

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СКОРОСТИ РЕПАРАТИВНЫХ  
ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Эсмедляева Д. С.<sup>1</sup>

Алексеева Н. П.<sup>2</sup>,

Дьякова М. Е.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> федеральное государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4.

<sup>2</sup> федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

**BIOCHEMICAL MARKERS ASSESSING RATE OF REPARATIVE PROCESSES IN PATIENTS WITH INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS**

Esmedlyaeva D. S.<sup>a</sup>

Alekseeva N. P.<sup>b</sup>,

Dyakova M. E.<sup>a</sup>,

<sup>a</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Federation, 191036, Saint-Petersburg Ligovsky Prospekt, 2-4.

<sup>b</sup>St. Petersburg University, Russian Federation, 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya emb., 7/9.

### Резюме.

Эффективность химиотерапии при инфильтративном туберкулезе легких (ИТЛ) определяется своевременностью и адекватностью лечения, а скорость репаративных изменений легочной паренхимы связана с эффективностью терапии. Различные классы протеиназ участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса посредством деградации его компонентов, а также в воспалительной реакции, регулируя ряд провоспалительных цитокинов. **Цель.** Определить взаимосвязь направленности репаративных изменений с показателями системы протеиназы/ингибиторы у пациентов инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) с различной лекарственной устойчивостью (ЛУ) штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к противотуберкулезным препаратом (ПТП).

**Материал и методы.** Ретроспективное исследование включало 60 и 55 пациентов с впервые выявленным ИТЛ, выделяющих лекарственно чувствительные (ЛЧ) и лекарственно устойчивые (ЛУ) штаммы возбудителя к ПТП соответственно. Абациллирование с закрытием полости распада по окончании интенсивной фазы терапии рассматривали как выраженную положительную динамику, а с сохранением полости распада как замедленную динамику процесса репарации. В сыворотке крови определяли уровни матриксных металлопротеиназ ММП-1,-3,-8,-9 и их ингибитора ТИМП-1, нейтрофильной эластазы (НЭ), альфа - 2 макроглобулина (МГ) и протеиназного ингибитора (ПИ). Применяли Statistica 10.0 и R. **Результаты.** Структура воспалительного ответа организма при ИТЛ определялась не только различной резистентностью возбудителя, но и объемом поражения. Пациенты с ограниченным и распространенным процессом, выделяющих ЛЧ штаммы возбудителя составили I и II группу, а ЛУ - III и IV группу соответственно. Согласно дискриминантному анализу в оценке прогноза

репарации в I и II группах определяющим являлось число нейтрофилов с уровнями протеиназ ММП-8,-9 (I группа) или с уровнями ингибиторов ТИМП-1 и ПИ (II группа). В III и IV группах прогнозирование возможно только по сочетанию биохимических данных (уровни протеиназ) с результатами лучевых методов исследования (отсутствие/наличие полостных изменений).

**Выводы.** Комбинации из показателей системы протеиназы/ингибиторы информативны в оценке скорости репаративных изменений при ИТЛ и различаются не только в зависимости от ЛЧ штаммов МБТ к ПТП, но и от объема поражения легочной паренхимы. Различия в комбинациях показателей обусловлены давностью специфического процесса.

**Ключевые слова:** туберкулез; репарация; биомаркеры; матриксные металлопротеиназы; тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ; нейтрофильная эластаза.

### **Abstract.**

The effectiveness of chemotherapy for infiltrative pulmonary tuberculosis (ITL) is determined by proper timing and adequacy of treatment. The speed of reparative changes in the pulmonary parenchyma is associated with the effectiveness of therapy. Different classes of proteinases are involved in extracellular matrix remodeling. **Aim.** To evaluate a potential of using the markers of proteinase /inhibitors axis for predicting effectiveness of therapy in patients with ITL due to varying resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs (PTP).

