



Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом

М. А. АЛЫМЕНКО¹, Р. Ш. ВАЛИЕВ¹, Н. Р. ВАЛИЕВ¹, А. В. ПОЛОНИКОВ², И. Н. ТРАГИРА³, Н. В. ШЕЕНКОВ⁴

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань, РФ

²НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, РФ

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н. Ф. Гамалеи», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма ксенобиотиков (*NAT2*, *CYP2E1*, *ABC1*, *GSTM1*, *GSTT1*) и цитокинов (*IL1B*, *IL-4*, *IL-10*, *TNF*) с развитием деструкции легочной ткани у больных туберкулезом легких.

Материал и методы. Обследована гомогенная по этническому составу популяционная выборка неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области, с впервые выявленным туберкулезом легких.

Результаты. Впервые выявленный туберкулез легких с отсутствием деструктивных изменений в легких в 89,5% ассоциировался с генотипом EE гена *GSTM1* ($p < 0,0001$), в то время как генотип DD гена *GSTM1* в 56,1% случаев ($p < 0,0001$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких; доминантный генотип GG гена *TNF-α* в 93,3% ($p = 0,027$) ассоциировался с формированием деструктивных изменений в легких, рецессивный генотип GA гена *TNF-α* в 71,9% ассоциировался с отсутствием деструктивных изменений в легочной ткани ($p = 0,027$).

Ключевые слова: туберкулез легких, ферменты биотрансформации ксенобиотиков, аллельный полиморфизм генов, фактор некроза опухоли-альфа, деструкция легочной ткани

Для цитирования: Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Полоников А. В., Трагира И. Н., Шеенков Н. В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 25-30. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30>

Association of Polymorphic Gene Variants of Xenobiotic Biotransformation Enzymes with Lung Tissue Destruction in Tuberculosis Patients

M. A. ALYMENKO¹, R. SH. VALIEV¹, N. R. VALIEV¹, A. V. POLONIKOV², I. N. TRAGIRA³, N. V. SHEENKOV⁴

¹Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

²Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁴The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to investigate the association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes (*NAT2*, *CYP2E1*, *ABC1*, *GSTM1*, *GSTT1*) and cytokines (*IL1B*, *IL-4*, *IL-10*, *TNF*) with lung tissue destruction in pulmonary tuberculosis patients.

Subjects and Methods. An ethnically homogeneous population sample of unrelated individuals of Slavic nationalities (mainly Russians) living in Kursk Oblast suffering from new pulmonary tuberculosis was examined.

Results. New pulmonary tuberculosis with no destructive changes in the lungs was associated with the EE genotype of the *GSTM1* gene ($p < 0.0001$) in 89.5%, while the DD genotype of the *GSTM1* gene ($p < 0.0001$) was associated with the presence of destructive changes in the lungs in 56.1% of cases; the dominant GG genotype of the *TNF-α* gene was associated with destructive changes in the lungs in 93.3% ($p = 0.027$), and the recessive GA genotype of the *TNF-α* gene was associated with no destructive changes in the lungs in 71.9% ($p = 0.027$).

Key words: pulmonary tuberculosis, xenobiotic biotransformation enzymes, gene allelic polymorphism, tumor necrosis factor-alpha, lung tissue destruction

For citations: Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Valiev N. R., Polonikov A. V., Tragira I. N., Sheenkov N. V. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with lung tissue destruction in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 25-30 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30>

Для корреспонденции:

Алыменко Максим Алексеевич
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Correspondence:

Maksim A. Alymenko
Email: maxim.alymenko@gmail.com

Туберкулез, как и множество инфекционных болезней, относится к мультифакториальным заболеваниям, являющимся результатом сложного взаимодействия генов с факторами внешней среды. В связи с вышеизложенным одни организмы обладают врожденной устойчивостью к туберкулезной инфекции, тогда как другие подвержены развитию болезни при контакте с ее возбудителем [1, 7].

В настоящее время особую актуальность приобретает исследование системы генов ферментов метаболизма ксенобиотиков (ФБК), поскольку ферментами этой системы осуществляется метаболизм не только большинства разнообразных по химической структуре экзогенных молекул, но и многочисленных эндогенных веществ, например медиаторов воспаления [7, 10].

