



## Матриксные металлопротеиназы в патогенезе вентиляционных нарушений респираторной системы у больных с хроническими формами туберкулеза легких

Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА<sup>1</sup>, Н. П. АЛЕКСЕЕВА<sup>2,3</sup>, Л. Д. КИРЮХИНА<sup>1</sup>, М. Е. ДЬЯКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, РФ

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Дисбаланс в системе матриксные металлопротеиназы (ММП) / ингибиторы приводит к деградации внеклеточного матрикса соединительной ткани и патологическому ремоделированию, формируя морфологическую основу для нарушений функции внешнего дыхания (ФВД).

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь показателей системы ММП/ингибиторы в крови с показателями вентиляционно-газообменных нарушений у пациентов с хронически текущим туберкулезом легких (ТЛ).

**Материалы и методы.** Обследованы больные с верифицированным диагнозом «туберкулема» ( $n = 45$ ) и «фиброзно-кавернозный ТЛ» ( $n = 85$ ). Всем пациентам проведены компьютерная томография органов грудной клетки, оценка ФВД. В сыворотке крови определяли концентрации ММП-1, -3, -8, -9 и их ингибиторов ТИМП-1 и  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ) методом ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Для статистического анализа применяли Statistica 7.0 и модель ковариационного анализа, в которой в качестве факторов рассматривались диагноз и статус курения, а в качестве ковариат – показатели ФВД.

**Результаты.** У больных ТЛ концентрации ММП-9 и ММП-8 в крови коррелируют с объемом поражения легочной паренхимы при сравнении туберкулем и фиброзно-кавернозного туберкулеза, ММП-9 и ТИМП-1 – с изменениями легочных объемов ( $R^2 = 0,60$  и  $0,80$ ;  $p = 0,001$ ), ММП-8 – с функциональными нарушениями газообмена ( $R^2 = 0,60$  и  $0,80$ ;  $p = 0,001$ ). Изменения ММП-1, ММП-3 и  $\alpha_2$ -МГ ( $R^2 = 0,60$  и  $0,80$ ;  $p = 0,45$ ) не коррелируют с объемом поражения легочной паренхимы и со снижением функции легких.

**Ключевые слова:** биохимические маркеры, матриксные металлопротеиназы, туберкулез легких, функция внешнего дыхания

**Для цитирования:** Эсмедляева Д. С., Алексеева Н. П., Кирюхина Л. Д., Дьякова М. Е. Матриксные металлопротеиназы в патогенезе вентиляционных нарушений респираторной системы у больных с хроническими формами туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 22-29. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-22-29>

## Matrix Metalloproteinases in Pathogenesis of Ventilation Disorders of the Respiratory System in Patients with Chronic Pulmonary Tuberculosis

D. S. ESMEDLYAEVA<sup>1</sup>, N. P. ALEKSEEVA<sup>2,3</sup>, L. D. KIRYUKHINA<sup>1</sup>, M. E. DYAKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

The imbalance in matrix metalloproteinase (MMP)/inhibitors system leads to degradation of extracellular matrix of connective tissue and pathological remodeling forming the morphological basis for respiratory dysfunction.

ABSTRACT

**The objective:** to study the relationship between parameters of MMP/inhibitors system in blood and parameters of ventilation and gas exchange disorders in patients with chronic pulmonary tuberculosis (PTB).

**Subjects and Methods.** Patients with the verified diagnosis of tuberculoma ( $n = 45$ ) and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis ( $n = 85$ ) were examined. All patients underwent computed tomography of the chest and assessment of respiratory function. Serum concentrations of MMP-1, -3, -8, -9 and their inhibitors TIMP-1 and  $\alpha_2$ -macroglobulin (MG) were tested by ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Statistica 7.0 and an ANCOVA model were used for statistical analysis which considered the diagnosis and smoking status as factors, and the respiratory function parameters were considered as covariates.

**Results.** In pulmonary tuberculosis patients, the concentrations of MMP-9 and MMP-8 in the blood correlated with extension of lung parenchyma lesions when compared to tuberculomas and fibro-cavernous tuberculosis, MMP-9 and TIMP-1 with changes in lung volumes ( $R^2 = 0.60$  and  $0.80$ ;  $p = 0.001$ ), and MMP-8 correlated with functional disorders of gas exchange ( $R^2 = 0.60$  and  $0.80$ ;  $p = 0.001$ ). Changes in MMP-1, MMP-3, and  $\alpha_2$ -MG ( $R^2 = 0.60$  and  $0.80$ ;  $p = 0.45$ ) did not correlate with extension of lung parenchymal lesions and decreased lung function.

**Key words:** biochemical markers, matrix metalloproteinases, pulmonary tuberculosis, respiratory function

**For citations:** Esmedlyeva D. S., Alekseeva N. P., Kiryukhina L. D., Dyakova M. E. Matrix metalloproteinases in pathogenesis of ventilation disorders of the respiratory system in patients with chronic pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 22-29 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-22-29>