**Material and methods.** A retrospective study included 60 and 55 ITL patients with the drug sensitive (DS) and drug resistance (DR) Mtb strains, respectively. Patients were divided into two groups according to therapy effectiveness. The levels of blood serum matrix metalloproteinase MMP-1, -3, -8, -9 and their TIMP-1 inhibitor, neutrophil elastase (NE), alpha-2 macroglobulin (MG) and proteinase inhibitor (PI) were determined. Statistica 10.0 and R software packages were used. **Results.**

According to the model of discriminant analysis, the pattern of host inflammatory response in ITL was accounted for not only by varying pathogen resistance, but also by the different size of lung damage. Patients with a limited and widespread process with the DS of the pathogen strains were assigned to group I and II, and DR – to group III and IV group, respectively. The decisive in the speed of tissue repair was the number of neutrophils bearing various levels of proteinase MMP-8, -9 (I group) or TIMP-1 and PI inhibitors (II group). Only combining biochemical data with the those on radiation methods are possible for prognosis in a group of patients with DR (III and IV). **Conclusions.** Combinations of the markers of the proteinase /inhibitors axis are informative in assessing a rate of reparative changes in ITL and differ not only depending on the pathogen DS strains, but also from the size of destructed pulmonary parenchyma. Differences in parameter combinations are accounted for by history of a specific disease.

**Keywords:** tuberculosis; repair; biomarkers; matrix metalloproteinases; tissue inhibitors of matrix metalloproteinases; neutrophil elastase.

1           **Введение.**

2           Эффективность терапии туберкулеза легких (ТЛ) определяется  
3 своевременностью и адекватностью лечения и характеризуется скоростью  
4 репаративных изменений легочной паренхимы [4]. Предсказать ответ  
5 организма по совокупности клинико-рентгенологических параметров до  
6 начала лечения не представляется возможным, что делает перспективным  
7 поиск прогностических биомаркеров неспецифической реактивности  
8 макроорганизма для определения вероятности неблагоприятных исходов  
9 лечения [17].

10           В соответствии с потребностями роста и репарации одним из наиболее  
11 важных механизмов регуляции внеклеточного компонента межклеточного  
12 матрикса (ВМК) является протеолитический процессинг, опосредуемый  
13 различными классами протеиназ, среди которых сериновые и матриксные  
14 металлопротеиназы (ММП). В норме эти протеиназы участвуют в процессах,  
15 включающих адгезию, пролиферацию, миграцию клеток, апоптоз,  
16 модулируют действия цитокинов вызывая расщепление биоактивных  
17 молекул. Субстратом типичного представителя сериновых протеиназ –  
18 нейтрофильной эластазы (НЭ) являются эластины межклеточного вещества, а  
19 также коллагены IV и V типов базальной мембраны, а среди ММП, согласно  
20 субстратной специфичности, выделяют – коллагеназы (ММП-1, -8, -13),  
21 желатиназы (ММП-2, -9), стромелизины (ММП-3,-10,-11), матрилизины  
22 (ММП-7) и др. Источниками ММП могут быть различные типы клеток  
23 включая моноциты, нейтрофилы, клетки эпителия, фибробласты. Ферменты  
24 продуцируются как зимогены, а в периферической крови их активность  
25 регулируются протеиназным ингибитором (ПИ),  $\alpha_2$ -макроглобулином (МГ) и  
26 тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Нарушение баланса  
27 между ММП и ингибиторами играет важную роль в патологических  
28 состояниях, включая воспаление, фиброз, аутоиммунные заболевания и  
29 канцерогенез [11].

30 Известно, что *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) и ее основные  
31 клеточные антигенные компоненты стимулируют высвобождение ММП, но  
32 роль ММП в механизме разрушения соединительной ткани, вызванных МБТ  
33 до конца не исследована [9]. Между сериновыми протеиназами и ММП  
34 существует взаимосвязь. Показано, что ММП-8,-9 разрушая ПИ могут  
35 восстановить активность сериновых протеаз, в основном НЭ, тогда как НЭ  
36 инактивируя ТИМП-1, опосредованно участвует в активации ММП [12].  
37 Показано, что НЭ и представитель ММП (ММП-8) входят в состав  
38 нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), которые напрямую  
39 воздействуют на МБТ [14,15]. Повышение уровней НЭ и ММП связано с  
40 рентгенологическими показателями тяжести процесса при различных  
41 заболеваниях легких [19]. Возможность использовать показатели системы  
42 протеиназы/ингибиторы в прогнозировании результатов интенсивной фазы  
43 терапии обсуждалась в единичных исследованиях [7,10].

