

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКРОФАГОВ С АНТИГЕНАМИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ И НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ *IN VITRO*

**Зайцева А.С.,
Чебанюк Е.И.,
Авдиенко В.Г.,
Еремеев В.В.,
Шепелькова Г.С.**

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») (107564, г. Москва, Яузская аллея, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шепелькова Галина Сергеевна
e-mail: shepelkovag@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время активно продолжают исследования, связанные с изучением взаимодействия микобактерий и инфицированных ими макрофагов человека и животных. В ответ на инфекцию макрофаги производят специфические молекулы, известные как цитокины, среди которых выделяются IFN γ , TNF, IL-1, IL-6, IL-12p40 и IL-12p70. Эти вещества играют ключевую роль в патогенезе туберкулеза и других заболеваний, вызванных микобактериями. В этой связи, **целью нашей работы** было сравнительное исследование паттернов цитокинов, вырабатываемых макрофагами человека в результате взаимодействия с антигенами патогенных и слабопатогенных микобактерий *in vitro*.

Методы. Из моноцитов крови здоровых добровольцев получали культуру макрофагов. Макрофаги культивировали с микобактериальными антигенами *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium kansasii*. Через 24 часа проводили исследование изменения профиля экспрессии генов макрофагов (экспрессионный анализ) и продукции этими клетками про- и противовоспалительных факторов. В качестве отрицательного контроля использовали культуру макрофагов, культивируемых без антигенов микобактерий.

Результаты. Показано что, стимуляция макрофагов антигенами разных микобактерий приводит к формированию различных фенотипов клеток: про-тективного (*M. tuberculosis*) – с экспрессией генов IL6, IFN γ и TNF; провоспалительного (*M. kansasii*) – с активной экспрессией генов IL6, IL1 β и TNF и амбивалентного (*M. avium*) – с экспрессией генов IL6, IL12. Результаты исследования продукции цитокинов макрофагами человека в ответ на антигены различных микобактерий полностью подтвердили данные, полученные с помощью экспрессионного анализа.

Заключение. Выявленные в работе особенности реакции макрофагов на антигены различных видов микобактерий позволяют более детально охарактеризовать механизмы персистенции туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий в макрофагах.

Ключевые слова: макрофаги, цитокины, хемокины, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*, исследование *in vitro*

Статья поступила: 21.04.2026
Статья принята: 26.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Зайцева А.С., Чебанюк Е.И., Авдиенко В.Г., Еремеев В.В., Шепелькова Г.С. Сравнительный анализ особенностей взаимодействия макрофагов с антигенами туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 192-200. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.23

COMPARATIVE ANALYSIS OF MACROPHAGE INTERACTIONS WITH ANTIGENS OF TUBERCULOUS AND NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA *IN VITRO*

**Zaiceva A.S.,
Chebanyuk E.I.,
Avdienko V.G.,
Yeremeev V.V.,
Shepelkova G.S.**

Central Tuberculosis Research Institute
(CTRI) (2, Yauza al., Moscow 107564,
Russian Federation)

Corresponding author:
Galina S. Shepelkova
e-mail: shepelkovag@yahoo.com

ABSTRACT

Background. Ongoing research is investigating the interaction between mycobacteria and macrophages. Upon infection with mycobacteria, macrophages release cytokines. These include IFN γ , TNF, IL-1, IL-6, and IL-12p40, among others. These substances play a critical role in the host response to tuberculosis and other mycobacterial infections.

Aim. To investigate and compare the cytokine patterns produced by human macrophages in response to interaction with antigens from both pathogenic and conditionally pathogenic mycobacterial strains *in vitro*.

Methods. Blood monocytes were cultured for five days in the presence of 10 % active human serum. The resulting macrophages were then cultured with mycobacterial antigens from *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, and *Mycobacterium kansasii* for 24 hours. Changes in macrophage gene expression profiles and the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines were then assessed. A control group of "naive" macrophages cultured without any mycobacterial antigen was also used.

Results. Stimulation of human macrophages with antigens from different mycobacterial species resulted in the formation of distinct cell phenotypes: protective (*M. tuberculosis*), characterized by the expression of IL6, IFN γ , and TNF; pro-inflammatory (*M. kansasii*), with active expression of IL6, IL1 β , and TNF; and pro-inflammatory (*M. avium*), expressing IL6 and IL12. The cytokine production findings were fully consistent with the gene expression data.

Conclusion. These findings on macrophage-mycobacterial antigen interactions provide insight into the mechanisms by which both tuberculous and nontuberculous mycobacterial infections establish chronic macrophage infection.

