагия активируется в клетках, в которых отмечается недостаток ростовых факторов и аминокислот, в клетке, испытывающей нехватку АТФ, а также в клетке, пораженной вирусом [6, 7]. Одним из ключевых регуляторов аутофагии является мишень рапамицина, mTOR-киназа (mammalian target of rapamycin), которая является основным ингибирующим сигналом, блокирующим аутофагию в присутствии факторов роста и достаточного количества питательных веществ и АТФ [7].

Yoshinori Osumi, японский учёный, молекулярный биолог, в конце XX века, используя пекарские дрожжи (Saccharomyces cerevisiae) в качестве модели, выделил группу генов, необходимых для аутофагии [8]. Впоследствии названия этих генов объединили в общую группу Atg (AuTophaGyrelated genes) [4, 7, 9]. Они включают белковый серин/треонинкиназный комплекс, который реагирует на сигналы, поступающие от mTOR-киназы (Atg1, Atg13, Atg17); липидкиназный сигнальный комплекс, который опосредует зарождение везикул (Atg6, Atg14, Vps34 и Vps15); два убиквитиноподобных пути конъюгации, которые опосредуют расширение везикул (системы Atg8 и Atg12); путь рециркуляции, который опосредует демонтаж белков генов Atg из зрелых аутофагосом (Atg2, Atg9, Atg18); и вакуолярные пермеазы, которые позволяют осуществлять отток аминокислот из разлагающего компартмента (Atg22) [7].

Сигнальные молекулы PI3K (Phosphoinositide 3-kinases, фосфоинозитид-3-киназа)/Akt класса I (серин/треониновая протеинкиназа продукт гена akt1) связывают рецепторные тирозинкиназы для активации mTOR и тем самым подавляют аутофагию в ответ на инсулиноподобные и другие сигналы факторов роста. Существуют и другие регуляторные молекулы, которые контролируют аутофагию, например, 5’-АМФ-активируемая протеинкиназа (AMPK), которая регулирует энергетический баланс клетки и активируется при значительном потреблении клеткой энергии, в результате чего клетка переходит в энергосберегающее состояние. Белок p53 ингибирует комплекс mTOR, является мультифункциональным, так как он играет ключевую роль в клеточном ответе на повреждение ДНК при действии различных стресс-факторов (гипоксия, ионизирующее излучение, высокая концентрация NO и др.) и, соответственно, участвует в координации множества сигнальных путей для формирования общего ответа клеток на неблагоприятный стимул. Как транскрипционный фактор, p53 активирует и репрессирует многочисленные гены-мишени, что является причиной остановки прогрессии клеток в контрольных точках клеточного цикла (G1/S, S, G2/M) и позволяет устранить генотоксические повреждения с помощью репарации или индуцировать программируемую клеточную гибель при наличии обширных повреждений [7, 10].

MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая киназа)/ERK (extracellular signal-regulated kinase, протеинкиназа, регулируемая внеклеточным сигналом) сигнальный путь — каскадный путь передачи сигнала, отправной точкой которого является связывание лиганда с трансмембранным белком, рецепторной тирозинкиназой. В результате сигнальный каскад завершается транслокацией ERK (MAPK) в ядро, где ERK активирует факторы транскрипции, которые приводят к экспрессии генов, ответственных за рост, пролиферацию и выживание клеток [11, 12].

Две родственные серин/треонинкиназы, UNC-51-подобные киназы-1 и -2 (ULK1, ULK2), которые играют аналогичную роль, как продукт гена Atg1, действуют ниже комплекса mTOR. ULK1 и ULK2 образуют большой комплекс с продуктом гена Atg13 и белком каркаса FIP200 (ортолог дрожжей Atg17), который регулирует различные клеточные функции, такие как размер клетки, пролиферация и миграция [2, 13]. ULK1/2 является важным белком в аутофагии для клеток млекопитающих и гомологичен Atg1 у дрожжей. ULK1 имеет множество нижестоящих мишеней фосфорилирования, чтобы способствовать индукции изоляционной мембраны аутофагосомы. Активный ULK1 непосредственно фос-

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-95-109

форилирует Beclin-1, активирует фосфоинозитид-3-киназу проаутофагии (PI3K) класса III и комплекс Vps34, что способствует индукции аутофагии и созреванию аутофагосомы. ULK1/2 ингибируется активностью mTOR, которая активна во время сигналов окружающей среды анаболического типа. Напротив, ULK1/2 активируется активностью AMPK сигналами голодания [14].