44 Цель. Определить взаимосвязь направленности репаративных  
45 изменений с показателями системы протеиназы/ингибиторы у пациентов  
46 инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) с различной лекарственной  
47 устойчивостью (ЛУ) штаммов МБТ к противотуберкулезным препаратом  
48 (ПТП).

#### 49 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

50 Ретроспективное исследование включало 115 больных (65 мужчин и 50  
51 женщин) со средним возрастом (39 лет) с впервые выявленным ИТЛ,  
52 находившихся на лечении в клинике ФГБУ "СПбНИИ фтизиопульмонологии"  
53 МЗ РФ. Критериями исключения служили внелегочные формы туберкулеза,  
54 сахарный диабет, острая воспалительная реакция нетуберкулезного генеза,  
55 ВИЧ и беременность. Исследование респираторного материала проводили  
56 методом микроскопии, посева в системе ВАСТЕС MGIT 960 (Becton  
57 Dickinson, USA) и молекулярно-генетическим методом (ПЦР). ЛУ изолятов  
58 МБТ определяли в соответствии с Приказом № 109. С учетом цели

59 исследования в качестве группирующих факторов использовали тип  
60 чувствительности изолятов возбудителя и эффективность интенсивной фазы  
61 противотуберкулезной терапии. ЛЧ и ЛУ штаммы возбудителя к ПТП  
62 выделяли 60 и 55 пациентов соответственно. Выраженный положительный  
63 эффект терапии (1 вариант динамики процесса) характеризовался  
64 исчезновением симптомов интоксикации, абациллированием и ликвидацией  
65 полостей распада (n=46). Замедленная динамика процесса (2 вариант)  
66 характеризовалась исчезновением симптомов интоксикации,  
67 абациллированием и частичным  
68 рассасывание инфильтративных изменений с уменьшением полостей распада  
69 (n=69). Компьютерные исследования (КТ) были выполнены на спиральном  
70 компьютерном томографе Aquilion Prime (Toshiba) с оценкой структурных  
71 изменений легочной паренхимы (пакет прикладных программ Nodule Analysis  
72 и Lung Volume Analysis) [3].

73 Взятие крови осуществлялось перед назначением адекватной терапии,  
74 после определения ЛУ изолятов МБТ. Методом твердофазного  
75 иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни  
76 показателей системы протеиназы/ингибиторы: концентрации ММП-1,-3,-8-9 и  
77 их тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) с использованием наборов реагентов  
78 «R&D Systems» (Minneapolis, MN, USA); активность МГ, НЭ и ее ингибитора  
79 ПИ оценивали спектрофотометрически по торможению синтетических  
80 субстратов [2,20].

81 Для статистического анализа данных были использованы программные  
82 продукты Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и R (свободная программная среда  
83 вычислений с открытым исходным кодом). Для описания в группах  
84 категориальных переменных использовались частоты градаций,  
85 представленные в процентах, значимость различия которых проверялась при  
86 помощи точного критерия Фишера. После проверки на нормальность  
87 распределения (Шапиро-Уилки), характеристики метрических переменных



88 представлялись в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me, Q1 - Q3).  
89 Для проверки значимости их различий применяли непараметрические  
90 критерии Вилкоксона, Краскела-Уоллиса с учетом поправки Бонферрони, в  
91 корреляционном анализе использовали критерий Спирмена ( $r$ ).

92 Для решения задачи делимости популяций больных с разной  
93 скоростью репаративных процессов и изучения вопроса о возможности  
94 прогнозирования результатов лечения на основе биохимических данных и  
95 результатов КТ, применялась статистическая процедура классификации с  
96 кроссвалидацией 20%. В качестве возможных предикторов ( $n=23$ )  
97 рассматривались показатели системы протеиназы/ингибиторы, данные об  
98 основных популяциях лейкоцитов (общее количество лейкоцитов, общее  
99 количество лимфоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов)  
100 до начала терапии и результаты рентгенологических исследований до и после  
101 интенсивной фазы лечения (суммарный объем поражения и деструкции,  
102 наличие полостных изменений).