Keywords: macrophages, cytokines, chemokines, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*, *in vitro* research

Received: 21.04.2026
Accepted: 26.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Zaiceva A.S., Chebanyuk E.I., Avdienko V.G., Yeremeev V.V., Shepelkova G.S. Comparative analysis of macrophage interactions with antigens of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 192-200. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.23

ВВЕДЕНИЕ

Хотя *Mycobacterium tuberculosis* часто рассматривается как классический бактериальный патоген, для полного понимания биологии этой бактерии необходимо более глубокое изучение её адаптации к основному хозяину – человеку. Кроме того, важно учитывать, что у большинства людей инфекция *M. tuberculosis* может протекать бессимптомно, что может способствовать её распространению, в том числе в регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулёзом [1]. Попадая в альвеолы, бактерии, переносимые с воздухом, подвергаются фагоцитозу макрофагами, которые становятся их основной средой обитания. Микобактерии туберкулёза могут выживать и размножаться внутри этих клеток, избегая, таким образом, иммунной системы и перемещаясь через эпителий в интерстиций лёгких [2, 3]. Точные данные о происходящих при этом процессах остаются гипотетическими, однако наблюдения на животных и эксперименты с использованием моделей *ex vivo* позволяют предположить, что ранняя пролиферация макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, приводит к образованию клеточных агрегатов. Эти агрегаты привлекают моноциты и нейтрофилы, создавая новые клеточные мишени для распространения *M. tuberculosis* [4].

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) — это патогены, широко распространённые в окружающей среде, которые могут вызывать серьёзные заболевания, особенно у людей с ослабленным иммунитетом, но также представляют опасность и для людей с нормальной иммунной системой [5]. Наиболее распространёнными видами НТМБ являются *Mycobacterium avium complex* (MAC) [6, 7]. Количество заболеваний, вызванных НТМБ, во всём мире стремительно растёт. После вдыхания или аспирации НТМБ в нижние дыхательные пути первыми клетками, которые с ними сталкиваются, являются эпителиальные клетки дыхательных путей, макрофаги и дендритные клетки. Все три типа клеток способны представлять бактериальные антигены на молекулах главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II) и активировать адаптивный иммунный ответ [8]. Иммунопатогенез MAC представляет собой сложный процесс взаимодействия между бактериями и иммунной системой человека. MAC выживают и размножаются в макрофагах, предотвращая слияние фагосомы и лизосомы. Благодаря своим ферментам микобактерии способны нейтрализовать активные формы кислорода и азота, вырабатываемые макрофагами. Кроме того, MAC регулируют выработку цитокинов, что позволяет им подавлять или регулировать иммунный ответ хозяина [9, 10]. Второй по распространённости причиной НТМБ-инфекций является *Mycobacterium kansasii*. Заболевания, вызванные *M. kansasii*, часто встречаются у людей с ослабленной иммунной системой, таких как пациенты с ВИЧ-инфекцией [11]. Согласно филогенетическому анализу, *M. kansasii* относится

к группе микобактерий, которые наиболее близки к *M. tuberculosis* [12]. Однако *M. kansasii* считается условно-патогенным микроорганизмом.

Предполагается, что по сравнению с НТМБ, *M. tuberculosis* обладает более высокой вирулентностью из-за своей повышенной способности подавлять иммунный ответ хозяина. Однако характеристика *M. tuberculosis* в контексте инфекции макрофагами и анализ ее эффекторных функций в сравнении с различными видами НТМБ являются неполными.

В настоящее время, недостаточно изучены сложные взаимодействия между микобактериями и макрофагами, которые характеризуются индукцией и выработкой ряда цитокинов, таких как IFN γ , TNF, IL-1, IL-6, IL-12p40 и IL-12p70. Известно, что цитокины оказывают значительное влияние на патогенез и защиту организма при туберкулёзе и микобактериозах [13, 14]. В связи с этим, **целью нашей работы** стало сравнительное исследование паттернов цитокинов, вырабатываемых макрофагами человека в результате взаимодействия с антигенами патогенных и слабопатогенных микобактерий *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение культуры макрофагов человека

Макрофаги человека «воспитывали» из мононуклеаров цельной венозной крови здоровых доноров согласно ранее описанной методике [15]. Кратко: мононуклеары были выделены на градиенте фиколла (плотность 1,077 г/мл, ПанЭко, Россия) из крови здоровых доноров. После чего клетки промывали и 3 часа инкубировали в среде DMEM при температуре 37 °C и 5 % CO $_2$ (ПанЭко, Россия). Из прилипших к пластику моноцитов «воспитывали» макрофаги в присутствии 10 % «активной» человеческой сыворотки. Сыворотку получали от тех же доноров, что и кровь для выделения моноцитов, либо использовали донорскую сыворотку от доноров с идентичной группой крови AB0 и резус-фактором. По экспрессии макрофагального маркера CD163 судили об обогащении культуры моноцитов макрофагами человека.

Здоровые доноры, включенные в исследование, подписали бланк добровольного информированного согласия участия в научном исследовании до момента начала исследования. Все исследования с использованием человеческого биоматериала соответствовали Хельсинкской декларации [16] и были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол № 1/2 от 17 января 2025 г). Биоматериал (цельная венозная кровь) был получен от здоровых доноров после января 2025 г.

