



## Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс

К. Ю. САМСОНОВ<sup>1</sup>, А. В. МОРДЫК<sup>1</sup>, А. Р. АРОЯН<sup>2</sup>, Т. Л. БАТИЩЕВА<sup>2</sup>, О. Г. ИВАНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

<sup>2</sup>БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить влияние полиморфизма rs6707530 гена *FN1* и полиморфизма rs1150754 гена *TNXB* на динамику заживления деструкции легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

**Материалы и методы.** В исследование включено 82 пациента старше 18 лет с впервые выявленным туберкулезом легких в фазе распада. На 2, 4 и 6-м мес. исследования проводилась оценка рентгенологических данных. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от эффективности интенсивной фазы химиотерапии.

**Результаты.** В группе пациентов с эффективным курсом химиотерапии чаще встречались носители аллеля G ( $p < 0,001$ ) и генотипа T/G ( $p = 0,01$ ) в локусе rs6707530 гена *FN1*. При этом генотип T/T ( $p = 0,002$ ) и аллель T ( $p < 0,001$ ) доминировали среди пациентов с сохранением деструкции легочной ткани после интенсивной фазы химиотерапии.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, полиморфизм генов, фибронектин, тенасцин, распад легочной ткани

**Для цитирования:** Самсонов К. Ю., Мордык А. В., Ароян А. Р., Батищева Т. Л., Иванова О. Г. Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 7-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-7-13>

## Reparation of lung tissue in newly detected pulmonary tuberculosis as genetically determined process

K. YU. SAMSONOV<sup>1</sup>, A. V. MORDYK<sup>1</sup>, A. R. AROYAN<sup>2</sup>, T. L. BATISCHEVA<sup>2</sup>, O. G. IVANOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>2</sup>Clinical TB Dispensary, Omsk, Russia

ABSTRACT

**The objective of the study** is to assess the effect of rs6707530 polymorphism of the *FN1* gene and rs1150754 polymorphism of the *TNXB* gene on the healing of lung tissue destruction in patients with newly detected pulmonary tuberculosis.

**Subjects and methods.** 82 patients older 18 years with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with destruction were enrolled in the study. X-ray data were assessed on the 2nd, 4th and 6th months of the study. Patients were divided into 2 groups depending on the efficacy of chemotherapy intensive phase.

**Results.** In the group of patients with an effective course of chemotherapy, the frequency of carriers of G allele ( $p < 0.001$ ) and T/G genotype ( $p = 0.01$ ) in rs6707530 locus of the *FN1* gene was higher. While T/T genotype ( $p = 0.002$ ) and T allele ( $p < 0.001$ ) prevailed among the patients with persisting destruction of lung tissue after the intensive phase of chemotherapy.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, gene polymorphism, fibronectin, tenascin, lung tissue destruction

**For citations:** Samsonov K.Yu., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Batischeva T.L., Ivanova O.G. Reparation of lung tissue in newly detected pulmonary tuberculosis as genetically determined process. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 7-13. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-7-13>

Для корреспонденции:  
Самсонов Кирилл Юрьевич  
E-mail: pablo-1911@mail.ru

Correspondence:  
Kirill Yu. Samsonov  
Email: pablo-1911@mail.ru

Распад легочной ткани является одной из ведущих причин формирования хронического течения туберкулеза и не всегда позволяет достичь прекращения бактериовыделения у пациента [2, 6, 7].

Механизм деструкции паренхимы легкого при туберкулезе многогранен и достаточно хорошо изучен. Основную роль в этом процессе сегодня отдают матриксным металлопротеиназам (ММП), в частности ММП-1, -2, -3, -8, -9, -10, продуцируемым иммунокомпетентными клетками. ММП относятся к семейству Zn<sup>2+</sup>- и Ca<sup>2+</sup>-зависимых эндопептидаз, участвующих в remodelировании соединительной ткани посредством разрушения ее органических компонентов при физиологических значениях рН.