*Для корреспонденции:*

Эсмедляева Диляра Салиевна  
E-mail: diljara-e@yandex.ru

*Correspondence:*

Dilyara S. Esmedlyaeva  
Email: diljara-e@yandex.ru

Дисбаланс в системе протеазы – антипротеазы играет ключевую роль в патогенезе туберкулезного воспаления и других хронических заболеваний легких [18]. Гиперпродукция протеаз и дефицит их ингибиторов приводят к деградации внеклеточного матрикса соединительной ткани и патологическому ремоделированию, формируя морфологическую основу для нарушений функции внешнего дыхания (ФВД). Данные литературы свидетельствуют о повышенной продукции сериновых, цистеиновых и матриксных металлопротеиназ (ММП) в различных компартментах легких и периферической крови при воспалительных процессах, профиль которых определяется патогенезом заболевания [17]. ММП рассматриваются сигнальными протеиназами, контролирующими основные аспекты воспалительных и иммунных реакций [5]. ММП представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все известные компоненты внеклеточного матрикса соединительной ткани, среди которых, согласно субстратной специфичности, выделяют коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, -9) и стромелизины (ММП-3, -10, -11). Источниками ММП являются многие клетки, включая нейтрофилы, фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки. На посттрансляционном уровне в ограничении протеолитической активности ММП участвуют тканевые ингибиторы ММП – ТИМПы (ТИМП-1, -2, -3, -4) и плазменный белок  $\alpha_2$ -макроглобулин ( $\alpha_2$ -МГ), которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса [3]. Экспрессия ММП регулируется теми же цитокинами и факторами роста, что и ТИМПы, а именно трансформирующим фактором роста бета (TGF- $\beta$ ), фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкином-1, -6.

В литературе нет единого мнения о том, можно ли рассматривать изменения различных ММП предикторами снижения вентиляционной и газообменной функции легких. При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) концентрация ММП-1 обратно пропорциональна индексу Генслера [отношение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)] и прямо пропорциональна величине бронходилататорного ответа [13], а повышение соотношения ММП-9/ТИМП-1 связано со снижением ОФВ<sub>1</sub> [11]. Участие различных ММП (ММП-3, -9, -7, -10) было показано в формировании подтипов эмфиземы [15]. Напротив, в работе J. Sane et al. (2016) у больных с ХОБЛ повышение уровня ММП-8, -9 в крови, моче и дыхательных путях не было связано с тяжестью ХОБЛ, оцениваемой по степени обструкции, но являлось характеристикой воспалительного процесса [6].

Значимые ассоциации ММП (ММП-8, -9, ММП-8, -9 / ТИМП-1) в мокроте были установлены как со структурными изменениями по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), так и с легочной дисфункцией [15] при бронхоэктатической болезни. Повышение уровня ММП-9 в крови сочеталось со снижением ОФВ<sub>1</sub> у больных муковисцидозом [9], а повышение уровня ММП-1, -7 – со снижением газообмена при идиопатическом легочном фиброзе [19].

Следствием изменчивости взаимодействия хозяина и патогена является гетерогенность поражения легочной паренхимы при туберкулезе легких. Единичные исследования свидетельствуют, что концентрации ММП-1, -2, -3, -8, -9 в мокроте коррелируют с лучевыми характеристиками туберкулеза легких, оцениваемых по данным КТ [12, 20]. Почти половина всех больных туберкулезом легких страдает от стойкой легочной дисфункции и после успешного излечения сталкивается с повышенным риском развития ХОБЛ [7]. Сведения о связи ММП с вариантами нарушений ФВД при туберкулезе легких отсутствуют.

Цель исследования: изучить взаимосвязь показателей системы ММП/ингибиторы в периферической крови с вентиляционно-газообменными нарушениями у пациентов с некоторыми формами туберкулеза легких.

### Материалы и методы

В исследование включены 45 пациентов с верифицированным диагнозом «туберкулема легких», составивших группу с ограниченным туберкулезным процессом (ОТП) и 85 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, вошедших в группу с распространенным туберкулезным процессом (РТП), находившихся на лечении в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в период с 2017 по 2021 г. (табл. 1). Длительность лечения до включения в группу составила от 1-5 лет. Критериями невключения служило наличие сахарного диабета, беременности и ХОБЛ. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (ЗЛ), сопоставимых по полу и возрасту с таковыми в группах ОТП и РТП.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации различных семейств ММП: коллагеназ (ММП-1, -8), желатиназы (ММП-9), стромелизина-1 (ММП-3) и их тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) с использованием наборов реагентов «R&D Systems» (Minneapolis, MN, USA) согласно протоколу производителя. Активность  $\alpha_2$ -макроглобулина (общий  $\alpha_2$ -МГ) и его связанной формы (связанный  $\alpha_2$ -МГ) оценивали спектрофотометри-

Таблица 1. Характеристика больных по группам (Me, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Table 1. Characteristics of patients by the groups (Me, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Показатели	ОТП (n = 45)	РТП (n = 85)	p
Возраст, лет	31 (21; 40)	34 (28; 43)	0,25
Пол, муж./жен., %	60,00/40,00	61,74/38,26	0,27
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22,62 (20,34; 24,84)	21,69 (19,59; 24,44)	0,35
Частота курящих лиц, %	68,00	80,43	0,27
Индекс курильщика	14 (5,50; 18,00)	11 (4,00; 20,00)	0,30
Частота лекарственно-устойчивых штаммов <i>M. tuberculosis</i> , %	75,76	87,36	0,27
Суммарный объем поражения, мм <sup>3</sup>	5 700 (3 660; 11 030)	18 200 (7 800; 73 660)	0,01
Суммарный объем зоны распада, мм <sup>3</sup>	220 (0;520)	5 200 (2 200; 12 440)	0,003
Объем эмфизематозных изменений (% объема легочной ткани), мм <sup>3</sup>	0	0 (0;3)	0,04

Примечание: p – уровень различий между группами

чески по торможению бензоил-аргинин-пара-нитроанилида [1].