Микобактериальные антигены

В исследовании в качестве антигенов использовали культуральный фильтрат (КФ) *M. tuberculosis* H37Rv, *M. avium* и *M. kansasii* из коллекции ФГБНУ «ЦНИИТ», полученный по ранее описанной методике [17].

КФ *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii* использовали в качестве антигенов микобактерий в экспериментах *in vitro* в дозе 10 мкг/мл.

Культивирование макрофагов

Сравнение активации макрофагов под действием микобактериальных антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii* проводили в системе *in vitro* на модели макрофагов человека. Для этого культуру моноцитов крови культивировали в течение 5 дней в присутствии 10 % активной человеческой сыворотки. «Воспитанные» таким образом макрофаги М0 культивировали с микобактериальными антигенами. Через 24 часа культивирования исследовали изменение профиля экспрессии генов макрофагов М0 и продукцию данными клетками про- и противовоспалительных факторов. В качестве отрицательного контроля использовали культуру «наивных» макрофагов, культивируемых без микобактериальных антигенов.

Выделение РНК, получение кДНК

Выделение суммарной РНК из культуры клеток макрофагов человека проводили с помощью TRIzol (ThermoFisher Scientific (Invitrogen), США) в соответствии с инструкцией производителя, без дополнительных модификаций. Для получения комплементарной ДНК (кДНК) использовали набор SuperScript™ III Reverse Transcriptase (ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с рекомендациями изготовителя. В качестве матрицы в реакцию обратной транскрипции брали 1 мкг суммарной РНК.

Для определения уровня экспрессии генов использовали метод полуколичественного ПЦР в реальном времени (TaqMan®), для чего использовали готовые наборы TaqMan™ Gene Expression Assay (ThermoFisher Scientific (ABI), США). GAPDH использовали в качестве гена домашнего хозяйства.

Определение концентрации белков

Для определения концентрации цитокинов и хемокинов в супернатантах культур клеток методом иммуноферментного анализа использовали готовые наборы Human DuoSet ELISA (R&D Systems, США) в соответствии с рекомендацией производителя, без дополнительных модификаций.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку проводили в пакете статистических программ GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, США) с использованием множественного *t*-теста (*t*-теста Стьюдента) с поправкой на множество Холм – Сидак. Для проверки нормальности распределения использовали тест Шапиро – Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было показано, что под действием антигенов *M. tuberculosis* в макрофагах достоверно усиливалась экспрессия генов цитокинов *il6*, *tnf* и *ifnγ* (рис. 1А, Г и рис. 2А). Антигены *M. avium* приводили к увеличению экспрессии *il6*, *nf-il6* и *il12* (рис. 1А, Б и рис. 2Б). Для *il12* экспрессия была достоверно выше, чем при взаимодействии макрофагов с антигенами *M. tuberculosis* (рис. 2Б). Влияние антигенов *M. kansasii* на изменение экспрессионного профиля макрофагов выражалось в усилении экспрессии *il6*, *nf-il6*, *il1β*, *tnf* и *il12* (рис. 1 и рис. 2Б).

Причем в случае взаимодействия макрофагов с антигенами *M. kansasii* экспрессия *il6* и *il1β* была достоверно выше, чем в случае *M. avium* и *M. tuberculosis* (рис. 1А, В). Экспрессия *nf-il6* была достоверно выше в случае *M. avium* и *M. kansasii* в сравнении с *M. tuberculosis* и не отличалась между собой (рис. 1Б). Максимальную

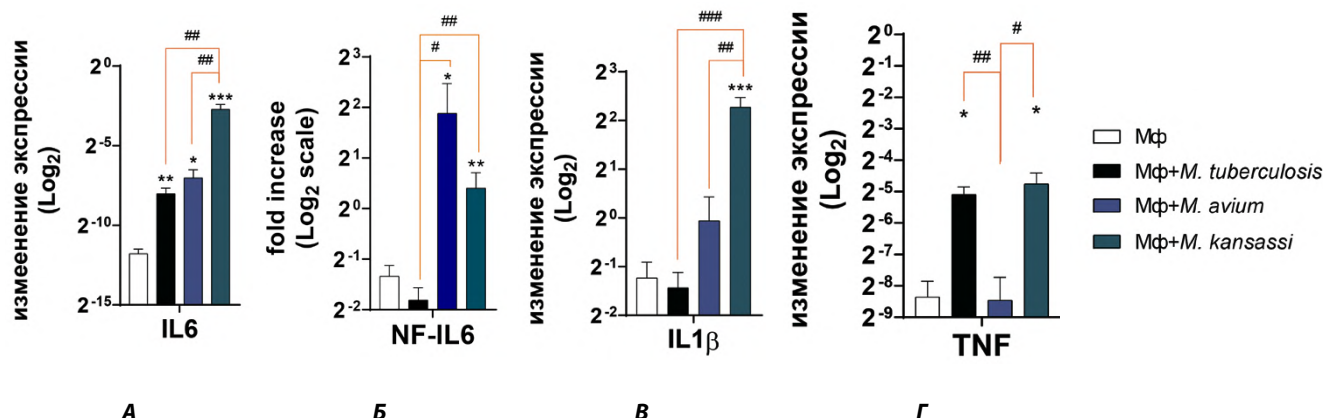


РИС. 1.