Данные ферменты являются индуцируемыми, их активность повышается в тканях в ответ на стимуляцию цитокинами, гипоксией, а также инфекционными агентами, в частности *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [8-10, 12, 18, 20, 21, 23]. Помимо непосредственной дезорганизации внеклеточного матрикса, ММП опосредованно воздействуют на данный процесс. Из последних исследований стало известно, что, например, ММП-8, -9 могут инактивировать путем протеолиза такие хемокины, как CXCL-9 и CXCL-10, которые в свою очередь ответственны за хемотаксис Т-лимфоцитов в очаг воспаления [17].

Долгое время считалось, что в очаге специфического воспаления при туберкулезе основную роль

играют макрофаги и Т-лимфоциты. Некоторые взгляды на патогенез инфекционных, ряда аутоиммунных, сердечно-сосудистых, а также онкологических заболеваний изменились после того, как V. Brinkmann et al. в 2004 г. описали новую стратегию антимикробного действия нейтрофилов – формирование во внеклеточном пространстве сетеподобных структур (нейтрофильных внеклеточных ловушек – НВЛ, или NETs) [1]. Суть данного процесса заключается в еще одной форме программированной гибели нейтрофила, в результате которой под воздействием триггерных факторов (молекулярных детерминант микроорганизмов, цитокинов, гипоксии и т. д.) происходит активация NADPH-оксидазы, генерируются активные формы кислорода, исходом чего является освобождение во внеклеточное пространство массы биологически активных веществ в виде молекулярного облака, состоящего преимущественно из цитруллинированных гистонов, протеаз и антимикробных пептидов. Сам процесс получил название нетоз (NETosis). Так как нетоз сопровождается повышенным образованием тромбина, во избежание тромбообразования в циркуляторном русле принципиальным моментом данного механизма является предшествующая фиксация нейтрофила к тканевым структурам соединительной ткани, одними из которых являются фибронектин и тенасцины [3, 13, 14].

После открытия нетоз стали активно изучать и при активном туберкулезе. Имеются данные как о положительной роли нетоза при туберкулезе (ранняя элиминация МБТ из дыхательных путей, сдерживание распространения туберкулезного процесса), так и о его негативной стороне, ведь гипоксия и МБТ провоцируют избыточное образование НВЛ, тем самым сопутствуют деструкции межклеточного матрикса и, соответственно, раннему появлению полостей в легком [5, 11, 19, 15, 22, 25].

На примере колоректального рака было доказано, что локус rs6707530 гена *FN1* ассоциирован с повышенной экспрессией фибронектина в зоне альтерации [16]. Также доказана роль полиморфизма rs1150754 гена *TNXB* в развитии и неблагоприятном течении аутоиммунных заболеваний, в частности системной красной волчанки [24].

Связь полиморфизма генов фибронектина со скоростью заживления деструкции легочной ткани, вызванной туберкулезом, не изучалась.

Цель исследования: оценить влияние полиморфизма rs6707530 гена *FN1* и полиморфизма rs1150754 гена *TNXB* на динамику заживления деструкции легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

### Материалы и методы

В исследование включено 82 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких в фазе распада старше 18 лет, поступивших на лечение в БУЗОО «КПТД»

в 2018 г. Диагноз «туберкулез» устанавливался на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования легких, данных микробиологического исследования мокроты.

Критериями невключения являлись наличие: иммунодефицита, ВИЧ-инфекции, внелегочного туберкулеза, микобактериоза, отрыв от лечения и/или летальный исход до завершения интенсивной фазы химиотерапии (ХТ), таких клинических форм туберкулеза, как фиброзно-кавернозная, цирротическая, кавернозная, отказ от участия в исследовании. Все пациенты получали курс ХТ в соответствии с установленной чувствительностью МБТ по данным полимеразной цепной реакции, посева на жидкие и плотные питательные среды.

Оценка рентгенологической динамики проводилась через 2, 4 и 6 мес. ХТ.