Генетический контроль экспрессии провоспалительных цитокинов широко изучен. Например, при многих видах патологии расмотрен полиморфизм фактора некроза опухоли (TNF- α). Исследования, посвященные связи генотипа TNF- α с туберкулезом, дали различные результаты. По данным А. Бикмаевой и др. (2002), полиморфный аллель -308*А значительно чаще встречается среди больных легочным туберкулезом, то есть является фактором риска для данной патологии [2]. Противоположный результат получила другая группа исследователей. По их данным, варианты -238*А и -308*А сами по себе не только не играют никакой роли при развитии туберкулеза, но даже оказывают протективное действие в сочетании с вариантом гена HLA-B17 главного комплекса гистосовместимости первого класса. При исследовании пациентов с инфильтративным туберкулезом легких коллектив авторов выявил прямую связь между клинической и иммунологической эффективностью лечения [9].

Факторы некроза опухоли (TNF- α и β) первоначально были исследованы как вещества, которые обладают способностью вызывать некроз опухолевых клеток. Впоследствии стало известно, что TNF- α играет ведущую роль и в противовирусном иммунитете [5, 8].

TNF- α синтезируется в очаге острого воспаления Т- и В-лимфоцитами, НК-клетками, моноцитами/макрофагами. В макрофагах под влиянием TNF- α повышается синтез факторов роста (колониестимулирующего фактора гранулоцитов и моноцитов, колониестимулирующего фактора моноцитов), интерферона- γ , интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-8), простагландинов (PGE2) [4]. Совместно с другими цитокинами TNF- α индуцирует синтез клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы печени белков острой фазы (таких как С-реактивный белок, фибриноген, церулоплазмин и др.). Описанные эффекты TNF- α оказывают защитное действие, так как способствуют фагоцитозу патогенных микро-

организмов активированными нейтрофилами и макрофагами [5, 11].

Для оценки активности воспалительного процесса, прогнозирования его исходов и дифференциальной диагностики ряда вирусных заболеваний предлагается определять провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6) и IFN- γ [3]. Важными преимуществами генной диагностики перед другими методами являются: независимость от физиологического состояния пациента, постоянство в динамике и поэтому однократность выполнения.

Несмотря на имеющиеся многочисленные сведения о роли цитокинов в формировании протективного иммунитета при туберкулезе, прямых данных об их участии в развитии деструкции в легких недостаточно. В работе Н. Р. Gideon, J. Phuah et al. [12] имеется предположение о взаимосвязи клиренса микобактерий с соотношением про- и противовоспалительных интерлейкинов, а также регуляторных Т-клеток. Возможно, что изменение соотношения подобных факторов способно повлиять и на повреждение ткани с последующим образованием каверн. Т. Ulfichs, G. A. Kosmiadi et al. [14] указывают, что пенистые макрофаги способны повлиять на процесс деструкции легочной ткани посредством выделения TNF- α . В других работах отмечается косвенное подтверждение участия в этих процессах TNF- α , поскольку наиболее высокий уровень специфически стимулированной продукции данного фактора лимфоцитами обнаружен у больных туберкулезом с наличием полостей распада [3]. Ряд авторов в своих исследованиях приводят данные об участии TNF- α в формировании хронического воспалительного процесса [13].

Для гена TNF- α и его рецепторов, а также гена IL-1 β (интерлейкин-1 бета) известен целый ряд полиморфных вариантов в промоторных и интронных областях, которые ассоциированы с повышенной или пониженной продукцией цитокина, а также с развитием целого ряда инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, ключевую роль в которых играют цитокины [2, 3].

Важным является прояснение ситуации по взаимодействию иммунных и иных механизмов, приводящих к формированию каверн при туберкулезе.

Цель исследования: изучить взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (NAT2, CYP2E1, ABCB1, GSTM1, GSTT1) и цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-10, TNF) с развитием деструкции легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Материал и методы

В исследование включено 212 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 65 лет, получающих

интенсивную фазу химиотерапии в ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Курск). Преобладали лица мужского пола – 165 (77,8%) человек. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 46,4 года.

Критерии невключения в исследование: тяжелые сопутствующие заболевания (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания, ВИЧ-инфекция), которые могли влиять на уровень цитокинов.

Эти 212 пациентов были разделены на группы в зависимости от наличия деструкции легочной ткани. В группу Д+ включено 98 пациентов с деструктивными изменениями в легочной ткани, в группу Д- вошло 114 пациентов без деструкции легочной ткани.