Изменение экспрессии IL6 (А), NF-IL6 (Б), IL1β (В) и TNF (Г) в макрофагах под действием антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii*

Представлены средние значения Mean ± SEM (n = 3 повтор на группу); * – достоверное отличие от контроля (Mφ без микобактериальных антигенов): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. # – достоверные различия между группами: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

FIG. 1.

Changes in expression of IL6 (A), NF-IL6 (B), IL1B (B), and TNF (Г) in macrophages upon stimulation with *M. tuberculosis*, *M. avium*, and *M. kansasii* antigens

Data are presented as mean ± SEM (n = 3 biological replicates per group). * – significant difference from the control group (macrophages cultured without mycobacterial antigens): * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; # – significant differences between groups: # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$; ### – $p < 0.001$.

экспрессию *tnf* стимулировали антигены *M. kansasii* и *M. tuberculosis* (рис. 1Г).

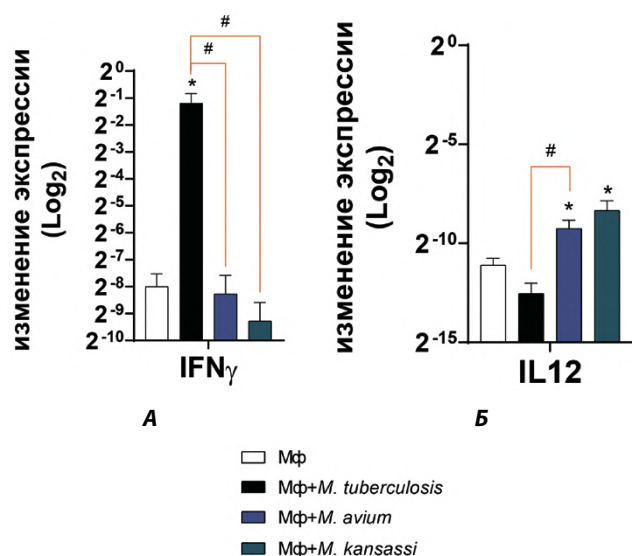


РИС. 2.

Изменение экспрессии IFN γ (А), IL12 (Б) в макрофагах под действием антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii*. Представлены средние значения Mean $\pm$ SEM ($n = 3$ повтор на группу); * – достоверное отличие от контроля (Мф без микобактериальных антигенов): * – $p < 0,05$. # – достоверные различия между группами: # – $p < 0,05$.

FIG. 2.

Changes in expression of IFN γ (A) and IL12 (B) in macrophages upon stimulation with *M. tuberculosis*, *M. avium*, and *M. kansasii* antigens

Data are presented as mean $\pm$ SEM ($n = 3$ biological replicates per group). * – significant difference from the control group (macrophages cultured without mycobacterial antigens): * – $p < 0.05$. # – significant differences between groups: # – $p < 0.05$.

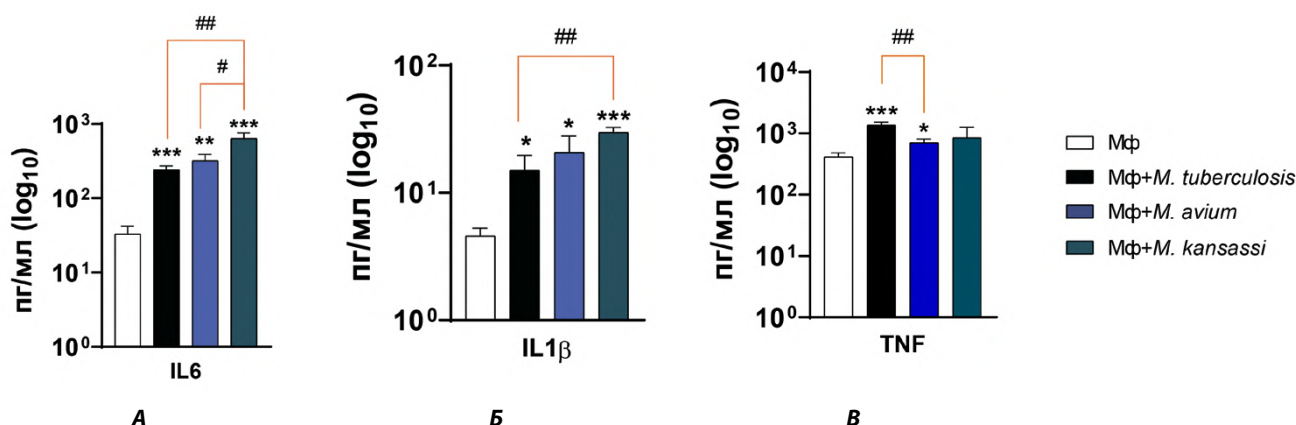


РИС. 3.