В зависимости от закрытия полостей распада после основного курса ХТ по истечении 6 мес. все больные разделены на две группы. В основную группу (ОГ) включены 54 человека с неэффективным курсом ХТ. Критериями неэффективности являлись сохранение и/или появление полости распада, сохранение или появление бактериовыделения (по данным микроскопии), отсутствие или отрицательная рентгенологическая динамика. Клинические формы туберкулеза в группе ОГ распределились следующим образом: 85,2% (46 пациентов) – инфильтративный туберкулез, 7,4% (4) – диссеминированный туберкулез и 7,4% (4) – казеозная пневмония.

Группа сравнения (ГС) – 28 человек с эффективным курсом ХТ. Критериями эффективности были прекращение бактериовыделения (по данным микроскопии), положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полости распада, уплотнения и/или рассасывания очагов и инфильтрации. Клинические формы в ГС распределились следующим образом: в 96,4% (27 пациентов) был инфильтративный туберкулез, в 3,6% (1) – диссеминированный туберкулез.

Исследованы ДНК и супернатанты культуральных суспензий мононуклеарных лейкоцитов, выделенных из периферической крови пациентов, взятой утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл.

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции [4]. Типирование полиморфного локуса rs6707530 гена *FN1* и локуса rs1150754 гена *TNXB* выполняли с помощью метода Fluorescent melt curve analysis (FMCA) с использованием флуоресцентно меченного олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализа кривых плавления.

Амплификация проводилась с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 55 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8 с, отжиг праймеров и последующая элонгация при 58°C – 20 с (каждый шаг сопровождался

регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции используемых флюорофоров), затем проводилась денатурация полученных амплификационных продуктов при 96°C – 20 с, гибридизация с зондом при 40°C – 20 с и съем кривой плавления полученных гибридных молекул в диапазоне 40-80°C с шагом 0,5°C в течение 10 с.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета Statistica 6. Использовались методы описательной и сравнительной статистики (с помощью непараметрических методов:  $\chi^2$  Пирсона и точного теста Фишера).

**Таблица 1. Распределение пациентов по полу, возрасту, бактериовыделению и распространенности туберкулезного процесса в группах**

**Table 1. Distribution of patients by sex, age, bacterial excretion and severity of tuberculosis in the groups**

Показатели	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p ( $\chi^2$ )
	пол		
Муж	45 (83,3)	24 (85,7)	0,8
Жен	9 (16,7)	4 (14,3)	
<b>Возраст</b>			
18-44 года	25 (46,3)	14 (50)	0,7
45-59 лет	23 (42,6)	9 (32,1)	0,3
60-74 года	6 (11,1)	5 (17,9)	0,4
<b>Бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии</b>			
10-99 КУМ в 100 п/з (+)	9 (16,7)	4 (14,3)	0,9
1-10 КУМ в 1 п/з (++)	12 (22,2)	4 (14,3)	0,6
Более 10 КУМ в 1 п/з (+++)	19 (35,2)	9 (32,1)	0,8
КУМ не обнаружены	14 (25,9)	11 (39,3)	0,2
<b>Бактериовыделение, подтвержденное методом посева на ППС</b>			
Роста нет	1 (1,8)	5 (17,9)	0,03 (ТТФ)
1-20 КОЕ (+)	7 (13)	5 (17,9)	0,8
21-100 КОЕ (++)	8 (14,8)	3 (10,7)	0,8 (ТТФ)
Более 100 КОЕ (+++)	38 (70,4)	15 (53,5)	0,1
<b>Распространенность ТБ-процесса</b>			
Односторонний	16 (29,6)	19 (67,9)	0,003
Двусторонний	38 (70,4)	9 (32,1)	

*Примечание:* здесь и в последующих таблицах КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; ППС – плотные питательные среды; КОЕ – колониеобразующая единица; ТТФ – использован точный тест Фишера; p – уровень статистической значимости

**Таблица 2. Частота сопутствующих заболеваний в группах**

**Table 2. The frequency of comorbidities in the groups**

Сопутствующие заболевания	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p ( $\chi^2$ )
Нет	31 (57,4)	17 (60,7)	0,7
Хроническая обструктивная болезнь легких	11 (20,4)	8 (28,6)	0,4
Заболевания желудочно-кишечного тракта	3 (5,6)	3 (10,7)	0,4 (ТТФ)
Сахарный диабет	2 (3,7)	0	0,3 (ТТФ)
Новообразования	0	2 (7,1)	0,3 (ТТФ)
Сердечно-сосудистые	7 (13)	5 (17,8)	0,8
Гепатит В и/или С	5 (9,2)	0	0,1 (ТТФ)

Как видно из приведенных данных, по коморбидности не было статистически значимых различий между группами.