У 82 (38,7%) пациентов туберкулез легких был выявлен флюорографически при периодических осмотрах, а у 130 (61,3%) – при обращении к врачу с жалобами, как правило, респираторного характера.

Для проведения молекулярно-генетической части работы отобраны полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), которые наиболее часто исследовались в мире в качестве ДНК-маркеров в рамках фармакогенетических исследований. При этом отобраны наиболее функционально значимые полиморфные локусы, которые на фенотипическом уровне характеризуются значительными межиндивидуальными различиями в активности или экспрессии ферментов [6].

Генотипирование пациентов с туберкулезом легких проводилось в иммунологической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием

программных пакетов Statistica 10.0 Neural Nets, MS Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 26.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. Ассоциации аллелей и генотипов изученных ДНК-маркеров с предрасположенностью к туберкулезу легких оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 2×2 с расчетом критерия 2 (df = 1) и отношения шансов (OR).

Результаты исследования

В исследуемой популяции проанализированы ассоциации аллельных вариантов генов ФБК и цитокинов с предрасположенностью к формированию деструкции в легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких. В табл. 1 представлены результаты анализа ассоциации генотипов ФБК в группе Д+ и в группе Д-. Исходя из данных табл. 1, отсутствие деструктивных изменений в 89,5% случаев ассоциировалось с генотипом EE гена *GSTM1* ($p < 0,0001$), в то время как генотип DD гена *GSTM1* в 56,1% значимо ($p < 0,0001$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких. В ходе проведенного исследования также выявлены другие ассоциации генов ФБК с наличием или отсутствием деструкции в легких, однако данные ассоциации не носили статистически значимый характер (табл. 1).

Исходя из данных табл. 2, доминантный генотип GG гена *TNF- α* в 93,3% значимо ($p = 0,027$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких, в то время как рецессивный генотип GA гена *TNF- α* в 71,9% ($p = 0,027$) ассоциировался с отсутствием деструктивных изменений. В ходе проведенного исследования также выявлены другие ассоциации генов цитокинов с наличием или отсут-

Таблица 1. Ассоциация генотипов ФБК с наличием/отсутствием деструкций в легких у больных туберкулезом легких
Table 1. Association of xenobiotic biotransformation enzymes genotypes with the presence/absence of lung destruction in pulmonary tuberculosis patients

Ген	SNP D	Генотипы	Частоты генотипов, абс. (%)				p-уровень
			группа Д+, n = 98		группа Д-, n = 114		
<i>GSTM1</i>	E/D	EE	43	43,9	102	89,5	< 0,0001
		DD	55	56,1	12	10,5	
<i>GSTT1</i>	E/D	EE	88	89,8	102	89,5	0,94
		DD	10	10,2	12	10,5	
<i>NAT2</i>	590G > A (rs1799930)	GG	43	43,9	49	43,0	0,79
		GA	48	49,0	55	48,2	
		AA	7	7,1	10	8,8	
<i>CYP2E1</i>	989G > C (rs2070676)	CC	95	96,9	105	92,1	0,22
		CG	3	3,1	9	7,9	
<i>ABCB1</i>	3435T > C (rs1045642)	TT	29	29,6	23	20,2	0,15
		TC	48	49,0	58	50,9	
		CC	21	21,4	33	28,9	

Примечание: жирный шрифт – различия статистически значимы

Таблица 2. Ассоциация генотипов цитокинов с наличием/отсутствием деструкции в легких у больных туберкулезом
Table 2. Association of cytokine genotypes with the presence/absence of lung destruction in pulmonary tuberculosis patients

Ген	SNP D	Генотипы	Частоты генотипов, абс. (%)				p-уровень
			группа Д+, n = 98		группа Д-, n = 114		
IL-1β	-31C > T (rs1143627)	CC	4	16,0	12	37,5	0,07
		CT	20	80,0	19	59,4	
		TT	1	4,0	1	3,1	
IL-4	-589C > T (rs2243250)	CC	13	43,3	8	25	0,81
		CT	17	56,7	24	75	
IL-10	-592C > A (rs1800872)	CC	32	100	28	87,5	0,06
		CA	0	0	4	12,5	
	1082A > G (rs1800896)	AA	1	3,3	1	3,1	0,96
		AG	19	63,3	17	53,1	
		GG	10	33,3	14	43,8	
TNF-α	-308G > A (rs1800629)	GG	28	93,3	9	28,1	0,027
		GA	2	6,7	23	71,9	

ствием деструкции легочной ткани, однако данные ассоциации не носили статистически значимый характер (табл. 2).