103 В основу построения дифференциально диагностической модели (ДА)  
104 был положен метод классификации с расслоением, в котором предварительно  
105 ищутся категориальные переменные для такого расслоения выборки, при  
106 котором возможные предикторы в отдельных подвыборках отличались бы  
107 наибольшим образом. В группах с разной ЛЧ штаммов МБТ к ПТП и с разной  
108 распространенностью процесса был применен линейный дискриминантный  
109 анализ (на основе более чем 30 функций) с зависимой переменной в виде  
110 характера эффективности интенсивной фазы лечения. Исследование  
111 подтверждено этическим комитетом НИИФ от 2020 года.

112 **Результаты.**

113 Предварительно проведенная классификация с расслоением данных  
114 показала необходимость анализа показателей системы  
115 протеиназы/ингибиторы не только в зависимости от ЛЧ штаммов МБТ, но и  
116 от объема поражения [1]. В связи с этим, последующее построение модели

117 дискриминантного анализа (ДА) с ретроспективной оценкой эффективности  
118 терапии проводилась в четырех группах: у пациентов с ограниченным и  
119 распространенным процессом, выделяющих как ЛЧ (I и II группы), так и ЛУ  
120 штаммы МБТ к ПТП (III и IV) соответственно (Таблица 1).

121 Согласно ретроспективной оценки эффективности интенсивной фазы  
122 терапии, среди пациентов с ЛЧ штаммами МБТ к ПТП не зависимо от  
123 распространенности процесса (I и II группы) «выраженная положительная» и  
124 «замедленная динамика» процесса выявлялись почти в равном проценте  
125 случаев, а среди пациентов с ЛУ штаммами МБТ (III и IV группы)  
126 «замедленная динамика» процесса отмечалась в два раза чаще. Исходные  
127 отличия 2 от 1 динамики процесса в группе пациентов с ЛУ штаммами  
128 возбудителя к ПТП, проявлялись более выраженным деструктивным  
129 компонентом как по объему, так и по характеру процесса, наличию полостей  
130 деструкции в 62,16% против 37,84% случаев и бактериовыделением,  
131 оцениваемым методом микроскопии в 37,50% против 13,30% случаев, что  
132 соответствует данным литературы о особенностях замедленной скорости  
133 репаративных изменений [5].

134 Следует обратить внимание, что в группе пациентов с исходно  
135 адекватной терапией (с ЛЧ штаммами возбудителя) не только при  
136 распространенных, но и при ограниченных процессах, замедленная скорость  
137 репарации отмечалась почти у половины пациентов. Учитывая, что эти  
138 изменения выявлялись до назначения ПТП, возможным объяснением  
139 полученных различий, может служить фактор, который, мы не включили в  
140 исследование – оценка давности заболевания. Обоснованием такой гипотезы,  
141 является то, что по мере увеличения длительности воспалительного процесса  
142 отмечается изменение его патоморфоза в сторону нарастания фиброзных  
143 изменений.

144 Представленный ниже анализ данных проводился в выделенных  
145 группах до начала терапии. Согласно ретроспективной оценки динамики

146 процесса, попарное сравнение, исходных уровней показателей  
147 протеиназно/ингибиторной системы не выявило значимых отличий внутри  
148 каждой из четырех группам. Независимо от динамики процесса, во всех  
149 группах отмечалось значимое повышение уровней представителей разных  
150 классов протеиназ: сериновой протеиназы (НЭ) и одной из ММП- желатиназы,  
151 при сохранении концентраций коллагеназ (ММП-1,-8) и стромелизина-1  
152 (ММП-3) на уровне здоровых пациентов. Была установлена сниженная  
153 активность МГ и отсутствие изменений ТИМП-1 и ПИ и относительно  
154 референтного уровня. Избыток концентрации ММП-9 и относительный  
155 дефицит ТИМП-1 при низкой активности МГ свидетельствовал о нарушении  
156 баланса в сторону повышения ММП.