В табл. 3 представлены по группам вид лекарственной устойчивости МБТ, режим ХТ и схема противотуберкулезных препаратов (ПТП) для IV и V режимов. Статистически значимых различий между группами по перечисленным параметрам не выявлено. При этом в обеих группах была высокая доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ.

Обязательным условием этого исследования было лечение пациентов в круглосуточном стационаре с контролируемым приемом ПТП. Ни один пациент самовольно не прерывал интенсивную фазу ХТ, нежелательных реакций на ПТП, требующих временной отмены лечения, не было.

В табл. 4 представлены результаты генотипирования локуса rs6707530 гена *FN1*. Статистически значимым оказалось преобладание гетерозигот (генотип Т/Г) среди пациентов ГС по сравнению с ОГ ( $p = 0,01$ ). Гомозиготы по аллелю Т статисти-

чески значимо преобладали среди пациентов ОГ (37/54), среди пациентов ГС на их долю пришлось 8/28 ( $p = 0,002$ ). Хотя генотип G/G чаще встречался в ГС по сравнению с ОГ, различие не явилось статистически значимым. Носителей аллеля G было больше среди пациентов ГС, их частота составила 42,9% против 17,6% среди пациентов ОГ ( $p < 0,001$ ).

Распределение аллелей и генотипов в локусе rs1150754 гена *TNXB* статистических различий не показало (табл. 5), что может быть связано со слабой адгезивной способностью тенацина X. Возможно, данный гликопротеин несет преимущественно структурную функцию в интерстиции и в незначительной степени участвует в репаративных процессах.

Динамика закрытия полостей распада и сроки негитивации мокроты (бактериоскопически) у пациентов ГС с генотипами Т/Т и Т/Г локуса rs6707530 гена *FN1* представлены в табл. 6.

Статистически значимые различия по рентгенологической динамике получены по срокам закрытия к 4 мес. ХТ: у лиц с генотипом Т/Г они были

**Таблица 3.** Частота видов лекарственной устойчивости МБТ, режимов ХТ и разных схем ПТП для IV и V режимов по группам

**Table 3.** The frequency of drug resistance patterns, chemotherapy regimens and different regimens of anti-tuberculosis drugs for regimens IV and V in the groups

Параметры	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p ( $\chi^2$ )
<b>Виды лекарственной устойчивости МБТ</b>			
Нет	15 (27,8)	7 (25)	0,9
Монорезистентность	3 (5,6)	1 (3,6)	0,7 (ТТФ)
Полирезистентность	3 (5,6)	1 (3,6)	0,7(ТТФ)
МЛУ	24 (44,3)	16 (57,1)	0,3
ШЛУ	9 (16,7)	3 (10,7)	0,4 (ТТФ)
<b>Режимы химиотерапии</b>			
I	15 (27,8)	7 (25)	0,9
II	6 (11,1)	2 (7,1)	0,8 (ТТФ)
IV	28 (51,8)	17 (60,8)	0,4
V	5 (9,3)	2 (7,1)	0,9 (ТТФ)
<b>Схемы ПТП для интенсивной фазы IV, V режимов ХТ</b>			
Сm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z PAS	12 (36,4)	8 (42,1)	0,9
Сm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E	4 (12,1)	7 (36,8)	0,08 (ТТФ)
Сm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E PAS	2 (6)	0	0,7 (ТТФ)
Сm/Km Trd Lfx/Mfx Pto Z PAS	4 (12,1)	1 (5,3)	0,7 (ТТФ)
Bq Trd Pto Z PAS	6 (18,2)	1 (5,3)	0,3 (ТТФ)
Bq,Cs,Lzd,PAS,Z,Lfx	5 (15,2)	2 (10,5)	0,9 (ТТФ)