Выводы

1. Получены результаты, что впервые выявленный туберкулез легких с отсутствием деструктивных изменений в 89,5% ассоциировался с генотипом EE гена *GSTM1* ($p < 0,0001$), в то время как генотип DD гена *GSTM1* в 56,1% случаев ($p < 0,0001$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких.

2. Доминантный генотип GG гена *TNF-α* в 93,3% значимо ($p = 0,027$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких, в то время как рецессивный генотип GA гена *TNF-α* в 71,9% ассоциировался ($p = 0,027$) с отсутствием деструктивных изменений.

3. Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (*NAT2*, *CYP2E1*, *ABCB1*, *GSTT1*) и цитокинов (*IL-1β*, *IL-4*, *IL-10*) у больных с впервые выявленным туберкулезом легких не ассоциировались с наличием/отсутствием деструктивных изменений в легких.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Белушкина Н. Н., Чемезов А. С., Пальцев М. А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // Профилактическая медицина. – 2019. – № 3. – С. 26-29.
- Бикмаева А. Р., Валиахметова Д. Х., Хуснутдинова Е. К. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа у больных инфильтративным туберкулезом легких в Башкирии // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 5. – С. 784-787.
- Бодиенкова Г. М., Титова Ж. В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-4. – С. 616-620. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34866>.
- Коненков В. И., Смольникова М. В. Полиморфизм промоторных регионов генов IL4 и 10 и фактора некроза опухолей α у ВИЧ-инфицированных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002 – Т. 133, № 4. – С. 449-451.
- Мизиева С. М. Исследование концентрации фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови пациентов с герпетической инфекцией // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 8. – С. 22-24. URL: <https://fundamentalresearch.ru/ru/article/view?id=1977>.
- Полоников А. В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.15. – М., 2006. – 442 с.

REFERENCES

- Belushkina N.N., Chemezov A.S., Paltsev M.A. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2019, no. 3, pp. 26-29. (In Russ.)
- Bikmaeva A.R., Valiakhmetova D.Kh., Khusnutdinova E.K. Polymorphism of the gene of tumor necrosis factor alpha in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis in Bashkiria. *Molekulyarnaya Biologiya*, 2002, vol. 36, no. 5, pp. 784-787. (In Russ.)
- Bodienkova G.M., Titova Zh.V. The role of polymorphism and expression of individual cytokine genes in the formation of pathology (review). *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*, 2015, no. 1-4, pp. 616-620. (In Russ.) Available: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34866>.
- Konenkov V.I., Smolnikova M.V. Polymorphism of the promoter regions of the IL4 and 10 genes and tumor necrosis factor α in HIV-infected people. *Byulleten Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, 2002, vol. 133, no. 4, pp. 449-451. (In Russ.)
- Mizieva S.M. The investigation of blood concentration of the tumor necrosis factors alpha of patients with herpes infections. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2009, no. 8, pp. 22-24. (In Russ.) Available: <https://fundamentalresearch.ru/ru/article/view?id=1977>.
- Polonikov A.V. Polimorfizm genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov i ikh kompleksnoye vliyaniye na predispozitsionnost k multifaktorialnym zabolevaniyam. *Diss. dokt. med. nauk.* [Polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzyme and their complex effect on predisposition to multifactorial diseases. Doct. Diss.]. 03.00.15. Moscow, 2006, 442 p.