Изменение концентрации IL-6 (А), IL-1 β (Б) и TNF (В) в макрофагах под действием антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii*

Представлены средние значения Mean $\pm$ SEM ($n = 3$ повтор на группу); * – достоверное отличие от контроля (Мф без микобактериальных антигенов): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. # – достоверные различия между группами: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Таким образом, стимуляция макрофагов антигенами разных микобактерий приводит к формированию различных фенотипов клеток:

- протективного (*M. tuberculosis*) – с экспрессией IL6, IFN γ и TNF;
- провоспалительного (*M. kansasii*) – с активной экспрессией IL6, IL1 β и TNF;
- амбивалентного (*M. avium*) – с экспрессией IL6, IL12.

Данные, полученные при исследовании продукции цитокинов макрофагами человека под действием антигенов различных микобактерий, подтверждали результаты экспрессионного профиля. Было показано, что для макрофагов, культивируемых с антигенами *M. tuberculosis* характерна продукция IL-6, IL-1 β , TNF, IFN γ и двух форм IL-12 (IL-12p70 и IL-12p40) (рис. 3 и 4).

Макрофаги, культивируемые с антигенами *M. avium*, продуцировали IL-6, IL-1 β , TNF, IFN γ и IL-12p40, причем продукция IFN γ была достоверно выше в случае культивирования макрофагов с культуральным фильтратом *M. tuberculosis* в сравнении с другими группами (рис. 3 и 4).

Для клеток, культивируемых с антигенами *M. kansasii*, была характерна продукция IL-6, IL-1 β , IFN γ и IL-12p40 (рис. 3 и 4). Причем, макрофаги, стимулированные культуральным фильтратом *M. kansasii* секретировали достоверно больше IL-6, IL-1 β , и IL-12p40 в сравнении с другими экспериментальными группами (рис. 3 и 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Понимание особенностей реакции макрофагов на антигены различных видов микобактерий может

FIG. 3.

Changes in production of IL-6 (A), IL-1 β (Б), and TNF (В) in macrophages upon stimulation with *M. tuberculosis*, *M. avium*, and *M. kansasii* antigens

Data are presented as mean $\pm$ SEM ($n = 3$ biological replicates per group). * – significant difference from the control group (macrophages cultured without mycobacterial antigens): * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$. # – significant differences between groups: # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$.

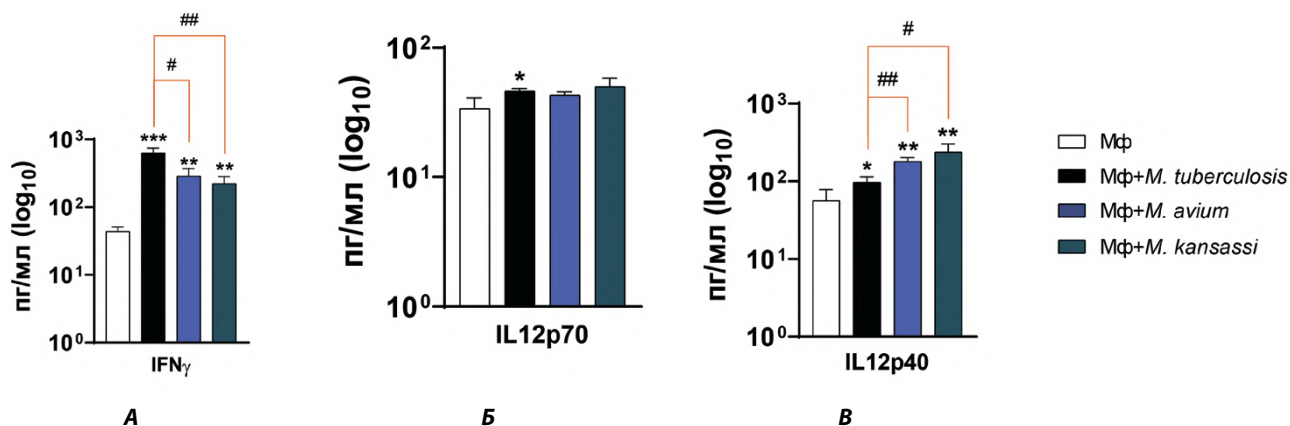


РИС. 4.

Изменение концентрации IFN γ (А), IL-12p70 (Б) и IL-12p40 (В) в макрофагах под действием антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii*

Представлены средние значения Mean $\pm$ SEM ($n = 3$ повтор на группу); * – достоверное отличие от контроля (Mφ без микобактериальных антигенов): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. # – достоверные различия между группами: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

FIG. 4.