КТ ОГК была выполнена на спиральном компьютерном томографе Aquilion Prime (Toshiba) с оценкой структурных изменений легочной паренхимы (пакет прикладных программ Nodule Analysis и Lung Volume Analysis) [2]. Оценку ФВД методом спирометрии, бодиплетизмографии и исследование диффузионной способности легких по угарному газу (ДСЛ) проводили с помощью функционального диагностического комплекса экспертного класса MasterScreen (Viasys Healthcare, Германия) в соответствии со стандартами Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) [14, 16]. Для определения невентилируемого объема легких (объема «воздушных ловушек») рассчитывали разницу между значениями общей емкости легких (ОЕЛ), определенной методом бодиплетизмографии и по разведению гелия при определении ДСЛ (ΔОЕЛ) [21].

Для статистического анализа использовали пакеты прикладных программ Statistica 7.0 и R. После проверки на нормальность распределения (критерий Шапиро – Уилка) результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>). Для проверки значимости различий по метрическим величинам применяли непараметрические критерии Уилкоксона и Краскела – Уоллиса, а при корреляционном анализе – критерий значимости отклонения от нуля рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Для изучения структуры взаимосвязи ММП с показателями ФВД использовалась модель ковариационного анализа, в которой в качестве зависимых переменных рассматривались показатели ММП, в качестве факторов – характеристика у ЗЛ и статус табакокурения, в качестве ковариат – метрические характеристики ФВД (n = 14). Факторы пола, роста и возраста не включались в общую линейную модель, поскольку на предварительном этапе не выявлено их значимого влияния на ММП, а показатели ФВД рассматриваются в процентном

отношении к должной величине согласно перечисленным характеристикам. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании.

### Результаты исследования

Результаты легочных функциональных тестов в зависимости от распространенности процесса приведены в табл. 2. В группе ОТП (туберкулемы) более половины пациентов не имели вентиляционных нарушений. При наличии нарушений (40%) они носили обструктивный характер в 90% случаев, а в 10% случаев выявлялся изолированный рестриктивный вариант нарушений. Детализация характера обструктивных нарушений в группе ОТП свидетельствовала о преобладании обструкции периферических дыхательных путей (88%). Несмотря на то что значимых вентиляционных нарушений у пациентов с ОТП не обнаружено, у 67% снижение ДСЛ было значимо.

Показатели у пациентов группы РТП свидетельствуют о высокой частоте встречаемости нарушений ФВД. Обструктивные нарушения выявлялись в 71%, и из них в 75% случаев они носили генерализованный характер. Смешанный вариант нарушений отмечался в 18,6%, а изолированный рестриктивный – в 7,1% случаев. Нарушения легочного газообмена имели выраженный характер в большинстве случаев (31% – значительное, 20% – резкое снижение ДСЛ), а в ряде случаев они усугублялись анемией.

Ограниченный и распространенный процессы оказывали различное влияние на функциональные возможности респираторной системы. В группе ОТП суммарный объем фокусов был связан с индексом Тиффно (r = -0,36, p = 0,04), а в группе РТП – с ФЖЕЛ (r = -0,34, p = 0,01), ЖЕЛ (r = -0,35, p = 0,04) и ДСЛ (r = -0,42, p = 0,01). Кроме того, в группе РТП увеличение объема эмфизематозных изменений сопровождалось снижением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (r = -0,40, p = 0,01), ЖЕЛ (r = -0,50, p = 0,04) и РО<sub>выд</sub> (r = -0,46, p = 0,04).

**Таблица 2. Показатели ФВД в группах (Me, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

**Table 2. Respiratory function parameters in the groups (Me, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

Показатели	ОТП (n = 45)	РТП (n = 85)	p
ОФВ <sub>1</sub> , % должной величины	105,90 (98,90; 117,40)	84,45 (63,35; 100,85)	0,000001
ФЖЕЛ, % должной величины	109,40 (95,90; 121,10)	89,30 (69,80; 103,85)	0,000001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	82,35 (77,36; 87,05)	79,06 (73,73; 84,30)	0,006
МОС <sub>50</sub> , % должной величины	83,20 (64,00; 94,50)	52,95 (38,80; 76,90)	0,000001
СОС <sub>25-75</sub> , % должной величины	79,40 (59,80; 90,80)	49,95 (32,10; 73,10)	0,000001
ОЕЛ, % должной величины	114,00 (101,70; 122,20)	100,90 (92,15; 112,45)	0,000004
Е <sub>вд</sub> , % должной величины	101,80 (91,30; 121,00)	85,50 (68,15; 104,90)	0,000001
РО <sub>вд</sub> , % должной величины	110,60 (84,80; 127,60)	90,90 (65,20; 111,20)	0,009
ЖЕЛ, % должной величины	107,80 (94,90; 121,00)	90,5 (69,80; 101,90)	0,04
ООЛ, % должной величины	124,30 (112,00; 135,70)	132,80 (11,70; 151,10)	0,000001
ООЛ/ОЕЛ, % должной величины	106,35 (97,90; 118,40)	123,20 (108,40; 158,40)	0,0001
ДСЛ, % должной величины	71,60 (64,20; 78,80)	61,70 (52,50; 72,60)	0,0001
ДСЛ/АО, % должной величины	72,90 (64,60; 77,90)	76,80 (67,60; 82,00)	0,004
ΔОЕЛ, л	0,47 (0,26; 0,74)	0,76 (0,49; 1,10)	0,000007

*Примечание:* ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – индекс Генслера, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МОС<sub>50</sub> – мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость в интервале между 25% и 75% ФЖЕЛ, ОЕЛ – общая емкость легких; Е<sub>вд</sub> – емкость вдоха; РО<sub>вд</sub> – резервный объем выдоха; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; АО – альвеолярный объем; ΔОЕЛ – невентилируемый объем легких

Таким образом, при ограниченном процессе объем специфического поражения легочной паренхимы оказывал влияние на проходимость дыхательных путей, а при распространенном процессе, кроме того, на снижение ЖЕЛ и легочного газообмена.