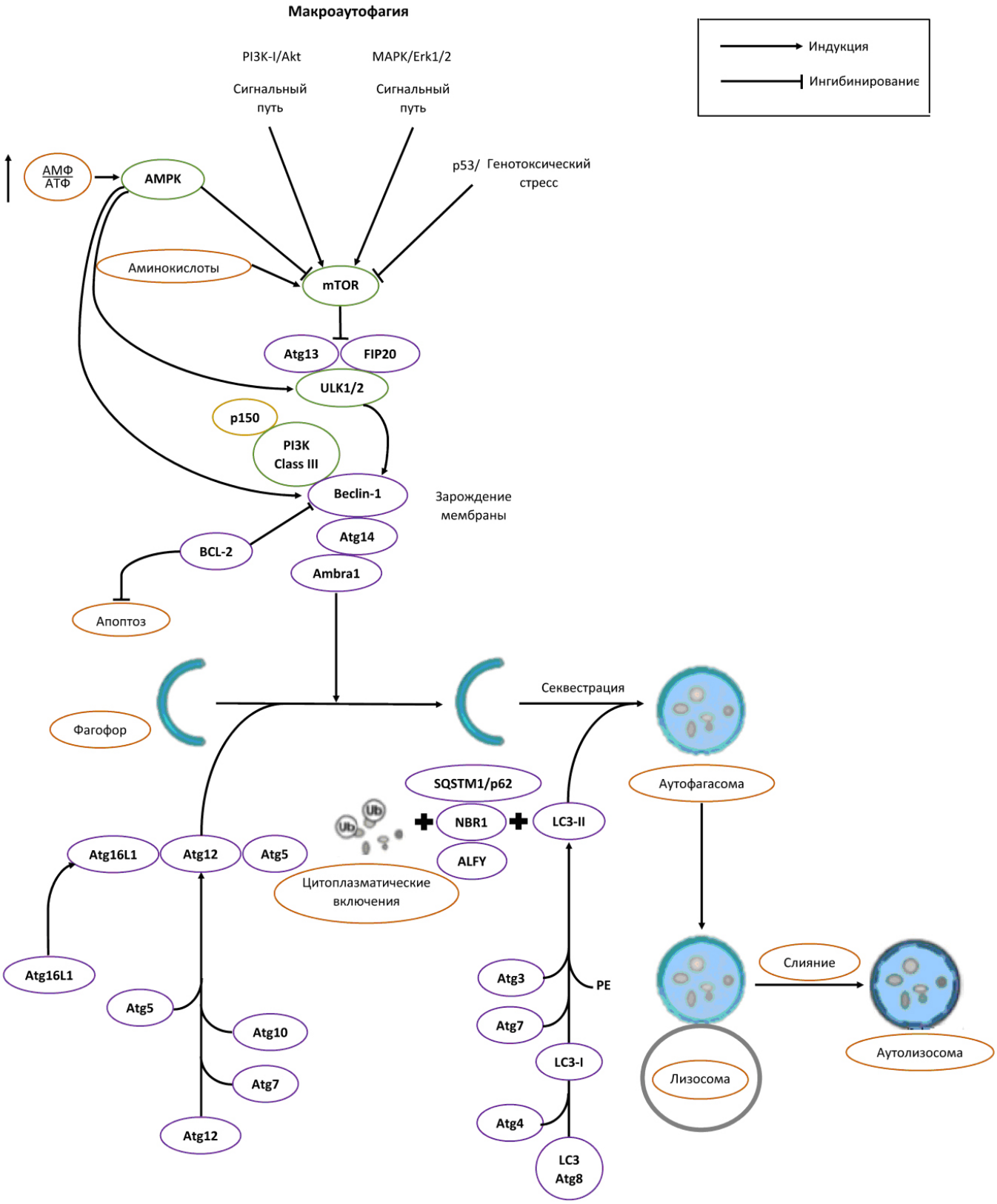


Рис. 2. Факторы, ингибирующие и индуцирующие аутофагию.
Fig. 2. Factors that inhibit and induce autophagy.

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

Комплекс PI3K III класса, который необходим для индукции аутофагии, содержит Vps34, Beclin-1 (гомолог дрожжей Atg6 у млекопитающих), p150 (гомолог дрожжей Vps15 у млекопитающих) и ген Atg14 или ген, ассоциированный с устойчивостью к ультрафиолетовому облучению (UVRAG). Гены Atg контролируют образование аутофагосом через комплексы Atg12-Atg5 и LC3-II. Atg12 конъюгируется с Atg5 в убиквитиноподобной реакции, которая требует Atg7 и Atg10. Затем конъюгат Atg12-Atg5 нековалентно взаимодействует с Atg16, образуя большой комплекс [2]. LC3 — белок, который кодируется гомологом Atg8 у млекопитающих. LC3/Atg8 расщепляется на своем С-конце протеазой Atg4 для получения цитозольного LC3-I. LC3 — ключевой маркер аутофагии, который специфически локализуется в аутофагических структурах на протяжении всего процесса от формирования аутофагосомы до деградации в лизосомах [15]. LC3-I (цитозольная форма) конъюгируется с фосфатидилэтаноламином (PE) также в убиквитиноподобной реакции, которая требует Atg7 и Atg3 (при помощи E2-подобного фермента, т.е. конъюгирующего), для образования LC3-II [5]. Рекрутирование и интеграция LC3-II в растущий фагофор зависит от Atg5-Atg12. LC3-II обнаруживается как на внутренней, так и на внешней поверхности аутофагосомы, где он играет роль как в гемифузии мембран, так и в выборе материала для разложения. Синтез и переработка LC3 увеличивается во время аутофагии, что делает его ключевым показателем уровня аутофагии в клетках [5, 16]. Аутофагию можно обнаружить биохимически (путем оценивания Atg8-PE или LC3-II) или микроскопически (путем наблюдения за картиной локализации флуоресцентно маркированного Atg8 или LC3). Эти подходы должны сочетаться с дополнительными мерами для различения двух физиологически различных сценариев — увеличение аутофагического потока без нарушения аутофагического оборота (т.е. увеличение «скорости включения») и нарушение клиренса аутофагосом (т.е. «снижение скорости выключения»), что приводит к функциональному дефекту аутофагического катаболизма [7].

Аутофагия и апоптоз связаны как положительно, так и отрицательно, и между этими двумя процессами существует обширная перекрестная связь. Во время дефицита питательных веществ аутофагия функционирует как механизм, способствующий выживанию; однако чрезмерная аутофагия может привести к гибели клеток — процессу, морфологически отличному от апоптоза. Некоторые проапоптотические сигналы, такие как TRAIL и FADD, также индуцируют аутофагию. Кроме того, Beclin-2 ингибирует Beclin-1-зависимую аутофагию, тем самым функционируя как в качестве фактора, повышающего выживание, так и в качестве антиаутофагического регулятора [2].

Адаптивный и врожденный иммунитет как ответ на микобактериальную инфекцию

Микобактерии туберкулеза (МТБ) — это неподвижные, факультативные внутриклеточные бактерии, которые поглощаются альвеолярными макрофагами, где они могут либо погибнуть, либо выжить и продолжить обитать в фагосомах макрофагов. Выжившие бациллы начинают пролиферировать и высвобождаться, что приводит к инфицированию дополнительных клеток хозяина.

Проникновение микобактерий туберкулеза в резидентные альвеолярные макрофаги является абсолютной предпосылкой для того, чтобы МТБ вызывали легочную инфекцию у восприимчивого хозяина. В эксперименте, проведенном Jaklien C. Leemans и др., было показано, что снижение функции альвеолярных макрофагов с помощью инкапсулированного в липосомы дихлорметилендифосфоната обеспечивает устойчивость мышей к инфекции МТБ [17], но повышает восприимчивость к другим инфекциям, например к Streptococcus pneumoniae [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что, хотя альвеолярные макрофаги защищают хозяина от внеклеточных бактериальных патогенов, они также способствуют персистенции МТБ, по крайней мере, на начальных стадиях инфекции.

Как только МТБ вступают в контакт с альвеолярными макрофагами, они легко поглощаются благодаря использованию различных фагоцитарных рецепторов. Рецепторы комплемента (С-рецепторы), маннозные рецепторы, поверхностно-активный белок А (SP-A), кластер дифференцировки рецепторов 14 (CD14) и рецепторы мусорщики (scavenger receptors) являются одними из важных рецепторов, участвующих в адгезии и проникновении МТБ в макрофаги [19].

С-рецепторы важны для бактериальной опсонизации (процесс, при котором патоген маркируется для поглощения и элиминируется фагоцитами). Маннозные рецепторы помогают макрофагам в фагоцитозе неопсонизированных бактерий [19]. SP-A действует как опсонин и также может модулировать активность других рецепторов для усиления связывания макрофагов и поглощения МТБ [19, 20, 21]. CD14, мембранный белок, связывает лиганд липоарабиноманнан (LAM), который в избытке располагается

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-95-109

на поверхности микобактерий и содержит терминальные остатки маннозы, которые взаимодействуют с маннозными рецепторами, и это связывание неспецифически подавляет активацию Т-лимфоцитов и лейкоцитов, индуцирует макрофаги секретировать интерлейкин (ИЛ)-8, вызывая нарушения иммунного ответа на микобактерии [22]. Необходимо отметить, что клеточная стенка МТБ — это сложный гетеромолекулярный комплекс, взаимодействие которого с макрофагами является результатом одновременных или последовательных контактов с различными макрофагальными рецепторами. Таким образом, предполагается, что набор рецепторов на поверхности макрофагальной клетки, взаимодействующей с микобактериями, определяет последующий клеточный ответ [23].