157 С увеличением суммарного объема фокуса были связаны  
158 концентрации ММП-1 в I ( $r=0,51$ ,  $p=0,05$ ) и IV группах ( $r=0,31$ ,  $p=0,02$ ), ММП-  
159 8 во II ( $r=0,54$ ,  $p=0,03$ ), ММП-9 в III ( $r= 0,48$ ,  $p=0,05$ ) и IV ( $r=0,43$ ,  $p=0,007$ )  
160 соответственно. Выявленные закономерности согласуются с полученным  
161 нами ранее выводам о том, что изменения ММП являются объективным  
162 критерием распространенности специфического процесса [7,9].

163 Для оценки прогноза скорости репарации по показателям  
164 протеиназно/ингибиторной системы модель ДА формировалась для каждой из  
165 четырех группы отдельно. Для того, чтобы оценить вклад каждой из  
166 переменных, были вычислены их коэффициенты корреляций с итоговой  
167 моделью ДА, составленной более чем по 30 функциям (таблица 2). Анализируя  
168 данные таблицы, следует подчеркнуть, что сочетания из маркеров,  
169 определяющие скорость репаративных изменений, отличались между 4  
170 группами.

171 В группе с ЛЧ к ПТП штаммами МБТ сопоставление коэффициентов  
172 корреляций и направленности знаков перед переменными в модели ДА  
173 показало, что менее выраженный эффект терапии характеризуется  
174 особенностью воспалительной реакции с преобладанием нейтрофильного

175 компонента. При ограниченном процессе (I группа) увеличение числа  
176 нейтрофилов ( $r=0,59$ ,  $p=0,035$ ) не сопровождалось ростом концентраций  
177 протеиназ нейтрофильного происхождения, таких как ММП-8 и ММП-9 ( $r=-$   
178  $0,67$ ,  $p=0,023$ ;  $r=-0,57$ ,  $p=0,007$  соответственно). При распространенном  
179 процессе (II группа) на фоне роста числа нейтрофилов ( $r=0,88$ ,  $p=0,001$ ) не  
180 наблюдалось компенсаторного роста ингибитора ТИМП-1 ( $r=0,57$ ,  $p=0,008$ ) и  
181 отмечалось снижение основного ингибитора нейтрофильных протеиназ - ПИ  
182 ( $r=-0,51$ ,  $p=0,01$ ). Роль ПИ в ингибировании нейтрофильных протеаз является  
183 важным отрицательным модулятором активности внеклеточных ловушек и  
184 считается его ключевой функцией.

185 В группе пациентов с ЛУ к ПТП штаммами МБТ, согласно модели ДА,  
186 при ограниченном процессе (III группа) в качестве предикторов замедленной  
187 скорости репарации явилась необходимость учитывать не только  
188 биохимические характеристики (концентрации протеиназ), но и данные КТ  
189 (наличие полости). Полученные результаты, можно расценить, как проявление  
190 взаимодействия моноцитов (ММП-1 сочетании с ее активатором ММП-3) и  
191 нейтрофилов (ММП-8,-9, НЭ) при увеличении объема специфического  
192 поражения. На тканевом уровне сочетанное действие различных классов  
193 протеиназ обладающих эластолитической активностью (НЭ с ММП-9),  
194 проявляется в способности вызывать большую деградацию белков легочной  
195 ткани, по крайней мере, эластина. Таким образом, можно предположить, что  
196 предпосылкой более длительного процесса заживления, является вовлечение  
197 в протеолитический каскад деградации ВМК различных классов ММП,  
198 формирующих увеличение объема поражения (размеры полости). Снижение  
199 скорости репарации будет отмечаться при общем повышении уровней  
200 различных ММП на фоне роста ингибитора ТИМП-1, что согласуется с  
201 данными литературы об ухудшении прогноза заболевания и его  
202 прогрессировании [8]. В группе пациентов с ЛУ (IV группа) и  
203 распространенном процессе к окончанию интенсивной фазы терапии в 90%

204 случаев отмечалось сохранение полости и высокий уровень нейтрофилов, что  
205 не позволила нам выделить ДФ. Процент правильной классификации скорости  
206 репаративных изменений в описанных моделях составил 90%-100%.