В группе ОТП выявлен повышенный уровень ММП-1, -8, -9 по сравнению с группой ЗЛ (табл. 3). Величина ТИМП-1 не отличалась от группы ЗЛ, тогда как для общего α<sub>2</sub>-МГ, так и для его связанной с протеиназами формы была характерна низкая ингибиторная активность.

Снижение активности α<sub>2</sub>-МГ (общий α<sub>2</sub>-МГ) может быть обусловлено его связыванием с протеиназами и последующим выведением этого комплекса в виде связанной формы α<sub>2</sub>-МГ из крови [3], что показано для ММП-3, судя по наличию зависимости

не только общего α<sub>2</sub>-МГ (r = -0,50; p = 0,04), но и связанного α<sub>2</sub>-МГ с ММП-3 (r = -0,70; p = 0,004). Значимые корреляции установлены между ТИМП-1 и ММП-9 (r = 0,45; p = 0,001). То есть в группе ОТП (при туберкулезе) наблюдался дисбаланс в сторону повышения протеолиза для всех ММП, кроме ММП-3. Низкая активность α<sub>2</sub>-МГ за счет его связанной формы сочеталась с отсутствием компенсаторного повышения ТИМП-1.

В группе РТП (при ФКТ) выявлен повышенный уровень всех протеиназ и одного из ингибиторов – ТИМП-1 при низкой активности α<sub>2</sub>-МГ за счет его связанной формы. Полученные результаты свидетельствуют об избыточной секреции всех ММП. Установлена прямая взаимосвязь между ММП-3 и ТИМП-1 (r = 0,30; p = 0,01) на фоне реципрокного

**Таблица 3. Показатели системы ММП/ингибиторы в периферической крови у пациентов в группах ОТП, РТП, ЗЛ (Me, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

**Table 3. Parameters of the MMP/inhibitors system in peripheral blood in patients from Limited Tuberculosis Lesions Group, Advanced Tuberculosis Group, and Lung Diseases Group (Me, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

Показатели	ОТП	РТП	ЗЛ
ММП-1, нг/мл	5,61 (2,56; 37,17) *p = 0,01	4,94 (3,36; 9,67) *p = 0,01	1,74 (1,25; 2,18)
ММП-3, нг/мл	6,29 (412; 7,24)	8,93 (6,41; 19,19) *p = 0,01, **p = 0,01	7,09 (3,85; 6,62)
ММП-8, нг/мл	25,55 (18,80; 37,17) *p = 0,01	40,77 (25,30; 55,15) *p = 0,01, **p = 0,01	11,51 (8,23; 13,99)
ММП-9, нг/мл	1268,62 (916,26; 2376,69) *p = 0,01	1824,37 (1 409,35; 2 397,18) *p = 0,01, **p = 0,01	67,27 (51,33; 73,94)
ТИМП-1, нг/мл	828,99 (700,25; 1 026,90)	909,72 (768,89; 1 079,86) *p = 0,01	729,94 (649,71; 819,71)
α <sub>2</sub> -МГ общий, нмоль/мин	1,95 (1,50; 2,25) *p = 0,01	1,95 (1,43; 2,35) *p = 0,01	2,87 (2,46; 3,28)
α <sub>2</sub> -МГ связанный, нмоль/мин	1,18 (1,00; 1,58) *p = 0,01	1,25 (0,80; 1,57) *p = 0,01	1,70 (1,37; 1,91)

*Примечание:* \*p – статистическая значимость различий с группой ЗЛ, \*\*p – статистическая значимость различий с группой ОТП



взаимодействия протеиназы с другим ингибитором –  $\alpha_2$ -МГ ( $r = -0,33; 0,04$ ) и его связанной формы ( $r = -0,38; p = 0,01$ ).

Сопоставление величин аналитов выявило, что в группе РТП концентрации ММП-3, ММП-8, ММП-9 значимо выше, чем в группе ОТП. Уровень ММП-1 был выше, а активность общего  $\alpha_2$ -МГ и его связанной формы были ниже в группах ОТП и РТП, чем у здоровых лиц (группа ЗЛ), то есть эти показатели не зависели от РТП. Различий по концентрации ТИМП-1 не выявлено несмотря на то, что в группе РТП его значения выходили за пределы в группе ЗЛ. Увеличение концентрации ТИМП-1 отражает умеренное сдерживающее влияние ингибитора на суммарный объем фокусов ( $r = 0,50; p = 0,004$ ) в группе РТП и группе ОТП. Рост концентрации ММП-1 ( $r = 0,3; p = 0,02$ ) и снижение активности общего  $\alpha_2$ -МГ ( $r = -0,27; p = 0,04$ ) были связаны с увеличением объема наиболее крупного фокуса и объема распада как в группе ОТП, так и в группе РТП, что согласуется со свойствами ММП-1 разрушать наиболее распространенные в легких коллагены I и III типа. Изолированный анализ ММП-3 и ММП-9 в группе РТП выявил зависимость между концентрациями протеиназ и объемом эмфизематозных изменений по данным КТ ОГК ( $r = 0,80, p = 0,01; r = 0,56, p = 0,01$ ) соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют, что профиль изменений протеиназ определялся распространенностью специфических изменений, и позволяют рассматривать отношения ММП/ингибиторы как характеристику выраженности воспалительного процесса при туберкулезе легких, как это было показано нами ранее при сопоставлении пациентов с инфильтративным туберкулезом легких и ФКТ [10].