Хотя резидентные альвеолярные макрофаги являются первичными клетками, участвующими в первоначальном поглощении МТБ, на более поздних стадиях инфекции дендритные клетки и моноцитарные макрофаги также участвуют в фагоцитарном процессе [24, 25]. В конечном счете, взаимодействие между МТБ и этими антигенпрезентирующими клетками (АПК) стимулирует выработку цитокинов и хемокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18 и ИФН-γ [26]. Эти цитокины дополнительно стимулируют макрофаги и играют решающую роль в воспалительной реакции и исходе микобактериальной инфекции.

Патогенез туберкулеза зависит от взаимодействия между механизмами, участвующими в защите хозяина, и различными стратегиями выживания, используемыми МТБ. Альвеолярные макрофаги могут способствовать как врожденным, так и адаптивным защитным механизмам для борьбы с инфекцией.

Макрофаги могут уничтожать микробы непосредственно, не требуя активации адаптивного Т-клеточного ответа. В активированных макрофагах имеются предположительные механизмы, участвующие в уничтожении МТБ. Они включают образование активных форм кислорода и азота. Кроме того, естественный резистентный макрофагальный белок (Nramp1), интегральный мембранный белок, экспрессируемый исключительно в макрофагах, моноцитах и полиморфноядерных лейкоцитах, влияет на скорость внутриклеточной репликации МТБ в макрофагах [27]. Nramp1 принадлежит к семейству транспортеров, которые облегчают клеточное проникновение ионов металлов, таких как $Fe2^+$, которые в конечном счете индуцируют макрофаги производить антимикробные токсичные радикалы [28].

Механизмы, участвующие в развитии адаптивного иммунитета к МТБ, требуют тесного взаимодействия между $CD4^+$ Т-клетками (Th) и дендритными клетками. В первую очередь молекулы основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II на дендритных клетках презентируют обработанные антигены МТБ $CD4^+$ Т-клеткам. Последующая активация макрофагов Т-хелперами 1-го типа (Th1) включает продукцию ИФН-γ и взаимодействие Т-клеточного рецептора и молекулы $CD4^+$ Th1 с комплексом «пептид МТБ – МНС класса II» на макрофагах в присутствии костимулирующего лиганда CD40 (CD40L) на Th1 и CD40 на макрофаге. Дендритные клетки, которые способны поглощать инфицированные апоптотические макрофаги и внеклеточные МТБ, стимулируют $CD8^+$ Т-клетки путем перекрестной презентации МТБ-антигена с помощью молекул МНС класса I. Затем молекулы МНС класса I, экспрессируемые на всех ядросодержащих клетках, представляют микобактериальные белки активированным, антигенспецифичным $CD8^+$ Т-клеткам и элиминируются. Кроме того, стимуляции Т-клеток способствуют некоторые костимулирующие сигналы (CD80 и CD86), которые связываются с CD28 на наивных Т-клетках, а также некоторые цитокины, продуцируемые макрофагами и дендритными клетками, такие как ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-23 [29]. Стратегии, используемые МТБ для обхода адаптивного иммунитета, включают:

1. Повышение продукции противовоспалительных цитокинов и снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, что приводит к ослаблению стимуляции Т-клеток и снижению экспрессии антигенпрезентирующих молекул в макрофагах [30];
2. Ослабление экспрессии костимулирующей молекулы CD80 и нарушение адекватной костимулирующей сигнализации, приводящей к анергии Т-клеток и апоптозу [31, 32].

Все вышеизложенное демонстрирует, что взаимодействие между МТБ и макрофагами хозяина играет центральную роль в патогенезе туберкулеза.

Аутофагия при туберкулезе

Аутофагия — это другой биологический защитный механизм, который инфицированные клетки организма используют для ограничения роста МТБ. Данные, полученные в исследованиях с использованием штаммов БЦЖ (аттенуированный M.bovis) и H37Rv (наиболее изученный вирулентный лабораторный

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

штамм), демонстрируют, что аутофагия может функционировать как важнейший противотуберкулезный инструмент. Однако ряд научных работ говорит о том, что МТБ выработала комплекс стратегий, которые успешно противодействуют антибактериальному эффекту аутофагии в отношении этого внутриклеточного патогена. Данная часть обзора будет посвящена тем стратегиям, которые микобактерии используют для уклонения от аутофагии.

1. Повышение регуляции гена повышенной выживаемости (Eis).

Ген Eis (enhanced intracellular survival) — ген аминогликозид-ацетилтрансферазы, также называемый геном повышенной выживаемости, обеспечивающий природную лекарственную устойчивость МТБ к аминогликозидным антибиотикам. Данный ген входит в регулон WhiB7, который является глобальным регулятором транскрипции и экспрессии генов, ответственных за выживаемость микобактерий [33].

Белковый продукт гена Eis, экспрессируемый микобактерией, представляет собой уникальный белок массой 42 кДа, который, как было показано, увеличивает выживаемость МТБ. Данные были получены в результате серийных пассажей МТБ через клеточные линии U-937, которые являются человеческой макрофагоподобной клеточной линией [34]. Shin D.M. и др. продемонстрировали, что белок Eis подавляет аутофагию макрофагов, воспаление и гибель клеток. Эта группа исследователей также обнаружила, что макрофаги, инфицированные штаммом H37Rv с делецией гена Eis, демонстрировали заметно повышенное накопление массивных аутофагических вакуолей и образование аутофагосом, увеличенную продукцию ФНО-α и ИЛ-6, а также повышенную генерацию АФК, в результате которой клетки становились высокочувствительными к активации аутофагии и продукции цитокинов. В то время как искусственная сверхэкспрессия гена Eis или предварительная обработка рекомбинантными белками Eis отменяют продукцию как АФК, так и провоспалительных цитокинов, которая зависит от N-домена ацетилтрансферазы белка Eis. В совокупности эти данные указывают на то, что белковый продукт гена Eis подавляет врожденную иммунную защиту хозяина путем модуляции аутофагии, воспаления и гибели клеток редокс-зависимым способом [35].

Duan L. и др. показали, что Eis ингибирует аутофагию в макрофагах, повышая экспрессию гена ИЛ-10 и увеличивая активность пути Akt/mTOR/p70S6K. Ученые также обнаружили, что Eis усиливает ацетилирование H3-гистонов в промоторной последовательности гена ИЛ-10, тем самым увеличивая экспрессию ИЛ-10 [36].

2. Ингибирование Ras-родственного белка — Rab-7a.

Rab-7a — эндосомный маркер, который участвует в созревании МТБ-содержащих аутофагосом. Созревание аутофагосом включает в себя прямое слияние с лизосомой для формирования аутолизосомы или использование Rab-7a для формирования амфисом (продукт слияния между аутофагосомами и эндосомами [37]), которые в конечном итоге сливаются с лизосомами. Таким образом, вирулентный МТБ может избирательно модулировать аутофагию в макрофагах, ингибируя использование Rab-7a для сборки амфисом, чтобы избежать лизосомально-опосредованной гибели [38].

3. Подавление воздействия ИФН-γ интерликином-6, продуцируемым инфицированными МТБ макрофагами.

Интерфероны — это цитокины, представляющие собой биологические активные белки или гликопротеиды, синтезируемые клетками иммунной системы организма в ходе ответной реакции на патоген.