Changes in production of IFN- γ (A), IL-12p70 (Б), and IL-12p40 (В) in macrophages upon stimulation with *M. tuberculosis*, *M. avium*, and *M. kansasii* antigens

Data are presented as mean $\pm$ SEM ($n = 3$ biological replicates per group). * – significant difference from the control group (macrophages cultured without mycobacterial antigens): * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$. # – significant differences between groups: # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$.

помочь в поиске новых лекарственных мишеней. В нашем исследовании мы сравнили реакцию макрофагов на комплексные антигены *M. tuberculosis* H37Rv и двух видов НТМБ по их способности продуцировать ряд ключевых цитокинов *in vitro*. В результате проведенных исследований нами получена интересная картина дифференцированной экспрессии и секреции цитокинов макрофагами в ответ на стимуляцию антигенами вирулентных и слабовирулентных микобактерий (Рис. 1–4). При стимуляции антигенами *M. tuberculosis* преобладает продукция IFN γ и TNF, а при стимуляции антигенами НТМБ – IL-1, IL-6 и IL-12. Следует подчеркнуть, что данная закономерность наблюдается как при регистрации транскрипции соответствующих генов, так и при определении продукции белка.

Другие исследователи также сравнивали различные виды НТМБ с *M. tuberculosis* или без них в макрофагальных моделях инфекции [18–20]. Несмотря на то, что в отличие от нашей работы, в большинстве этих исследований использовалась модель заражения макрофагов живой культурой микобактерий и проводилась количественная оценка микобактериальной нагрузки, значительные различия в длительности наблюдения за инфицированными клетками и в анализируемых данных позволяют провести аналогию между этими исследованиями и нашим.

Мононуклеарные клетки, такие как моноциты и макрофаги, представляют собой профессиональные фагоциты, обладающие высокой эффективностью в защите организма от различных патогенов, включая микобактерии туберкулеза и НТМБ. Благодаря достижениям в области классификации подвидов мононуклеарных клеток, изучения их фенотипических и функциональных свойств, а также модуляции при различных заболеваниях, проводятся исследования, направленные

на выявление биомаркеров, полученных из моноцитов, которые могут быть использованы в диагностических и лечебных целях.

Система защиты от НТМБ регулируется макрофагами посредством прямого уничтожения микобактерий и выработки IL-12, который активирует естественные киллеры или Т-клетки для секреции IFN γ . IL12 и IFN γ опосредуют перекрестные взаимодействия между врожденным и адаптивным иммунитетом против НТМБ. Эффективный Th1-иммунитет, опосредованный IL12, IFN γ и TNF, необходим для устранения или ограничения внутриклеточной инфекции НТМБ.

Beltan E. et al. (2000) провели исследование, в ходе которого инфицировали моноцитарные макрофаги человека различными патогенными микобактериями (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii* или *M. xenopi*) и непатогенными микобактериями (*M. smegmatis*, *M. phlei*). Затем они измерили уровень индукции различных цитокинов. В результате исследования было обнаружено, что непатогенные микобактерии индуцируют более высокие уровни TNF и GM-CSF, а также, в меньшей степени, больше IL-6, по сравнению с патогенными микобактериями [18].

В исследовании Song C.H., et al. (2003) были измерены уровни IL-8 в моноцитах человека. Было установлено, что *M. smegmatis* индуцирует значительно более высокие уровни IL-8 по сравнению с клетками, инфицированными *M. tuberculosis* H37Rv [19].

Используя макрофагальную клеточную линию THP1, Feng Z., et al. (2020) продемонстрировали интересную картину дифференцированной продукции цитокинов и хемокинов у макрофагов, инфицированных различными видами микобактерий: быстрорастущими, медленно растущими и *M. tuberculosis*. В целом, *M. smegmatis* стимулировала выработку большего

количества провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12 и TNF), а также IL-10, по сравнению с *M. abscessus*. Однако эти два вида быстрорастущих микобактерий вызывали выработку одинакового количества хемокинов (IL-8, MCP-1 и MIP-1 α). При сравнении *M. tuberculosis* и медленно растущей *M. avium*, последняя стимулировала выработку большего количества IL-1 β , IL-6, IL-12p70, TNF и IL-10. В то же время, все три вида НТМБ вызывали выработку сходного количества IL-8, MCP-1 и MIP-1 α [20].

Zhao S., et al (2024) исследовали уровень цитокинов в плазме крови пациентов с заболеваниями легких, вызванными НТМБ, в качестве маркеров патогенеза и ответа на лечение. В результате анализа совокупности комбинаций различных цитокинов плазмы, в частности, IL-1 β , IL-6 и IL-10, была выявлена их потенциальная эффективность в дифференциальной диагностике больных нетуберкулезными микобактериозами с различной микобактериальной нагрузкой. При этом IL-6 и IL-10 оказались перспективны в качестве биомаркеров раннего ответа на лечение. Комбинация IL-6 и IL-1 β продемонстрировала высокую способность к дифференциации между группами пациентов с положительным ответом на антибактериальную химиотерапию и без него, а также между больными нетуберкулезными микобактериозами и ТБ [13].