**Таблица 4.** Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs6707530 гена *FN1* в группах

**Table 4.** Distribution of genotypes and alleles of rs6707530 polymorphism of the *FN1* gene in the groups

Регистрируемый показатель	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p ( $\chi^2$ )
Генотип Т/Т	37 (68,5)	8 (28,6)	0,002
Генотип Т/Г	15 (27,8)	16 (57,1)	0,01
Генотип G/G	2 (3,7)	4 (14,3)	0,08 (ТТФ)
Аллель G	19 (17,6)	24 (42,9)	0,001
Аллель Т	89 (82,4)	32 (57,1)	0,001

**Таблица 5.** Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1150754 гена *TNXB* в группахTable 5. Distribution of genotypes and alleles of rs1150754 polymorphism of the *TNXB* gene in the groups

Регистрируемый показатель	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p ( $\chi^2$ )
Генотип С/С	43 (79,6)	24 (85,7)	0,5
Генотип С/Т	10 (18,5)	4 (14,3)	0,6 (ТТФ)
Генотип Т/Т	1 (1,9)	0	0,7 (ТТФ)
Аллель С	96 (88,9)	52 (92,9)	0,4
Аллель Т	12 (11,1)	4 (7,1)	0,4

**Таблица 6.** Динамика закрытия полостей распада и негитивации мокроты (бактериоскопия) у лиц с генотипами Т/Т и Т/Г полиморфизма rs6707530 гена *FN1* в ГСTable 6. Changes in the cavity healing and sputum conversion (by smear) in persons with T/T and T/G genotypes of rs6707530 polymorphism of the *FN1* gene in CG

Сроки ХТ	Генотип Т/Тm, абс. (100%)	Генотип Т/Г, абс. (100%)	p ТТФ
	частота закрытия полости распада по рентгенологическим данным (нарастающий итог)		
2 мес.	0	5 (31,25)	0,2
4 мес.	1 (12,5)	9 (56,25)	0,046
6 мес.	8 (100)	16 (100)	
	частота негитивации мокроты по бактериоскопии нарастающий итог		
3 месяц	1 (33,3)	1 (9,1)	0,36
4 месяц	2 (66,7)	5 (45,5)	0,4
5 месяц	2 (66,7)	10 (90,9)	0,36
6 месяц	3 (100)	11 (100)	

лучше, чем у лиц с генотипом Т/Т, также они были лучше при сроке 2 мес. ХТ ( $p = 0,2$ ), но к сроку 6 мес. ХТ они сравнялись. Поэтому можно утверждать, что процесс репарации у лиц с генотипом Т/Г начинался в более ранние сроки.

Сравнение сроков негитивации мокроты (бактериоскопия) у лиц с генотипами Т/Г и Т/Т из-за малого числа наблюдений не представляется возможным провести.

Пациентов с генотипом G/G в ГК было всего 4. После 2 мес. интенсивной фазы ХТ у 3 из 4 пациентов закрылись полости распада (у 2 из них была МЛУ возбудителя), еще у 1 пациента это произошло на 6-м мес. лечения (лекарственная устойчивость МБТ только к изониазиду). Бактериовыделителей на момент начала ХТ среди носителей генотипа G/G было всего 3: МЛУ МБТ – у 1 пациента (негитивация мокроты через 4 мес. ХТ), лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду – у 1 (негитивация через 5 мес. ХТ), сохранена лекарственная чувствительность у 1 пациента (негитивация через 6 мес. ХТ).

Таким образом, можно отметить, что более раннее заживление полости распада может быть ассоциировано с носительством аллели G локуса rs6707530 гена *FN1*.