ИФН-γ активирует эффекторные функции макрофагов, главным образом их микробоцидностъ, цитотоксичность, продукцию других цитокинов, АФК и нитрооксидных радикалов, усиливает экспрессию молекул МНС, тем самым активируя макрофаги [39]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что ИФН-γ способен индуцировать аутофагию, тем самым обеспечивая лизосомальную деградацию МТБ [40, 41].

В свою очередь, МТБ выработала стратегию уклонения от действия ИНФ-γ. В инфицированном МТБ макрофаге повышается продукция ИЛ-6, который способен ингибировать ИНФ-γ-индуцированную экспрессию МНС класса 2, кроме того он ингибирует множество интерферон-зависимых генов на уровне активации. В ходе исследований было выявлено, что неинфицированные макрофаги, контактирующие с МТБ-инфицированными макрофагами, также не могли нормально отвечать на ИНФ-γ. Таким образом, индукция аутофагии ИФН-γ связана с защитным иммунитетом против туберкулеза, однако ИЛ-6 способен избирательно ингибировать ИФН-γ-индуцированный биогенез аутофагосом путем ослабления комплекса Atg12-Atg5 [40].

4. Регуляция микроРНК

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-95-109

МикроРНК (microRNAs, miRNAs) представляют собой некодирующие молекулы РНК длиной 18-25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию своих генов-мишеней посредством остановки трансляции или расщепления мРНК. Ряд исследований демонстрирует, что многие miRNAs являются медиаторами аутофагии. Например, miRNA-30a подавляет экспрессию Beclin-1, что имитирует притупленную активацию аутофагии, вызванную рапамицином [42]. МТБ может использовать различные микроРНК как особый способ уклонения от аутофагии. Посредством усиления экспрессии miRNA-20a, которая, в свою очередь, ингибирует аутофагический процесс, воздействуя на Atg7 и Atg16, МТБ повышает свою выживаемость в макрофагах. Принудительная сверхэкспрессия miRNA-20a снижает уровень экспрессии LC3-II в макрофагах, но путем ингибирования экспрессии miRNA-20a можно добиться увеличения числа аутофагосом в клетке [43]. Другой «мишенью» МТБ для модулирования является miRNA-33, индуцируя ее экспрессию, микобактерии угнетают аутофагию за счет депрессии ключевых эффекторов данного процесса, таких как Atg5, Atg12, LC3, 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа (AMPK). Данные процессы отражают координационное ингибирование аутофагии для обеспечения внутриклеточного выживания и персистенции внутри макрофагов [44].

Заключение

Аутофагия является эффективным механизмом элиминации микобактерий из инфицированных макрофагов, поэтому рассмотренные в данном обзоре механизмы аутофагии, адаптивного и врожденного иммунитета в отношении МТБ позволяют предположить, что макроаутофагия является регулируемым клеточным механизмом защиты в альвеолярных макрофагах и может быть использована для разработки потенциально новых методов лечения микобактериальной инфекции.

Традиционным подходом в лечении микобактериальной инфекции является антибиотикотерапия, которая не всегда является эффективной, поскольку микроорганизмы могут выработать резистентность к тем или иным лекарственным средствам. Антибиотики действуют непосредственно на патоген, подавляя рост или убивая его. Однако, нацеливаясь на стратегии, необходимые микобактериям для выживания, можно контролировать инфекцию, не вызывая бактериальной резистентности, и в то же время минимизировать дозировку традиционных лекарственных средств [45, 46].

Индуцирование аутофагии приводит к изоляции патогена внутри аутофагосом, которые сливаются с лизосомами, что приводит к деградации патогена [47, 48]. Учитывая тот факт, что микобактерии естественным образом ингибируют слияние фагосомы и лизосомы [49], индукция аутофагии является привлекательной мишенью для терапии, направленной на хозяина, также называемой таргетной терапией хозяина. Таргетная терапия действует через опосредованные хозяином реакции на патогены, в отличие от традиционных антибиотиков, действующих непосредственно на патоген [46]. По мере более глубокого понимания роли инфекционно-индуцированной аутофагии могут быть разработаны и использованы более целенаправленные подходы к терапии, ориентированные на хозяина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цыркунов В. М., Андреев В. П., Кравчук Р.И. Лизосомально-зависимая гибель гепатоцитов при хроническом гепатите. Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т.4. №1. С. 33-34.

2. Binger H. Autophagy Signaling. Cell Signaling Technology. 2016.

3. Чечушков А.В., Зенков Н.К., Кожин П.М., Колпакова Т.А., Меньщикова Т.Б. Аутофагия в патогенезе туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2016. Т.93. №3. С. 8-19.

4. Пархитько А.А., Фаворова О.О., Хенске Э.П. Аутофагия: механизмы, регуляция и роль в развитии опухолей (научный обзор). Биохимия. 2013. № 4. Т.78. С. 466-480.

5. Glick D., Barth S., Macleod K.F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. Journal of pathology. 2010. Vol. 221. №1. P. 3-12. [DOI: 10.1002/path.2697].

6. Galluzi L, Baehrecke E.H., Ballabio A., Boya P., Bravo-San Pedro J., Cecconi F. et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. EMBO journal. 2017. Vol.36. №13. P. 1811-1836.

7. Levine B., Kroemer G. Autophagy in the Pathogenesis of Disease. Cell. 2008. Vol.132. P. 27-42. [DOI:10.1016/j.cell.2007.12.018].

8. Евстафьева А. Аутофагия: история исследований и Нобелевская премия 2016. ПостНаука. 2016.

9. Сулкарнаева А. Г., Шитикова В.В., Минибаева Ф.В. Гомеологичные гены Triticum aestivum L.: структурные характеристики и дифференциальная активность. Ученые записки Казанского универси-

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

тета. Серия Естественные науки. 2017. Т.159. № 2. С.321-331.

10. Сутула Г.И., Воробьева М.Л., Суворова И.И. Роль P53-зависимой аутофагии в регуляции поведения плюрипотентных клеток. Цитология. 2020. Т.62. № 3. С. 151-159.

11. McCain J. The MAPK (ERK) Pathway: Investigational Combinations for the Treatment Of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. Pharmacy & Therapeutics. 2013. Vol.38. №2. P.96-108.

12. Соловьев А.С., Будина А.П., Анащенкова Т.А. Взаимное влияние опухолевых супрессоров P53 и ARF на регулируемую ими аутофагию в клетке. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2019. № 10. С. 35-39.

13. Hara T., Takamura A., Kishi C., Iemura S., Natsume T., Guan J.L. et. al. FIP200, a ULK-interacting protein, is required for autophagosome formation in mammalian cells. Journal of cell biology. 2008. Vol.181. №3. P.497-510. [PMID: 18443221 DOI: 10.1083/jcb.200712064].

14. Kuroyanagi H., Yan J., Seki N., Yamanouchi Y., Suzuki Y., Takano T. et. al. Human ULK1, a Novel Serine/Threonine Kinase Related to UNC-51 Kinase ofCaenorhabditis elegans:cDNA Cloning, Expression, and Chromosomal Assignment. Genomics. 1998. Vol.51. №1. P. 76-85. [DOI: 10.1016/geno.1998.5340].