207 Обсуждение.

208 Поиск более эффективных схем лечения туберкулеза затруднен из-за  
209 отсутствия надежных прогностических биомаркеров, которые определяют  
210 стратегию лечения. Математический аппарат, который мы применили, доказал  
211 эффективность поиска комбинаций из показателей протеиназно/ингибиторной  
212 системы для оценки прогноза терапии при отсутствии значимых различий при  
213 бинарном анализе переменных. На сегодня опубликовано единственное  
214 исследование, доказывающее связь исходных уровней ММП и ТИМП с  
215 результатами лечения [10]. Было выявлено, что комбинации из ММП-2, ММП-  
216 7 и ТИМП-1 и ТИМП-2 обладают высокой точностью при классификации  
217 благоприятных и неблагоприятных исходов лечения (с чувствительностью в  
218 84 % и специфичностью в 83 %) в группе пациентов с ЛЧ штаммами МБТ к  
219 ПТП.

220 Преимуществом нашего анализа было получение ДФ с учетом  
221 резистентности штаммов МБТ. Основным выводом текущего исследования  
222 следует считать, что комбинации из биохимических маркеров деструкции,  
223 прогнозирующие направленность и скорость репарации, различаются не  
224 только в группах с различной резистентностью штаммов возбудителя, но и  
225 зависят от объема поражения. В группе пациентов с ЛЧ штаммами МБТ к ПТП  
226 ведущим оказалось влияние нейтрофильного компонента воспаления. Наши  
227 данные согласуется с литературными о том, что деструкция легочной  
228 паренхимы и бактериовыделение наиболее тесно связаны с относительной  
229 экспансией нейтрофилов, особенно палочкоядерных и снижением отношения  
230 лимфоцитов к нейтрофилам [16]. Различия в составе выделенных комбинаций  
231 в зависимости от объема поражения могут быть объяснимы с точки зрения  
232 соотношения нейтрофилов с умеренным или выраженным проявлением

233 воспалительной реакции. Следует помнить, что оценка нейтрофилов не  
234 ограничивается их количеством. Необходимо учитывать их пластичность и  
235 спектр функциональных возможностей, среди которых не только способность  
236 к дегрануляции или высвобождение во внеклеточное пространство из NETs  
237 НЭ, ММП-8 наряду с наряду с ядерной ДНК, IL-17, катепсином-G и  
238 протеиназой-3 [13]. Полученные нами данные согласуются с тем, что  
239 количественные параметры антигенспецифического Th1-ответа играют не  
240 столь выраженную роль в определении тяжести течения ТЛ, как общие сдвиги  
241 в гранулоцитарном и лимфоцитарном ростках, формируя важный фактор  
242 патогенеза специфического воспаления [16].

243 Подтверждением нашей гипотезы о влиянии длительности заболевания  
244 на скорость репарации на тканевом уровне, являются различия в соотношении  
245 инфильтративных и фиброзных изменений легочной паренхимы, которые  
246 могут определяться раньше по биохимическим маркерам деструкции и  
247 ремоделирования, чем по данным КТ. Наличие фиброзных изменений,  
248 препятствует проникновению препаратов, способствует снижению  
249 эффективности (50%) лечения. Избыточное разрушение ВМК приводит к  
250 деструкции тканей, тогда как преобладание избыточной продукция его  
251 компонентов над деградацией вызывает фиброз [18] Установлено, что ММП  
252 не только вовлечены в воспалительный процесс, но могут активиро-  
253 вать цитокины, инициирующие легочный фиброз, такие как  
254 трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Предполагаемый механизм  
255 формирования фиброза заключается в последовательной стимуляции свобод-  
256 ными радикалы кислорода и НЭ протеаз (ММП-9),  
257 которые активируют находящийся в латентном  
258 состоянии TGF- $\beta$ .