### Заключение

Исходя из представленных данных исследования, отмечено преобладание в группе пациентов с эффективным курсом ХТ (закрытие полостей распада) носителей аллеля G ( $p < 0,001$ ) и генотипа Т/Г ( $p = 0,01$ ) в локусе rs6707530 гена *FN1*, при этом генотип Т/Т ( $p = 0,002$ ) и аллель Т ( $p < 0,001$ ) доминировали среди пациентов с неэффективным курсом ХТ и сохранением деструкции легочной ткани. Хотя различия в сроках закрытия полости распада среди носителей различных генотипов локуса rs6707530 гена *FN1* не являлись статистически значимыми, можно отметить склонность к более раннему заживлению полостей у носителей аллеля G. Данные факты свидетельствуют о значительной роли фибронектина в процессах заживления легочной ткани.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Андрюков Б. Г., Сомова Л. М., Дробот Е. И., Матосова Е. В. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 1 (68). – С. 4-18.
- Гурова Я. В., Мордык А. В., Гурова И. С. Молекулярно-генетические методы исследования у больных с разным течением туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 52-53.
- Короткина О. Л., Генералов И. И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 4. – С. 23-32.
- Кофиади И. А., Ребриков Д. В. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфическая ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой // Генетика. – 2006. – Т. 42, № 1. – С. 22-32.
- Мордык А. В., Иванова О. Г., Нагибина Л. А., Ситникова С. В., Сагалбаева Г. Ж. Применение иммунорепаранта в комплексном лечении деструктивного инфильтративного туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 69-75.
- Мордык А. В., Пузырева Л. В., Батищева Т. Л. Оценка факторов, влияющих на исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 11. – С. 46-50.
- Шейфер Ю. А. Способ прогнозирования закрытия полости распада у пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких на фоне химиотерапии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4 (56). – С. 100-105.
- Ярмолинская М. И., Молотков А. С., Денисова В. М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 61. – С. 113-125.
- Andrade B. B. et al. Heme oxygenase-1 regulation of matrix metalloproteinase-1 expression underlies distinct disease profiles in tuberculosis // *J. Immunology*. – 2015. – Vol. 195, № 6. – P. 2763-2773. doi:10.4049/jimmunol.1500942.
- Belton M. et al. Hypoxia and tissue destruction in pulmonary TB // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, № 12. – P. 1145-1153. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207402.
- Brace P. T. et al. *Mycobacterium tuberculosis* subverts negative regulatory pathways in human macrophages to drive immunopathology // *PLoS Pathogens*. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. e1006367. doi:10.1371/journal.ppat.1006367.
- Brilha S. et al. Early secretory antigenic target-6 drives matrix metalloproteinase-10 gene expression and secretion in tuberculosis // *Am. J. Respir. Cell Molec. Biology*. – 2017. – Vol. 56, № 2. – P. 223-232. doi:10.1165/rcmb.2016-0162OC.
- Brinkmann V. et al. Automatic quantification of in vitro NET formation // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 3. – P. 413. doi:10.3389/fimmu.2012.00413.
- de Melo Mayla Gabryele Miranda et al. Imbalance of NET and alpha-1-antitrypsin in tuberculosis patients is related with hyper inflammation and severe lung tissue damage // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 9. 3147. doi:10.3389/fimmu.2018.03147.
- Dorhoi A., Kaufmann S. H. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis // *Semin Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 153-166. doi: 10.1007/s00281-015-0531-3.
- Kida H. et al. A single nucleotide polymorphism in fibronectin 1 determines tumor shape in colorectal cancer // *Oncol. Reports*. – 2014. – Vol. 32. – P. 548-552. doi: 10.1074/jbc.RA118.005707.
- Monin L., Khader S. A. Chemokines in tuberculosis: the good, the bad and the ugly // *Seminars in Immunology*. – 2014. – Vol. 26.6. – P. 552-558. doi:10.1016/j.smim.2014.09.004.
- Moore R. C. et al. Epigenetic regulation of matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 602. doi:10.3389/fimmu.2017.00602.
- Ong C. W. M. et al. Hypoxia increases neutrophil-driven matrix destruction after exposure to *Mycobacterium tuberculosis* // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 11475. doi:10.1038/s41598-018-29659-1.
- Ong C. W. M. et al. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis // *PLoS Pathogens*. – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. e1004917. doi:10.1371/journal.ppat.1004917.