15. Чурилова А.В., Зачепило Т.Г., Зенько М.Ю. Влияние тяжелой гипобарической гипоксии на содержание маркера аутофагии LC3 в гиппокампе крыс. Цитология. 2020. Т.62. № 9. С. 672-678.

16. Tanida I., Ueno T., Kominami E. LC3 and Autophagy. Methods in molecular biology/ 2008. Vol. 445. P. 77-88. [PMID: 18425443 DOI: 10.1007/978-1-59745-157-4-4].

17. Leemans J.C., Juffermans N.P., Florquin S., van Rooijen N.,Vervoordeldonk M.J., Verbon A. et. al. Depletion of Alveolar Macrophages Exerts Protective Effects in Pulmonary Tuberculosis in Mice. The Journal of Immunology. 2001. Vol. 116. №7. P.4604-4611. [DOI: 10.4049/jimmunol.166.7.4604].

18. Knapp S., Leemans J.C., Florquin S., Branger J., Maris N.A., Pater J. et. al. Alveolar Macrophages Have a Protective Antiinflammatory Role during Murine Pneumococcal Pneumonia .ATS Journals. 2002. Vol.167. P.171-179. [DOI: 10.1164/rccm.200207-698OC].

19. Ernst J. D. Macrophage Receptors for Mycobacterium tuberculosis. Infection and immunity. 1998. Vol. 66. №4. P. 1277–1281. [PMID: 9529042 DOI: 10.1128/IAI.66.4.1277-1281.1998].

20. Weiker L.F., Lopez J.P., Abdolrasolina R., Chroneos Z.C., Shepherd V.L. Surfactant protein A enhances mycobacterial killing by rat macrophages through a nitric oxide-dependent pathway. American Journal of Psychology. 2000. Vol. 279. P. 216-223. [DOI: 10.1152/ajplung.2000.279.2.L216].

21. Gaynor C.D., McCormack F.X., Voelker D.R., McGowan S.E., Schlesinger L.S. Pulmonary surfactant protein A mediates enhanced phagocytosis of Mycobacterium tuberculosis by a direct interaction with human macrophages. The Journal of Immunology 1995. Vol. 115. №11. P. 5343-5351.

22. Pugin J., Heumann D., Tomasz A., Kravchenko V.V., Akamatsu Y., Nishijima M. et. al. CD14 Is a pattern recognition receptor. Immunity. 1994. Vol. 1. №6. P. 509-516. [DOI: 10.1016/1074-7613(94)90093-0].

23. Евстифеев В. В. Регуляция воспалительных реакций в легком при экспериментальном туберкулезе (автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук). 2015. С. 23.

24. Henderson R.A., Watkins S.C., Flynn J.L. Activation of human dendritic cells following infection with Mycobacterium tuberculosis. The Journal of Immunology 1997. Vol. 159. №2. P. 635-643.

25. Thernher M., Ramoner R., Gastl G., Radmayr C., Bock G., Herold M. et. al. Bacillus Calmette-Guérin mycobacteria stimulate human blood dendritic cells. International journal of cancer. 1997. Vol. 70. №1. P. 128-134. [DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19970106)70:1<128::aid-ijc19>3.0.co;2-h].

26. van Crevel R., Ottenhoff T.H., van der Meer J.W. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clinical microbiology reviews. 2002. Vol. 15.№2. P. 294–309 [PMID: 11932234 DOI: 10.1128/cmr.15.2.294-309.2002].

27. Canonne-Hergaux F., Gruenheid S., Govoni G., Gros P. The Nramp1 protein and its role in resistance to infection and macrophage function. Proceedings of the Association of American Physicians. 1999. Vol. 111. №4. P. 283–289. [PMID: 10417735 DOI: 10.1046/j.1525-1381.1999.99236.x].

28. Zwilling B.S., Kuhn D.E., Wikoff L., Brown D., Lafuse W. Role of iron in Nramp1-mediated inhibition of mycobacterial growth. Infection and immunity. 1999. Vol. 67. №3. P. 1386–1392. [PMID: 10024586 DOI: 10.1128/IAI.67.3.1386-1392.1999].

29. Sasindran S. J., Torrelles J.B. Mycobacterium Tuberculosis Infection and Inflammation: what is Beneficial for the Host and for the Bacterium? Frontiers in Microbiology. 2011. Vol.2 P.2. [PMID: 21687401 DOI: 10.3389/fmicb.2011.00002].

30. Gercken J., Ptujma J., Ernst M., Flad H.D. Defective antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis-infected monocytes. Infection and immunity. 1994. Vol. 62. №8. P. 3472–3478. [PMID: 8039918 DOI: 10.1128/IAI.62.8.3472-3478.1994].

31. Hirsch C.S., Toossi Z., Johnson J.L., Luzze H., Ntambi L., Peters P. et. al. Augmentation of apoptosis and interferon-gamma production at sites of active Mycobacterium tuberculosis infection in human tuberculosis. The Journal of infectious diseases. 2001. Vol.183. №5. P. 779–788. [PMID: 11181155 DOI: 10.1086/318817].

32. Hirsch C.S., Toossi Z., Vanham G., Johnson J.L., Peters P., Mugerwa R. et. al. Apoptosis and T cell hyporesponsiveness in pulmonary tuberculosis. The Journal of infectious diseases. 1999. Vol.179. №4. P. 945-953. [PMID: 10068591 DOI: 10.1086/314667].

33. Шур К. В. Изучение роли гена WHIB7 и генов его регулона в природной устойчивости к антибиотикам у микобактерий (диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук). 2017. С.80-131.

34. Wei J., Dahl J.L., Moulder J.W., Roberts E.A., O'Gaora P., Young D.B. Identification of a Mycobacterium tuberculosis gene that enhances mycobacterial survival in macrophages. Journal of bacteriology. 2000. Vol. 182. №2. P. 377–384. [PMID: 10629183 DOI: 10.1128/jb.182.2.377-384.2000].

35. Shin D.M., Jeon B.Y., Lee H.M., Jin H.S., Yuk J.M., Song C.H. et. al. Mycobacterium tuberculosis eis regulates autophagy, inflammation, and cell death through redox-dependent signaling. PLoS Pathogens. 2010. Vol. 6. №12: e1001230. [PMID: 21187903 DOI: 10.1371/journal.ppat.1001230].

36. Duan L., Yi M., Chen J., Li S., Chen W. Mycobacterium tuberculosis EIS gene inhibits macrophage autophagy through up-regulation of IL-10 by increasing the acetylation of histone H3. Biochemical and biophysical research communications. 2016. Vol. 473.№4. P. 1229–1234. [PMID: 27079235 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.045].

37. Klionsky D.J., Seglen P.O. The Norse God of Authophagy. Authophagy. 2010. Vol. 8. №8. P. 1017-1031. [PMID: 20814236 DOI: 10.4161.auto.6.8.13092].

38. Chandra P., Ghanwat S., Matta S.K., Yadav S.S., Mehta M., Siidiqiu Z. et. al. Mycobacterium tuberculosis Inhibits RAB7 Recruitment to Selectively Modulate Autophagy Flux in Macrophages. Scientific Reports. 2015. Vol. 5. P. 16320. [PMID: 26541268 DOI: 10.1038/srep16320].