При разных объемах поражения выявлен ряд зависимостей показателей системы ММП/ингибиторы и ФВД (метод парной линейной корреляции). В группе ОТЛ повышение концентрации ММП-1 ( $r = -0,44; p = 0,01$ ), ММП-8 ( $r = -0,60; p = 0,01$ ) и ММП-9 ( $r = -0,37; p = 0,03$ ) сочеталось со снижением ДСЛ, то есть при ограниченных процессах изменения протеиназ были связаны только с ухудшением газообмена.

В группе РТП наибольшее число связей показателей ФВД выявлено с ММП-3. Повышение уровня протеиназы сопровождалось увеличением остаточного объема легких ( $r = 0,50; p = 0,004$ ), ОЕЛ ( $r = 0,34, p = 0,01$ ), снижением ДСЛ ( $r = -0,27, p = 0,04$ ) и увеличением объема «воздушных ловушек» ( $r = 0,49, p = 0,03$ ), что позволяет предположить участие стромелизина-1 в формировании гиперинфляции при распространенных процессах. Снижение ДСЛ/АО сопровождалось повышением концентрации ММП-8 ( $r = -0,35; p = 0,04$ ) и более низкой активностью связанной формы  $\alpha_2$ -МГ ( $r = 0,29; p = 0,01$ ).

Изменения ТИМП-1 были однонаправленны с ОФВ<sub>1</sub> ( $r = 0,35; p = 0,01$ ) в группе ОТП, а в группе РТП рост его концентрации сочетался со снижением индекса Тиффно ( $r = -0,35; p = 0,01$ ), СОС25-75 ( $r = -0,35; p = 0,04$ ) и ДСЛ ( $r = -0,35; p = 0,01$ ). Таким образом, повышение уровня ингибитора при ограниченном процессе носило компенсаторный характер, тогда как при распространенном процессе его роста было недостаточно для компенсированного воздействия на ММП, гиперэкспрессия которых вызывает деструктивные изменения, приводящие к нарушению проходимости дыхательных путей и легочного газообмена.

Поскольку отдельные корреляции могут носить только опосредованный характер, а структура взаимосвязи может отражать совокупный эффект многих факторов, для изучения отдельных характеристик ММП была предложена многомерная статистическая модель ковариационного анализа, в которой в качестве ковариат рассматривались показатели ФВД, а в качестве факторов – распространенность процесса (группы ОТП и РТП) и наличие табакокурения. Это обусловлено тем, что характеристики ФВД и ММП меняются с увеличением объема специфического поражения, а включение в модель фактора табакокурения основано на данных литературы.

При рассмотрении ТИМП-1 в качестве зависимой переменной выявлено, что его изменения связаны с ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ,  $E_{вд}$  и  $PO_{вд}$  (табл. 4). Направленность знаков перед независимыми переменными свидетельствует, что повышение концентрации ингибитора в крови отмечается при наличии нарушений, связанных со снижением легочных объемов. Выявленные зависимости могут быть вызваны как obstructивными нарушениями, так и ограничительным вариантом нарушений, обусловленным фиброзными изменениями. Коэффициент детерминации ( $R^2$ ), который является основным показателем, отражающим меру качества данной модели, для ТИМП-1 очень высокий – 0,80 при уровне значимости модели, в целом равном  $9,546e^{-05}$ , т. е. на 80% расчетные параметры модели объясняют зависимость ингибитора от выявленных характеристик ФВД. Наши результаты впервые демонстрируют, что ТИМП-1 может быть предиктором снижения легочных объемов независимо от клинического течения заболевания, судя по отсутствию значимости влияния фактора распространенности процесса ( $p = 0,50$ ) и наличию курения в анамнезе ( $p = 0,10$ ).

Изменения ММП-8 были связаны только с ДСЛ и подвержены влиянию распространенности процесса ( $\beta = 2,80; p = 0,04$ ) и наличию табакокурения ( $\beta = 2,14; p = 0,01$ ). Согласно направленности знаков перед зависимыми переменными, отмечен негативный характер влияния ММП-8 на показатели газообмена. При распространенном процессе концентрация ММП-8 будет выше, а ДСЛ ниже, чем при ограниченном процессе. Наличие табакокурения в анамнезе будет усиливать выявленные

Таблица 4. Оценка параметров модели и проверка значимости их отклонений от нуля

Table 4. Assessment of model parameters and evaluation of significance of their deviations from zero