- Ong C. W. M. et al. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 190. – P. 9-18. doi:10.1164/rccm.201311-2106PP.
- Orto B. N., Stein R. T. Neutrophil extracellular traps in pulmonary diseases: too much of a good thing? // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 311. doi:10.3389/fimmu.2016.00311.
- Andryukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Protective strategies of neutrophilic granulocytes from pathogenic bacteria. *Zdorovye.Meditsinskaya Ekologiya.Nauka*, 2017, no. 1 (68), pp. 4-18. (In Russ.)
- Gurova Ya.V., Mordyk A.V., Gurova I.S. Molecular genetic tests in the patients with a various course of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 52-53. (In Russ.)
- Korotkina O.L., Generalov I.I. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation, functions. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*, 2012, no. 4, pp. 23-32. (In Russ.)
- Kofiadi I.A., Rebrikov D.V. Methods of detection of single-nucleotide polymorphisms: allele-specific PCR and hybridization with oligonucleotide test. *Genetika*, 2006, vol. 42, no. 1, pp. 22-32. (In Russ.)
- Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A., Sitnikova S.V., Sagalbaeva G.Zh. Use of immune restorative agents in the integral treatment of destructive infiltrate tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 10, pp. 69-75. (In Russ.)
- Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Batischeva T.L. Assessment of factors influencing the outcome of new infiltrative pulmonary tuberculosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2015, vol. 87, no. 11, pp. 46-50. (In Russ.)
- Sheyfer Yu.A. The method for predicting cavity healing in patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis during chemotherapy. *Vestnik Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2016, no. 4 (56), pp. 100-105. (In Russ.)
- Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinase and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney*, 2012, no. 61, pp. 113-125. (In Russ.)
- Andrade B.B. et al. Heme oxygenase-1 regulation of matrix metalloproteinase-1 expression underlies distinct disease profiles in tuberculosis. *J.Immunology*, 2015, vol. 195, no. 6, pp. 2763-2773. doi:10.4049/jimmunol.1500942.
- Belton M. et al. Hypoxia and tissue destruction in pulmonary TB. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 12, pp. 1145-1153. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207402.
- Brace P.T. et al. *Mycobacterium tuberculosis* subverts negative regulatory pathways in human macrophages to drive immunopathology. *PLoS Pathogens*, 2017, vol. 13, no. 6, pp. e1006367. doi:10.1371/journal.ppat.1006367.
- Brilha S. et al. Early secretory antigenic target-6 drives matrix metalloproteinase-10 gene expression and secretion in tuberculosis. *Am.J.Respir.Cell Molec.Biology*, 2017, vol. 56, no. 2, pp. 223-232. doi:10.1165/rcmb.2016-0162OC.
- Brinkmann V. et al. Automatic quantification of in vitro NET formation. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 3, pp. 413. doi:10.3389/fimmu.2012.00413.
- de Melo Mayla Gabryele Miranda et al. Imbalance of NET and alpha-1-antitrypsin in tuberculosis patients is related with hyper inflammation and severe lung tissue damage. *Frontiers in Immunology*, 2019, vol. 9, 3147. doi:10.3389/fimmu.2018.03147.
- Dorhoi A., Kaufmann S.H. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis. *Semin Immunopathol.*, 2016, vol. 38, no. 2, pp. 153-166. doi: 10.1007/s00281-015-0531-3.
- Kida H. et al. A single nucleotide polymorphism in fibronectin 1 determines tumor shape in colorectal cancer. *Oncol.Reports*, 2014, vol. 32, pp. 548-552. doi: 10.1074/jbc.RA118.005707.
- Monin L., Khader S.A. Chemokines in tuberculosis: the good, the bad and the ugly. *Seminars in Immunology*, 2014, vol. 26.6, pp. 552-558. doi:10.1016/j.smim.2014.09.004.
- Moore R.C. et al. Epigenetic regulation of matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, pp. 602. doi:10.3389/fimmu.2017.00602.
- Ong C.W.M. et al. Hypoxia increases neutrophil-driven matrix destruction after exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 11475. doi:10.1038/s41598-018-29659-1.
- Ong C.W.M. et al. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis. *PLoS Pathogens*, 2015, vol. 11, no. 5, pp. e1004917. doi:10.1371/journal.ppat.1004917.
- Ong C.W.M. et al. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 2014, vol. 190, pp. 9-18. doi:10.1164/rccm.201311-2106PP.
- Orto B.N., Stein R.T. Neutrophil extracellular traps in pulmonary diseases: too much of a good thing? *Frontiers in Immunology*, 2016, vol. 7, pp. 311. doi:10.3389/fimmu.2016.00311.