39. Хрянин А.А., Решетников О.В. Интерферон-гамма: горизонты терапии. Антибиотики и химиотерапия. 2016. № 61. С. 3-8.

40. Nagabhushanam V., Solache A., Ting L.M., Escaron C.J., Zhang J.Y., Ernst D. Innate Inhibition of Adaptive Immunity: Mycobacterium tuberculosis-Induced IL-6 Inhibits Macrophage Responses to IFN-γ. The Journal of Immunology. 2003. Vol. 171. №9. P.4750-4757. [DOI: 10.4049/jimmunol.171.9.4750].

41. Gutierrez M.G., Mster S.S., Singh S.B., Taylor G.A., Colombo M.I., Deretic V. Autophagy Is a Defense Mechanism Inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis Survival in Infected Macrophages. Cell. 2004. Vol. 119. №6. P. 753-766. [DOI: 10.1016/j.cell.2004.11.038].

42. Zhai H., Fesler A., Ju J. MicroRNA: A third dimension in autophagy. Cell Cycle. 2013. Vol. 20. P.246-250. [DOI: 10.4161/cc.23273].

43. Guo L., Zhao J., Qu Y., Yin R., Gao Q., Ding S. et. al. microRNA-20a Inhibits Autophagic Process by Targeting ATG7 and ATG16L1 and Favors Mycobacterial Survival in Macrophage Cells. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2016. Vol. 6. P. 134. [DOI: 10.3389/fcimb.2016.00134].

44. Ouimet M., Koster S., Sakowski E., Ramkhelwon B., van Solingen C., Oldebeken S. et. al. Mycobacterium tuberculosis induces the miR-33 locus to reprogram autophagy and host lipid metabolism. Nature immunology. 2016. Vol. 17. №6. P.677–686. [DOI: 10/1038/ni.3434].

45. Kaufmann S., Dorhoi A., Hotchkiss R.S., Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. Nature reviews. Drug discovery. 2018. Vol. 17. №1. P. 35-56. [PMID: 28935918 DOI: 10.1038/nrd.2017.162].

46. Torfs E., Piller Y., Cos P., Cappoen D. Opportunities for Overcoming Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance: Emerging Mycobacterial Targets and Host-Directed Therapy. International journal of molecular sciences. 2019. Vol. 20. №12. P. 2868. [PMID: 31212777 DOI: 10.3390/ijms20122868].

47. Zullo A. J., Jurcic Smith K.L., Lee S. Mammalian target of Rapamycin inhibition and mycobacterial survival are uncoupled in murine macrophages. BMC Biochemistry. 2014. Vol. 15. P.4. [PMID: 24528777 DOI: 10.1186/1471-2091-15-4].

48. Mizushima N. Autophagy: process and function. Genes & development. 2007. Vol. 21. №22. P. 2861–

2873. [PMID: 18006683 DOI: 10.1101/gad.1599207].

49. Frehel C., de Chastellier C., Lang Y., Rastogi N. Evidence for inhibition of fusion of lysosomal and prelysosomal compartments with phagosomes in macrophages infected with pathogenic Mycobacterium avium. Infection and immunity. 1986. Vol. 52. №1. P. 252-262. [PMID: 2870027 DOI: 10.1128/IAI.52.1.252-262.1986].

Авторы

Гребнев Дмитрий Юрьевич
Уральский государственный медицинский университет
Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»
Старший научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса 22а
dr-grebnev77@mail.ru

Осипенко Артур Васильевич
Уральский государственный медицинский университет
Доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
dr-grebnev77@mail.ru

Рябов Роман Вячеславович
Уральский государственный медицинский университет
Студент 3-го курса, лечебно-профилактического факультета
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
Rrv2903@gmail.com

Мануилов Михаил Константинович
Уральский государственный медицинский университет
Студент 3-го курса, лечебно-профилактического факультета
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
ya.manuilov2012@yandex.ru

Маклакова Ирина Юрьевна
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
Старший научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса 22а
makliu@mail.ru

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-95-109

D.Yu. Grebnev[1, 2], A.V. Osipenko[1], R.V. Ryabov[1], M.K. Manuilov[1], I.Yu. Maklakova[1, 2]

MACROAUTOPHAGY AND ITS ROLE IN THE PATHOGENESIS OF TUBERCULOSIS

[1] Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;
[2] Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Tuberculosis is a widespread disease worldwide that is caused by various mycobacterium tuberculosis (MTB). The main feature of this pathogen is the ability to persist inside the cells, carrying out phagocytosis. The pathogenesis of tuberculosis includes both inherent and adaptive immunity.The specific role in the genesis of the disease is played by macrophages, which are not only the first line of defense of macroorganism, but also they are habitable environment for MTB. Persistence inside alveolar macrophages is the absolute prerequisite to human disease. Another effector mechanism has come to the scientists' attention, which could potentially be a kind of «key» in the treatment of mycobacterial infection. This process is called macroautophagy, its feature is the regulated isolation of the pathogen inside macrophages into special phagophores and also the formation of an autophagosome. Then comes the fusion of the autophagosome with the lysosome and intracellular degradation of the pathogen. Meanwhile, MTB has developed strategies to avoid macroautophagy. Here is the list: increased expression of the Eis (enhanced intracellular survival) gene; inhibition of Ras-related protein-Rab-7a; suppression of IFN-γ exposure to interlikin-6 produced by MTB-infected macrophages; and microRNA regulation. All these mechanisms reflect a well-coordinated process of autophagy avoiding. They are potential points to affect combating against MTB. Research objective. To summarize and analyze the data presented in PubMed, eLIBRARY, CyberLeninka databases on macroautophagy as a process that maintains intracellular homeostasis and its potential use against mycobacterial infection. This review also highlighted the factors that mycobacterium use to evade macroautophagy, which contributes to the persistence of this microorganism inside macrophages and complicates the process of recuperation. Materials and methods. The macroautophagy process and its peculiarities in MTB control were the object of study and searches in the PubMed, eLIBRARY, and CyberLeninka databases. We analyzed data presented in the open press for the last 27 years (1994-2020), the inquiry included the pathogenesis of MTB and strategies of MTB evasion of macroautophagy. Results. It was found that macroautophagy can potentially be a component of treatment of mycobacterial infection, but this aspect requires more detailed study. We also examined those strategies that ensure MTB survival inside phagocytic cells. These mechanisms of macroautophagy evasion can be points of application of pathogenetic therapy as well as host targeting therapy.

Keywords: macroautophagy, tuberculosis, immunity, avoidance of autophagy, Eis gene, rab-7a, IL-6, microRNA

There is no conflict of interest.
Contact details of the corresponding author:
Dmitry Yu. Grebnev
dr-grebnev77@mail.ru
Received 20.05.2021
For citation:
Grebnev D.Yu., Osipenko A.V., Ryabov R.V., Manuilov M.K., Maklakova I.Yu. Macroautophagy and its Role in the Pathogenesis of Tuberculosis. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 2, pp. 95–109. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-95-109 (In Russ)

REFERENCES

1. Tsyrkunov V.M., Andreev V.P., Kravchuk R.I. Lysosome-dependent Death of Hepatocytes in Chronic Hepatitis C. Hepatology and Gastroenterology. 2020. Vol.4. №1. P. 33-34.