7. Пузырев В. П., Фрейдin М. Б., Кучер А. Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. – Томск: Печатная мануфактура, 2007. – 320 с.
8. Сартаева Г. Ш., Исаева А. Г., Рахышева А. А. Особая роль фактора некроза опухоли-альфа в противотуберкулезном ответе (литературный обзор) // Вестник КазНМУ. – № 4. – 2018. – С. 69-73.
9. Эльварадж П., Срир А. М. У., Матан Куриан С., Рита А. М., Нараянан П. Р. Умоур фактор некроза альфа (-238 и -308 и бета полиморфизм генов при гаплотипии туберкулеза у больных туберкулезом сгенами HLA-A, B и DR // Туберкулез (Edinb). – 2001, 11. – Т. 81, № 5-6. – С. 335-341.
10. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2012. – № 44. – P. 257-265.
11. Dannenberg A. M. Roles of cytotoxicdelayed-typehypersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis // Immunobiology. – 1994. – № 191(4-5). – P. 461-473. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80452-3.
12. Gideon H.P., Phuah J., Myers A.J. et al. Variability in tuberculosis granuloma T cell responses exists, but a balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with sterilization // PLoS Pathog. – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. e1004603.
13. Hunter R.L., Jagannath C., Actor J.K. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice:contradiction of long-held beliefs // Tuberculosis (Edinb). – 2007. – Vol. 87, № 4. – 267-278. doi: 10.1016/j.tube.2006.11.003.
14. Ulfichs T., Kosmiadi G.A., Trusov V., Jörg S., Pradl L., Titukhina M., Mishenko V., Gushina N., Kaufmann S.H. Human tuberculosis granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung // J. Pathol. – 2004. – № 204. – P. 217-228. doi: 10.1002/path.1628.
7. Puzyrev V.P., Freydin M.B., Kucher A.N. *Geneticheskoye raznoobrazie narodonaseleniya i bolezni cheloveka*. [Genetic diversity of the population and human diseases]. Tomsk, Pechatnaya Manufactura Publ., 2007, 320 p.
8. Sartava G.Sh., Isaeva A.G., Rakhysheva A.A. The special role of tumor necrosis factor-alpha in the anti-tuberculosis response (literature review). *Vestnik KazNMU*, no. 4, 2018, pp. 69-73. (In Russ.)
9. Selvarajf S.P., Sriram A.M.U., Mathan Kurian S., Reetha A.M., Narayanan P.R. Tumour necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes. *Tuberculosis (Edinb)*, 2001, vol. 81, no. 5-6, pp. 335-341.
10. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2012, no. 44, pp. 257-265.
11. Dannenberg A.M. Roles of cytotoxicdelayed-typehypersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunobiology*, 1994, no. 191 (4-5), pp. 461-473. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80452-3.
12. Gideon H.P., Phuah J., Myers A.J. et al. Variability in tuberculosis granuloma T cell responses exists, but a balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with sterilization. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 1, pp. e1004603.
13. Hunter R.L., Jagannath C., Actor J.K. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice:contradiction of long-held beliefs. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2007, vol. 87, no. 4, 267-278. doi: 10.1016/j.tube.2006.11.003.
14. Ulfichs T., Kosmiadi G.A., Trusov V., Jörg S., Pradl L., Titukhina M., Mishenko V., Gushina N., Kaufmann S.H. Human tuberculosis granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung. *J. Pathol.*, 2004, no. 204, pp. 217-228. doi: 10.1002/path.1628.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казанская государственная медицинская академия –
филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,
420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.

Альменко Максим Алексеевич

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Валиев Равиль Шамилович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, главный
фтизиатр Приволжского федерального округа,
заслуженный врач России и Республики Татарстан.
E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Валиев Наиль Равильевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Полоников Алексей Валерьевич

НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский
университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.
E-mail: polonikov@rambler.ru

Трагира Ирина Николаевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education,
11, Mushtari St., Kazan, 420012

Maksim A. Alymenko

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: maxim.alymenko@gmail.com

Ravil Sh. Valiev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Pulmonology Department,
Chief Phthisiologist of Volga Federal District,
Honored Doctor of Russia and the Republic of Tatarstan.
Email: ravil.valiev@tatar.ru

Nail R. Valiev

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: ravil.valiev@tatar.ru

Aleksey V. Polonikov

Research Institute of Genetic
and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director.
3, Karla Marksa St., Kursk, 305000.
Email: polonikov@rambler.ru

Irina N. Tragira

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and
Infectious Diseases,

болезней» МЗ РФ,
главный инфекционист ЦФО,
руководитель Центра общей инфектологии.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (495) 681-11-66.
E-mail: habicheva72@mail.ru

Шеенков Николай Вадимович
ФГБУ «Национальный исследовательский центр
эпидемиологии и микробиологии им. почетного
акад. Н. Ф. Гамалеи»,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 25.
E-mail: sheenkovn@rambler.ru

Chief Infectious Diseases Doctor
of the Central Federal District, Head of General Infectology
Center,
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 681-11-66.
Email: habicheva72@mail.ru

Nikolay V. Sheenkov
The Gamaleya National Center of Epidemiology
and Microbiology,
Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher.
25, Gamaleya St., Moscow, 123098.
Email: sheenkovn@rambler.ru

Поступила 02.02.2022

Submitted as of 02.02.2022