Показатели ФВД	ТИМП-1		ММП-8		ММП-9	
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$
ОФВ <sub>1</sub> , %	- 11,32	0,006	-	-	-3,00	0,05
ЖЕЛ, %	-98,76	0,0001	-	-	-0,15	0,002
E <sub>вд</sub>	-38,00	0,0003	-	-	-0,06	0,007
РО <sub>выд</sub>	-13,00	0,02	-	-	-0,02	0,025
ДСЛ, %	-	-	-3,60	0,02	-	-
R <sup>2</sup>	0,80	0,000095	0,60	0,002	0,76	0,006

Примечание: показатели ФВД – независимые переменные, ТИМП-1, ММП-8, -9 – зависимые переменные, R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации модели;  $\beta$  – стандартизированный коэффициент модели,  $p$  – статистическая значимость различий

различия. Исходя из того что в группе ОТП характерно снижение ДСЛ при отсутствии нарушений механики дыхания (приведенные выше данные), можно предположить, что при ограниченных процессах повышение уровня ММП-8 может быть ранним маркером нарушений легочной диффузии. ММП-8 известна также как нейтрофильная коллагеназа, синтезируется нейтрофилами, хранится в секреторных гранулах и играет ключевую роль в запуске провоспалительной реакции у пациентов как с острыми, так и с хроническими повреждениями легких. Сообщается о том, что ингибирование ММП-8 приводит к улучшению газообмена и проницаемости легких, а также уменьшению их гистологического повреждения после искусственной вентиляции под высоким давлением [4]. Активация ММП-8 в реакциях воспаления в ответ на воздействие табачного дыма показана как в экспериментальных исследованиях *in vitro*, так и в легких курильщиков [8], что подтверждается результатами текущего исследования.

Согласно результатам ковариационного анализа, изменения ММП-9 были связаны с ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, E<sub>вд</sub>, РО<sub>выд</sub> с коэффициентом детерминации (R<sup>2</sup>), равном 0,76 ( $p = 0,006$ ). Рост концентрации протеиназы в крови отмечается при наличии нарушений, связанных со снижением легочных объемов. Степень выраженности этих изменений связана с распространенностью процесса ( $\beta = 2,80, p = 0,04$ ), но не с курением ( $\beta = 2,80, p = 0,34$ ). Полученные результаты можно объяснить свойствами ММП-9, участвующей в формировании как фиброзных, так и эмфизематозных изменений. Ограничение воздушного потока является одним из главных патофизиологических нарушений при туберкулезе легких, в основе которого лежат перибронхиальный фиброз и потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции, наиболее выраженные при ФКТ. Согласно источникам литературы, повышение ММП-9 ассоциируется не со всеми типами эмфиземы, а с центрилобулярным типом [15], выявленным в группе РТП в 45%. Несмотря на то что критерием исключения в обеих группах было наличие ХОБЛ,

вероятно, что эмфизематозные изменения при ФКТ были, но снижение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ еще не достигло значимого уровня < 70%. Обструктивные изменения у больных ФКТ с эмфиземой отмечались в 75% случаев. Таким образом, впервые показано, что изменения ММП-9 при туберкулезе легких также связаны с вентиляционными нарушениями, как это было выявлено при ряде заболеваний пульмонологического профиля [11].

Значимого влияния показателей ФВД и факторов распространенности поражения и наличия курения на ММП-1 (R<sup>2</sup> = 0,64;  $p = 0,58$ ), ММП-3 (R<sup>2</sup> = 0,34;  $p = 0,81$ ) и  $\alpha_2$ -МГ (R<sup>2</sup> = 0,39;  $p = 0,79$ ) не обнаружено. Это означает, что результаты, полученные при изолированном анализе, не подтвердились при рассмотрении модели, учитывающей совокупное влияние нескольких факторов.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о тесной взаимосвязи ТИМП-1 и ММП-8, -9 с функциональными нарушениями респираторной системы при туберкулезе легких, а степень повышения уровня протеиназы связана с выраженностью воспалительного процесса, оцениваемого лучевым методом исследования.

### Заключение

В исследовании изучалась взаимосвязь маркеров деструкции и ремоделирования внеклеточного матрикса соединительной ткани в крови с показателями ФВД при помощи ковариационного анализа с учетом лучевых характеристик поражения легочной паренхимы, статуса курения, пола, роста и возраста.

У больных туберкулезом легких концентрация ММП-9 и ММП-8 в крови коррелирует с объемом поражения легочной паренхимы (туберкулемы или фиброзно-кавернозный туберкулез), ММП-9 и ТИМП-1 – с изменениями легочных объемов, ММП-8 – с функциональными нарушениями газообмена. Изменения ММП-1, ММП-3 и  $\alpha_2$ -МГ не коррелируют с объемом поражения легочной паренхимы и со скоростью снижения функции легких.