23. Shivani S. et al. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58, № 8. – P. 4657-4665. doi:10.1128/AAC.02141-13.
24. Skonieczna K. et al. Genetic similarities and differences between discoid and systemic lupus erythematosus patients within the Polish population // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 228-232. doi:10.5114/pdia.2017.67479.
25. Squeglia F. et al. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: the biochemical consequences of hosting an undesired guest // *Biochemical J.* – 2019. – Vol. 475, № 19. – P. 3123-3140. doi: 10.1042/BCJ20180482.
23. Shivani S. et al. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 8, pp. 4657-4665. doi:10.1128/AAC.02141-13.
24. Skonieczna K. et al. Genetic similarities and differences between discoid and systemic lupus erythematosus patients within the Polish population. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2017, vol. 34, no. 3, pp. 228-232. doi:10.5114/pdia.2017.67479.
25. Squeglia F. et al. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: the biochemical consequences of hosting an undesired guest. *Biochemical J.*, 2019, vol. 475, no. 19, pp. 3123-3140. doi: 10.1042/BCJ20180482.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.  
Тел.: 8 (3812) 95-68-24.

**Самсонов Кирилл Юрьевич**

очный аспирант кафедры фтизиатрии,  
фтизиохирургии и инфекционных болезней.  
E-mail: pablo-1911@mail.ru  
ORCID 0000-0001-7029-812X

**Мордык Анна Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии,  
фтизиохирургии и инфекционных болезней.  
E-mail: amordik@mail.ru  
ORCID 0000-0001-6196-7256

**Иванова Ольга Георгиевна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры фтизиатрии,  
фтизиохирургии и инфекционных болезней.  
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru  
ORCID 0000-0003-0208-3017

БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер»,  
644058, Омская область, г. Омск, ул. Целинная, д. 2.  
Тел.: 8 (3812) 42-22-15.

**Ароян Анна Робертовна**

заведующая отделением легочного туберкулеза № 1.  
E-mail: anna.aroyan@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-3719-2240

**Батищева Татьяна Леонидовна**

кандидат медицинских наук,  
заместитель главного врача по медицинской части.  
E-mail: tbatishcheva@mail.ru  
ORCID 0000-0002-2002-9172

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Omsk State Medical University,  
12, Lenina St.,  
Omsk, 644099.  
Phone: +7 (3812) 95-68-24.

**Kirill Yu. Samsonov**

Full-time Postgraduate Student of Department of Phthysiology,  
Phthysisurgery and infectious Diseases.  
Email: pablo-1911@mail.ru  
ORCID 0000-0001-7029-812X

**Anna V. Mordyk**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthysiology, Phthysisurgery  
and Infectious Diseases Department.  
Email: amordik@mail.ru  
ORCID 0000-0001-6196-7256

**Olga G. Ivanova**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Phthysiology,  
Phthysisurgery and Infectious Diseases Department.  
Email: olga-ivanova1969@mail.ru  
ORCID 0000-0003-0208-3017

Clinical TB Dispensary,  
2, Tselinnaya St., Omsk, Omsk Region, 644058  
Phone: +7 (3812) 42-22-15.

**Anna R. Aroyan**

Head of Pulmonary Tuberculosis Department no. 1.  
Email: anna.aroyan@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-3719-2240

**Tatiana L. Batischeva**

Candidate of Medical Sciences,  
Deputy Chief Physician for Medical Activities.  
Email: tbatishcheva@mail.ru  
ORCID 0000-0002-2002-9172

Поступила 11.10.2019

Submitted as of 11.10.2019