2. Binger H. Autophagy Signaling. Cell Signaling Technology. 2016.

3. Chechushkov A.V., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Kolpakova T.A., Menschikova T.B. Autophagy in the Pathogenesis of Tuberculosis. Tubercilosis and Lung Diseases. 2016. Vol.93. №3. P. 8-19.

4. Parkitko A.A., Favorova O.O., Henske E.P. Autophagy: Mechanisms, Regulation and its Role in Tumorigenesis (scientific review). Biochemistry. 2013. Vol.78. № 4. P. 466-480.

5. Glick D., Barth S., Macleod K.F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. Journal of pathology. 2010. Vol. 221. №1. P. 3-12. [DOI: 10.1002/path.2697].

6. Galluzi L, Baehrecke E.H., Ballabio A., Boya P., Bravo-San Pedro J., Cecconi F. et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. EMBO journal. 2017. Vol.36. №13. P. 1811-1836.

7. Levine B., Kroemer G. Autophagy in the Pathogenesis of Disease. Cell. 2008. Vol.132. P. 27-42. [DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018].

8. Evstafeva A. Autophagy: Research History and Nobel Prize 2016. PostScience. 2016.

9. Sulkarnayeva A.G., Shitikova V.V., Minibayeva F.V. Homoeologous Genes in Triticum aestivum L.: Structural Characteristics and Differential Activity. Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series. 2017. Vol.159. № 2. P.321-331.

10. Sutula G.I., Vorobev M.L., Suvorova I.I. The Role of P53-Dependent Autophagy in the Regulation pf Pluripotent Cell Behavior. Cytology. 2020. Vol.62. № 3. P. 151-159.

11. McCain J. The MAPK (ERK) Pathway: Investigational Combinations for the Treatment of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. Pharmacy & Therapeutics. 2013. Vol.38. №2. P.96-108.

12. Soloviev A.S., Budina A.P., Anaschenkova T.A. The Mutual Impact of Tumor Suppressors P53 and ARF on the Autophagy in the Cell that is Regulated by These. Modern Science: actual problems of theory and practice. 2019. № 10. P. 35-39.

13. Hara T., Takamura A., Kishi C., Iemura S., Natsume T., Guan J.L. et. al. FIP200, a ULK-interacting protein, is required for autophagosome formation in mammalian cells. Journal of cell biology. 2008. Vol.181. №3. P.497-510. [PMID: 18443221 DOI: 10.1083/jcb.200712064].

14. Kuroyanagi H., Yan J., Seki N., Yamanouchi Y., Suzuki Y., Takano T. et. al. Human ULK1, a Novel Serine/Threonine Kinase Related to UNC-51 Kinase ofCaenorhabditis elegans:cDNA Cloning, Expression, and Chromosomal Assignment. Genomics. 1998. Vol.51. №1. P. 76-85. [DOI: 10.1016/geno.1998.5340].

15. Churilova A.V., Zachepilo T.G., Zenko M.Y. Effect of Severe Hypobaric Hypoxia on the Levels of Autophagy Marker LC3 in the Rat Hippocampus. Cytology. 2020. Vol.62. № 9. P. 672-678.

16. Tanida I., Ueno T., Kominami E. LC3 and Autophagy. Methods in molecular biology/ 2008. Vol. 445. P. 77-88. [PMID: 18425443 DOI: 10.1007/978-1-59745-157-4-4].

17. Leemans J.C., Juffermans N.P., Florquin S., van Rooijen N.,Vervoordeldonk M.J., Verbon A. et. al. Depletion of Alveolar Macrophages Exerts Protective Effects in Pulmonary Tuberculosis in Mice. The Journal of Immunology. 2001. Vol. 116. №7. P.4604-4611. [DOI: 10.4049/jimmunol.166.7.4604].

18. Knapp S., Leemans J.C., Florquin S., Branger J., Maris N.A., Pater J. et. al. Alveolar Macrophages Have a Protective Antiinflammatory Role during Murine Pneumococcal Pneumonia .ATS Journals. 2002. Vol.167. P.171-179. [DOI: 10.1164/rccm.200207-698OC].

19. Ernst J. D. Macrophage Receptors for Mycobacterium tuberculosis. Infection and immunity. 1998. Vol. 66. №4. P. 1277–1281. [PMID: 9529042 DOI: 10.1128/IAI.66.4.1277-1281.1998].

20. Weiker L.F., Lopez J.P., Abdolrasolina R., Chroneos Z.C., Shepherd V.L. Surfactant protein A enhances mycobacterial killing by rat macrophages through a nitric oxide-dependent pathway. American Journal of Psychology. 2000. Vol. 279. P. 216-223. [DOI: 10.1152/ajplung.2000.279.2.L216].

21. Gaynor C.D., McCormack F.X., Voelker D.R., McGowan S.E., Schlesinger L.S. Pulmonary surfactant protein A mediates enhanced phagocytosis of Mycobacterium tuberculosis by a direct interaction with human macrophages. The Journal of Immunology 1995. Vol. 115. №11. P. 5343-5351.

22. Pugin J., Heumann D., Tomasz A., Kravchenko V.V., Akamatsu Y., Nishijima M. et. al. CD14 Is a pattern recognition receptor. Immunity. 1994. Vol. 1. №6. P. 509-516. [DOI: 10.1016/1074-7613(94)90093-0].

23. Evstifeev V. V. Regulation of inflammatory response in the lung in experimental tuberculosis (dissertation abstract for the degree of candidate of biological science). 2015. P. 23.

24. Henderson R.A., Watkins S.C., Flynn J.L. Activation of human dendritic cells following infection with Mycobacterium tuberculosis. The Journal of Immunology 1997. Vol. 159. №2. P. 635-643.

25. Thernher M., Ramoner R., Gastl G., Radmayr C., Bock G., Herold M. et. al. Bacillus Calmette-Guérin

mycobacteria stimulate human blood dendritic cells. International journal of cancer. 1997. Vol. 70. №1. P. 128-134. [DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19970106)70:1<128::aid-ijc19>3.0.co;2-h].

26. van Crevel R., Ottenhoff T.H., van der Meer J.W. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clinical microbiology reviews. 2002. Vol. 15.№2. P. 294–309 [PMID: 11932234 DOI: 10.1128/cmr.15.2.294-309.2002].

27. Canonne-Hergaux F., Gruenheid S., Govoni G., Gros P. The Nramp1 protein and its role in resistance to infection and macrophage function. Proceedings of the Association of American Physicians. 1999. Vol. 111. №4. P. 283–289. [PMID: 10417735 DOI: 10.1046/j.1525-1381.1999.99236.x].

28. Zwilling B.S., Kuhn D.E., Wikoff L., Brown D., Lafuse W. Role of iron in Nramp1-mediated inhibition of mycobacterial growth. Infection and immunity. 1999. Vol. 67. №3. P. 1386–1392. [PMID: 10024586 DOI: 10.1128/IAI.67.3.1386-1392.1999].

29. Sasindran S. J., Torrelles J.B. Mycobacterium Tuberculosis Infection and Inflammation: what is Beneficial for the Host and for the Bacterium? Frontiers in Microbiology. 2011. Vol.2 P.2. [PMID: 21687401 DOI: 10.3389/fmicb.2011.00002].