Полученные результаты демонстрируют, что показатели системы ММП/ингибиторы не только характеризуют выраженность воспалительной реакции и

увеличение объема поражения легочной ткани, но и могут служить предикторами вентиляционно-газообменных нарушений при туберкулезе 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

## REFERENCES

1. Боголюбова Г. М., Санковский А. А., Щербак И. Г. Способ инактивации  $\alpha$ 2-макроглобулина плазмы крови // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 11. – С. 13-15.
2. Гаврилов П. В., Баулин И. А., Лукина О. В. Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе lung imaging reporting and data system (lung-rads™) // *Медицинский альянс*. – 2017. – № 3. – С. 17-27.
3. Зорин Н. А., Зорина В. Н., Зорина Р. М., Левченко В. Г. Универсальный регулятор –  $\alpha$ 2-макроглобулин // *Клин. лаб. диагностика*. – 2004. – № 11. – С. 18-21.
4. Albaiceta G., Gutierrez-Fernández A., García-Prieto E., Parra X., Astudillo A., Campestre C., Cabrera S., Lopez A., Fueyo A., Taboada F., López-Otin C. Absence or inhibition of matrix metalloproteinase-8 decreases ventilator-induced lung injury // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 43, № 5. – P. 555-563. doi: 10.1165/rcmb.2009-0034Oc.
5. Bassiouni W., Ali M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease // *FEBS J.* – 2021. – Vol. 288, № 24. – P. 7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701.
6. Cane J., Mallia-Millanes B., Forrester D., Knox A., Bolton C., Johnson S. Matrix metalloproteinases -8 and -9 in the airways, blood and urine during exacerbations of COPD // *COPD*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 26-34. doi: 10.3109/15412555.2015.1043522.
7. Chushkin M., Ots O. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? // *J. Bras. Pneumol.* – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 38-43. doi: 10.1590/s1806-37562016000000053.
8. Crotty L., Shin S., Hwang J. Inflammatory diseases of the lung induced by conventional cigarette smoke // *Chest*. – 2015. – Vol. 148, № 5. – P. 1307-1322. doi: 10.1378/chest.15-0409.
9. Devereux G., Steele S., Jagelman T., Fielding S., Muirhead R., Brady J., Grierson C., Brooker R., Winter J., Fardon T., McCormick J., Huang J. T., Miller D. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* – 2014. – Vol. 13. – P. 557-563. doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.010.
10. Esmeldjaeva D., Lavrova A., Belik V., Postnikov E. Identification of markers of acute inflammatory process in the pulmonary tuberculosis // *ICIIBMS- (4th International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences)*. – 2019. – P. 313-314.
11. Higashimoto Y., Iwata T., Okada M., Satoh H., Fukuda K., Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Medicine*. – 2009. – Vol. 103, № 8. – P. 1231-1238. doi: 10.1016/j.rmed.2009.01.021.
12. Hrabec E., Strek M., Zieba M., Kwiatkowska S. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6, № 8. – P. 713-719.
13. Koo H., Hong Y., Lim M., Yim J., Kim W. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1129-1137. doi: 10.2147/COPD.S103281.
14. Miller M., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C., Gustafsson P., Jensen R., Macintyre N., McKay T., Pedersen O., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
15. Ostridge K., Williams N., Kim V., Harden S., Bourne S., Coombs N., Elkington P., Estepar R., Washko G., Staples K., Wilkinson T. Distinct emphysema subtypes defined by quantitative CT analysis are associated with specific pulmonary matrix metalloproteinases // *Respir Res.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 92. doi: 10.1186/s12931-016-0402-z.
1. Bogolyubova G.M., Sankovskiy A.A., Scherbak I.G. Ways of inactivation of blood plasma  $\alpha$ 2-macroglobulin. *Laboratornoye Delo*, 1988, no. 11, pp. 13-15. (In Russ.)
2. Gavrilov P.V., Baulin I.A., Lukina O.V. Standardized interpretation and control of identified single lung nodule by the Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™). *Meditsinsky Alyans*, 2017, no. 3, pp. 17-27. (In Russ.)
3. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M., Levchenko V.G. A2-macroglobulin as a universal regulator. *Clin. Lab. Diagnostika*, 2004, no. 11, pp. 18-21. (In Russ.)
4. Albaiceta G., Gutierrez-Fernández A., García-Prieto E., Parra X., Astudillo A., Campestre C., Cabrera S., Lopez A., Fueyo A., Taboada F., López-Otin C. Absence or inhibition of matrix metalloproteinase-8 decreases ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2010, vol. 43, no. 5, pp. 555-563. doi: 10.1165/rcmb.2009-0034Oc.
5. Bassiouni W., Ali M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J.*, 2021, vol. 288, no. 24, pp. 7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701.
6. Cane J., Mallia-Millanes B., Forrester D., Knox A., Bolton C., Johnson S. Matrix metalloproteinases -8 and -9 in the airways, blood and urine during exacerbations of COPD. *COPD*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 26-34. doi: 10.3109/15412555.2015.1043522.
7. Chushkin M., Ots O. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? *J. Bras. Pneumol.*, 2017, vol. 43, no. 1, pp. 38-43. doi: 10.1590/s1806-37562016000000053.
8. Crotty L., Shin S., Hwang J. Inflammatory diseases of the lung induced by conventional cigarette smoke. *Chest*, 2015, vol. 148, no. 5, pp. 1307-1322. doi: 10.1378/chest.15-0409.
9. Devereux G., Steele S., Jagelman T., Fielding S., Muirhead R., Brady J., Grierson C., Brooker R., Winter J., Fardon T., McCormick J., Huang J.T., Miller D. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, 2014, vol. 13, pp. 557-563. doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.010.
10. Esmeldjaeva D., Lavrova A., Belik V., Postnikov E. Identification of markers of acute inflammatory process in the pulmonary tuberculosis. *ICIIBMS- (4th International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences)*. 2019, pp. 313-314.
11. Higashimoto Y., Iwata T., Okada M., Satoh H., Fukuda K., Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Medicine*, 2009, vol. 103, no. 8, pp. 1231-1238. doi: 10.1016/j.rmed.2009.01.021.
12. Hrabec E., Strek M., Zieba M., Kwiatkowska S. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2002, vol. 6, no. 8, pp. 713-719.
13. Koo H., Hong Y., Lim M., Yim J., Kim W. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, vol. 11, pp. 1129-1137. doi: 10.2147/COPD.S103281.
14. Miller M., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C., Gustafsson P., Jensen R., Macintyre N., McKay T., Pedersen O., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, pp. 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
15. Ostridge K., Williams N., Kim V., Harden S., Bourne S., Coombs N., Elkington P., Estepar R., Washko G., Staples K., Wilkinson T. Distinct emphysema subtypes defined by quantitative CT analysis are associated with specific pulmonary matrix metalloproteinases. *Respir. Res.*, 2016, vol. 17, no. 1, pp. 92. doi: 10.1186/s12931-016-0402-z.

16. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D. C., MacIntyre N., McKay R., Miller M. R., Navajas D., Pedersen O. F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
17. Pifferi M., Bush A., Caramella D., Maggi F., Peroni D., Boner A. Matrix metalloproteinases and airway remodeling and function in primary ciliary dyskinesia // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 124. – P. 49-56. doi.org/10.1016/j.rmed.2017.02.001.
18. Sabir N., Hussain T., Mangi M., Zhao D., Zhou X. Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis // *Cell Prolif.* – 2019. – Vol. 52, № 4. – P. 12649. doi: 10.1111/cpr.12649.
19. Todd J., Vinisko R., Liu Y., Neely M., Overton R., Flaherty K., Noth I., Newby L., Lasky J., Olman M., Hesslinger C., Leonard T., Palmer S., Belperio J. Peripheral blood proteomic profiling of idiopathic pulmonary fibrosis biomarkers in the multicentre IPF-PRO Registry // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 227. doi: 10.1186/s12931-019-1190-z.
20. Ugarte-Gil C., Elkington P., Gilman R., Coronel J., Tezera L., Bernabe-Ortiz A., Gotuzzo E., Friedland J., Moore D. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. doi:e61333. 10.1371.
21. Wade J., Mortenson R., Irvin C. Physiologic evaluation of bullous emphysema // *Chest.* – 1991. – Vol. 100, № 4. – P. 1151-1154. doi: 10.1378/chest.100.4.1151.
16. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 5, pp. 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
17. Pifferi M., Bush A., Caramella D., Maggi F., Peroni D., Boner A. Matrix metalloproteinases and airway remodeling and function in primary ciliary dyskinesia. *Respir. Med.*, 2017, vol. 124, pp. 49-56. doi.org/10.1016/j.rmed.2017.02.001.
18. Sabir N., Hussain T., Mangi M., Zhao D., Zhou X. Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis. *Cell Prolif.*, 2019, vol. 52, no. 4, pp. 12649. doi: 10.1111/cpr.12649.
19. Todd J., Vinisko R., Liu Y., Neely M., Overton R., Flaherty K., Noth I., Newby L., Lasky J., Olman M., Hesslinger C., Leonard T., Palmer S., Belperio J. Peripheral blood proteomic profiling of idiopathic pulmonary fibrosis biomarkers in the multicentre IPF-PRO Registry. *Respir. Res.*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 227. doi: 10.1186/s12931-019-1190-z.
20. Ugarte-Gil C., Elkington P., Gilman R., Coronel J., Tezera L., Bernabe-Ortiz A., Gotuzzo E., Friedland J., Moore D. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis. *PloS One*, 2013, vol. 8, no. 4. doi:e61333. 10.1371.
21. Wade J., Mortenson R., Irvin C. Physiologic evaluation of bullous emphysema. *Chest*, 1991, vol. 100, no. 4, pp. 1151-1154. doi: 10.1378/chest.100.4.1151.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,  
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.  
Тел.: + 7 (812) 297-86-03.

**Эсмедляева Диляра Салиевна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.

E-mail: diljara-e@yandex.ru

ORCID 0000-0002-9841-0061

**Кирюхина Лариса Дмитриевна**

кандидат медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник, доцент,  
заведующая отделением функциональной диагностики.

E-mail: kiryuhina\_larisa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-6550-817X

**Дьякова Марина Евгеньевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник.

E-mail: marinadyakova@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-7810-880X

**Алексеева Нина Петровна**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова»,  
кандидат физико-математических наук, старший  
научный сотрудник отдела фармакоэпидемиологии  
и биомедицинской статистики.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

E-mail: ninaalexejeva@mail.ru

ORCID 1000-0001-8837-6839

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,  
2-4, Ligovsky Ave.,  
St. Petersburg, 191036.  
Phone: + 7 (812) 297-86-03.

**Dilyara S. Esmedlyayeva**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.

Email: diljara-e@yandex.ru

ORCID 0000-0002-9841-0061

**Larisa D. Kiryukhina**

Candidate of Medical Sciences,  
Leading Researcher, Associate Professor,  
Head of Functional Diagnostics Department.

Email: kiryuhina\_larisa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-6550-817X

**Marina E. Dyakova**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.

Email: marinadyakova@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-7810-880X

**Nina P. Alekseeva**

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
Candidate of Physical and Mathematical Sciences,  
Senior Researcher,  
Department of Pharmacoepidemiology  
and Biomedical Statistics.

6-8, Lva Tolstogo St.,

St. Petersburg, 197022.

Email: ninaalexejeva@mail.ru

ORCID 1000-0001-8837-6839