Методом цифрового пространственного профилирования легочной ткани больных микобактериозом легких Koh J., et al. (2024) продемонстрировали уникальные паттерны экспрессии генов в Т-клетках и макрофагах. Путем анализа обогащения групп генов было показано, что пути, связанные с презентацией и процессингом антигена, были активированы у таких больных преимущественно в легочных макрофагах. В тканях пораженного легкого отмечалось увеличенное содержание макрофагов с повышенной экспрессией генов, связанных с фенотипом M1 (CD40 и CD80). При этом выраженность маркеров активации Т-клеток оставалась без изменений [21].

Таким образом, результаты нашего и других рассмотренных здесь исследований свидетельствуют о том, что макрофаги могут быть использованы в качестве терапевтической мишени для фокусирования антибактериального иммунитета. В настоящее время изучаются новые методы лечения ТБ, лепры и нетуберкулезных микобактериозов, основанные на воздействии на определённые типы клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены особенности реакции макрофагов на антигены микобактерий различных видов. Это позволило более полно охарактеризовать механизмы, посредством которых туберкулезные и НТМБ вызывают устойчивую инфекцию макрофагов. Дальнейшие исследования взаимодействия между хозяином и микобактериями в макрофагах и других типах клеток могут привести

к открытию новых лекарственных мишеней для борьбы с трудноизлечимыми инфекциями.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы НИР ГЗ FURE-2025-0018.

Выражение признательности

Коллектив авторов выражает благодарность лаборанту-исследователю лаборатории биотехнологии ФГБНУ «ЦНИИТ» Коркиной Е.Д. за помощь в наработке биомассы культур микобактерий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2024*. Geneva Switzerland: 2024 Contract No.: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [2024]. URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7292c91e-ffb0-4cef-ac39-0200f06961ea/content> [April 20, 2026].
2. Zheng W, Chang IC, Limberis J, Budzik JM, Zha BSH, Howard Z, et al. *Mycobacterium tuberculosis* resides in lysosome-poor monocyte-derived lung cells during chronic infection. *PLoS Pathog*. 2024; 20(5): e1012205. doi: 10.1371/journal.ppat.1012205
3. Bo H, Moure UAE, Yang Y, Pan J, Li L, Wang M, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-macrophage interaction: Molecular updates. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1062963. doi: 10.3389/fcimb.2023.1062963
4. Cronan MR, Beerman RW, Rosenberg AF, Saelens JW, Johnson MG, Oehlers SH, et al. Macrophage Epithelial Reprogramming Underlies Mycobacterial Granuloma Formation and Promotes Infection. *Immunity*. 2016; 45(4): 861–876. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.014
5. Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Касимцева С.А., Щепихин Е.И., Смирнова Т.Г. и др. Побочные реакции при лечении пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких и возможности их решения. *Терапевтический архив*. 2024; 96(11): 1049–1055. [Vladimirova EB, Shmelev EI, Zaytseva AS, Kasimtseva SA, Shchepikhin EI, Smirnova TG, et al. Adverse reactions in the treatment of patients with non-tuberculous lung mycobacterial pulmonary disease and the possibility of their solution. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024; 96(11): 1049–1055 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2024.11.202992
6. Kang K, Kim JY, Yim JJ, Kim D. Gut-lung axis and microbiome alterations in mycobacterial infections: from pathogenesis to therapeutic potential. *Gut Microbes*. 2026; 18(1): 2612428. doi: 10.1080/19490976.2025.2612428
7. Dahl VN, Molhave M, Floe A, van Ingen J, Schön T, Lillebaek T, et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic re-

view. *Int J Infect Dis.* 2022; 125: 120–131. doi: 10.1016/j.ijid.2022.10.013

8. Wosen JE, Mukhopadhyay D, Macaubas C, Melins ED. Epithelial MHC Class II expression and its role in antigen presentation in the gastrointestinal and respiratory tracts. *Front Immunol.* 2018; 9: 2144. doi: 10.3389/fimmu.2018.02144

9. Егорова А.Д., Карпина Н.Л., Еремеев В.В. Иммунологические и генетические особенности человеческого организма, связанные с микобактериозом органов дыхания (обзор литературы). *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2025; 103(1): 94–101. [Egorova AD, Karpina NL, Yermeev VV. Immunological and Genetic Features of the Human Body Associated with Respiratory Mycobacteriosis (Literature Review). *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2025; 103(1): 94–101. (In Russ.)]. doi: 10.58838/2075-1230-2025-103-1-94-101

10. Roque S, de Sá-Calçada D, Cerqueira-Rodrigues B, Monteiro S, Guerreiro SG, Palha JA, et al. Chronic *Mycobacterium avium* infection differentially affects the cytokine expression profile of three mouse strains, but has no effect on behavior. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 6199. doi: 10.1038/s41598-023-33121-2