30. Gercken J., Ptujma J., Ernst M., Flad H.D. Defective antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis-infected monocytes. Infection and immunity. 1994. Vol. 62. №8. P. 3472–3478. [PMID: 8039918 DOI: 10.1128/IAI.62.8.3472-3478.1994].

31. Hirsch C.S., Toossi Z., Johnson J.L., Luzze H., Ntambi L., Peters P. et. al. Augmentation of apoptosis and interferon-gamma production at sites of active Mycobacterium tuberculosis infection in human tuberculosis. The Journal of infectious diseases. 2001. Vol.183. №5. P. 779–788. [PMID: 11181155 DOI: 10.1086/318817].

32. Hirsch C.S., Toossi Z., Vanham G., Johnson J.L., Peters P., Mugerwa R. et. al. Apoptosis and T cell hyporesponsiveness in pulmonary tuberculosis. The Journal of infectious diseases. 1999. Vol.179. №4. P. 945-953. [PMID: 10068591 DOI: 10.1086/314667].

33. Shur K.V. Studying the role of the WHIB7 Gene and its Regulon Genes in the Natural Antibiotic Resistance in Mycobateria (dissertation for the degree of candidate of biological science). 2017. P.80-131.

34. Wei J., Dahl J.L., Moulder J.W., Roberts E.A., O'Gaora P., Young D.B. Identification of a Mycobacterium tuberculosis gene that enhances mycobacterial survival in macrophages. Journal of bacteriology. 2000. Vol. 182. №2. P. 377–384. [PMID: 10629183 DOI: 10.1128/jb.182.2.377-384.2000].

35. Shin D.M., Jeon B.Y., Lee H.M., Jin H.S., Yuk J.M., Song C.H. et. al. Mycobacterium tuberculosis eis regulates autophagy, inflammation, and cell death through redox-dependent signaling. PLoS Pathogens. 2010. Vol. 6. №12: e1001230. [PMID: 21187903 DOI: 10.1371/journal.ppat.1001230].

36. Duan L., Yi M., Chen J., Li S., Chen W. Mycobacterium tuberculosis EIS gene inhibits macrophage autophagy through up-regulation of IL-10 by increasing the acetylation of histone H3. Biochemical and biophysical research communications. 2016. Vol. 473.№4. P. 1229–1234. [PMID: 27079235 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.045].

37. Klionsky D.J., Seglen P.O. The Norse God of Authophagy. Authophagy. 2010. Vol. 8. №8. P. 1017-1031. [PMID: 20814236 DOI: 10.4161.auto.6.8.13092].

38. Chandra P., Ghanwat S., Matta S.K., Yadav S.S., Mehta M., Siidiqiu Z. et. al. Mycobacterium tuberculosis Inhibits RAB7 Recruitment to Selectively Modulate Autophagy Flux in Macrophages. Scientific Reports. 2015. Vol. 5. P. 16320. [PMID: 26541268 DOI: 10.1038/srep16320].

39. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Interferon-Gamma: Treatment Horizons. Antibiotics and Chemotherapy. 2016. № 61. P. 3-8.

40. Nagabhushanam V., Solache A., Ting L.M., Escaron C.J., Zhang J.Y., Ernst D. Innate Inhibition of Adaptive Immunity: Mycobacterium tuberculosis-Induced IL-6 Inhibits Macrophage Responses to IFN-γ. The Journal of Immunology. 2003. Vol. 171. №9. P.4750-4757. [DOI: 10.4049/jimmunol.171.9.4750].

41. Gutierrez M.G., Mster S.S., Singh S.B., Taylor G.A., Colombo M.I., Deretic V. Autophagy Is a Defense Mechanism Inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis Survival in Infected Macrophages. Cell. 2004. Vol. 119. №6. P. 753-766. [DOI: 10.1016/j.cell.2004.11.038].

42. Zhai H., Fesler A., Ju J. MicroRNA: A third dimension in autophagy. Cell Cycle. 2013. Vol. 20. P.246-250. [DOI: 10.4161/cc.23273].

43. Guo L., Zhao J., Qu Y., Yin R., Gao Q., Ding S. et. al. microRNA-20a Inhibits Autophagic Process by Targeting ATG7 and ATG16L1 and Favors Mycobacterial Survival in Macrophage Cells. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2016. Vol. 6. P. 134. [DOI: 10.3389/fcimb.2016.00134].

44. Ouimet M., Koster S., Sakowski E., Ramkhelwon B., van Solingen C., Oldebeken S. et. al. Mycobacterium

tuberculosis induces the miR-33 locus to reprogram autophagy and host lipid metabolism. Nature immunology. 2016. Vol. 17. №6. P.677–686. [DOI: 10/1038/ni.3434].

45. Kaufmann S., Dorhoi A., Hotchkiss R.S., Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. Nature reviews. Drug discovery. 2018. Vol. 17. №1. P. 35-56. [PMID: 28935918 DOI: 10.1038/nrd.2017.162].

46. Torfs E., Piller Y., Cos P., Cappoen D. Opportunities for Overcoming Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance: Emerging Mycobacterial Targets and Host-Directed Therapy. International journal of molecular sciences. 2019. Vol. 20. №12. P. 2868. [PMID: 31212777 DOI: 10.3390/ijms20122868].

47. Zullo A. J., Jurcic Smith K.L., Lee S. Mammalian target of Rapamycin inhibition and mycobacterial survival are uncoupled in murine macrophages. BMC Biochemistry. 2014. Vol. 15. P.4. [PMID: 24528777 DOI: 10.1186/1471-2091-15-4].

48. Mizushima N. Autophagy: process and function. Genes & development. 2007. Vol. 21. №22. P. 2861–2873. [PMID: 18006683 DOI: 10.1101/gad.1599207].

49. Frehel C., de Chastellier C., Lang Y., Rastogi N. Evidence for inhibition of fusion of lysosomal and prelysosomal compartments with phagosomes in macrophages infected with pathogenic Mycobacterium avium. Infection and immunity. 1986. Vol. 52. №1. P. 252-262. [PMID: 2870027 DOI: 10.1128/IAI.52.1.252-262.1986].

Authors

Dmitry Yu. Grebnev
Ural State Medical University
Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of pathological physiology
3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028
Institute of Medical Cell Technologies
Senior researcher
22a Karl Marx str. Yekaterinburg Russian Federation 620026
dr-grebnev77@mail.ru

Arthur V. Osipenko
Ural State Medical University
Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological physiology
3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028
dr-grebnev77@mail.ru

Roman V. Ryabov
Ural State Medical University
Third year medicine and prevention faculty student
3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028
Rrv2903@gmail.com

Mikhail K. Manuilov
Ural State Medical University
Third year medicine and prevention faculty student
3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028
ya.manuilov2012@yandex.ru

Irina Yu. Maklakova
Ural State Medical University
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology
3 Repin St., Yekaterinburg, Russian Federation, 620028
Institute of Medical Cell Technologies
Senior Researcher
22a Karl Marks str. Yekaterinburg Russian Federation, 620026
makliu@mail.ru