11. Andalibi F, Bostanghadiri N, Amirmozafari N, Irajian G, Mirkalantari S. Efficacy and treatment outcome of infected patients with pulmonary *Mycobacterium kansasii*: A systematic review. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2024; 36: 100463. doi: 10.1016/j.jctube.2024.100463

12. Mussi VO, Simão TLBV, Almeida FM, Machado E, de Carvalho LD, et al. A murine model of *Mycobacterium kansasii* infection reproducing necrotic lung pathology reveals considerable heterogeneity in virulence of clinical isolates. *Front Microbiol.* 2021; 12: 718477. doi: 10.3389/fmicb.2021.718477

13. Zhao S, Zhang Z, Xu J, Zhou Z, Wu Y, Wu Y, et al. Plasma cytokine levels as markers of pathogenesis and treatment response in patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res.* 2024; 57: e13755. doi: 10.1590/1414-431X2024e13755

14. Scriba TJ, Maseeme M, Young C, Taylor L, Leslie AJ. Immunopathology in human tuberculosis. *Sci Immunol.* 2024; 9(102): eado5951. doi: 10.1126/sciimmunol.ado5951

15. Шепелькова Г.С., Евстифеев В.В., Еремеев В.В. Гиперэкспрессия miR-222-3p в культуре инфицированных *Mycobacterium Tuberculosis* макрофагов не оказывает влияния на их бактериостатическую активность. *Инфекция и иммунитет.* 2024; 14(3): 532–538. [Shepelkova GS, Evstifeev VV, Yermeev VV. Overexpressing miR-222-3p in cultured mycobacterium tuberculosis-infected macrophages does not affect their bacteriostatic activity. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2024; 14(3): 532–538. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-OMI-16717

16. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013; 310(20): 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053

17. Авдиенко В.Г., Бабаян С.С., Бочарова И.В. Характеристики и применение моноклональных антител против *Mycobacterium kansasii*. *Вестник ЦНИИТ.* 2024; 4(29): 51–63. [Avdienko VG, Babayan SS, Bocharova IV. Characteristics and application of monoclonal antibodies against *Mycobacterium kansasii*. *Vestnik CNIIT.* 2024; 4(29): 51–63. (In Russ.)]. doi: 10.57014/2587-6678-2024-8-4-51-63

18. Beltan E, Horgen L, Rastogi N. Secretion of cytokines by human macrophages upon infection by pathogenic and non-pathogenic mycobacteria. *Microb Pathog.* 2000; 28: 313–318. doi: 10.1006/mpat.1999.0345

19. Song CH, Lee JS, Kim HJ, Park JK, Paik TH, Jo EK. Interleukin-8 is differentially expressed by human-derived monocytic cell line U937 infected with *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv and *Mycobacterium marinum*. *Infect Immun.* 2003; 71: 5480–5487. doi: 10.1128/iai.71.10.5480-5487.2003

20. Feng Z, Bai X, Wang T, Garcia C, Bai A, Li L, et al. Differential Responses by Human Macrophages to Infection with *Mycobacterium tuberculosis* and Non-tuberculous Mycobacteria. *Front Microbiol.* 2020; 11: 116. doi: 10.3389/fmicb.2020.00116

21. Koh J, Kim S, Kim JY, Yim JJ, Kwak N. Immunologic features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease based on spatially resolved whole transcriptomics. *BMC Pulm Med.* 2024; 24(1): 392. doi: 10.1186/s12890-024-03207-2

Сведения об авторах

Зайцева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник/заведующий отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: anyasyls@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7155-5730>

Чибанюк Евгения Ивановна – лаборант-исследователь лаборатории биотехнологии, отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: e.chebanyuk@ctri.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8367-1334>

Авдиенко Вадим Григорьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии, отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: v.avdienko@ctri.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1991-9549>

Еремеев Владимир Витальевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник/заведующий отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: yermeev56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6608-7557>

Шепелькова Галина Сергеевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник/заведующий лаборатории биотехнологии, отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: shepelkovag@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-6854-7932>

Information about the authors

Anna S. Zaiceva – Cand. Sc. (Med.), Senior Scientist, head of the Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Techniques, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: anyasyls@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7155-5730>

Evgenia I. Chebanyuk – research assistant, laboratory for biotechnology, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: e.chebanyuk@ctri.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8367-1334>

Vadim G. Avdienko – Cand. Sc. (Med.), Senior Scientist, Laboratory for biotechnology, immunology department, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: v.avdienko@ctri.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1991-9549>

Vladimir V. Yermeev – Dr. Sc. (Med.), Chief Scientist, head of Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: yermeev56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6608-7557>

Galina S. Shepelkova – Dr. Sc. (Biol.), Lead Scientist, head of the laboratory for biotechnology, immunology department, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: shepelkovag@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-6854-7932>

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Зайцева А.С. – постановка экспериментов, анализ и интерпретация данных, написание рукописи;

Чебанюк Е.И. – постановка экспериментов;

Авдиенко В.Г. – постановка экспериментов;

Еремеев В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, написание рукописи;

Шепелькова Г.С. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.