259 В пользу нашей гипотезы, о влиянии фиброзных изменений на скорость  
260 репарации, служат данные литературы, о том, что в течении трех лет у 26,7 %  
261 больных ИТЛ с бактериовыделением и сохраненной ЛЧ к препаратам первого

262 ряда процесс переходит в хроническую форму [6]. Полученный нами вывод о  
263 необходимости учитывать не только биохимические характеристики, но и  
264 данные КТ в группе больных с ЛУ штаммами возбудителя согласуется с  
265 данными литературы о снижении вероятности положительной динамики  
266 процесса при наличии полостных изменений до 68,50% против 45,50% [5].

267        **Заключение.** Применение статистической модели классификации на  
268 основе ДА выявило различия в структуре воспалительного ответа организма  
269 при ИТЛ в зависимости от объема поражения в группах с различной  
270 резистентностью возбудителя. Была показана информативность комбинаций  
271 из показателей системы протеиназы/ингибиторы в оценке направленности и  
272 скорости репаративных изменений. Построенные нами ДФ показали, что  
273 взаимодействие «микроорганизм-макроорганизм» в зависимости от скорости  
274 репарации характеризуется различной выраженностью неспецифического  
275 воспалительного ответа. Различия в комбинациях показателей  
276 протеиназно/ингибиторной системы свидетельствуют о том, что для  
277 достижения эффективности терапии следует учитывать биохимические  
278 данные, характеризующие исходный фон, на котором будут происходить  
279 репаративные изменения, обусловленные давностью специфического  
280 процесса.

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1. Эффективность терапии в группах с различной резистентностью в зависимости от объема поражения легочной ткани.**

Table 1. The effectiveness of therapy in groups with various resistance depending on the size of pulmonary tissue lesions.

Динамика Dynamics of the process	Группы Groups			
	Пациенты с ЛЧ штаммы МБТ к ПТП Patients with DS strains <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in anti-tuberculosis therapy		Пациенты ЛУ штаммы МБТ к ПТП Patients with DR strains <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in anti-tuberculosis therapy	
	I Ограниченный Limited process	II Распростра ненный extended process	III Ограниченный Limited process	IV Распростра ненный extended process
<b>1 / 2</b>	64,00/36,00	45,80/54,17	33,00/67,70 *p=0,01	26,92/73,08 *p=0,03

**Примечание:** ЛЧ - лекарственно чувствительные или ЛУ лекарственно устойчивые штаммы МБТ штаммы *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам; \*(p)- значимость различий внутри группы.

Note: DS drug-sensitive strains, DR - drug- resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in anti-tuberculosis therapy; \*(p) - a in-group significant difference.



**Таблица 2. Коэффициенты корреляции между итоговой дискриминантной функцией и составляющими ее переменными в группах с различной резистентностью и объемами поражения при замедленной скорости репарации.**

Table 2. The correlation coefficients between the final discriminant function and its variables in groups with various resistance and size of damage with a slow repair rate

Переменные Variables	Группы Groups			
	Пациенты с ЛЧ штаммы МБТ к ПТП Patients with DS strains <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in anti-tuberculosis therapy		Пациенты с ЛУ штаммы МБТ к ПТП Patients with DR strains <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in anti-tuberculosis therapy	
	<b>I</b> Ограниченны й n=28 Limited process	<b>II</b> Распространенны й n=32 extended process	<b>III</b> Ограниченны й n=21 Limited process	<b>IV</b> Распространенны й n=34 extended process
<b>ММП-1</b>				

ММР-1	0,26	0,15	0,46* $p=0,009$	-0,25
<b>ММР-3</b>				
ММР-3	0,01	0,03	0,57* $p=0,05$	0,03
<b>ММР-8</b>				
ММР-8	-0,67* $p=0,023$	0,50	0,57* $p=0,006$	0,50
<b>ММР-9</b>				
ММР-9	-0,57* $p=0,007$	-0,40	0,57* $p=0,001$	0,08
<b>ТИМР-1</b>				
ТИМР-1	0,05	0,57* $p=0,008$	0,46* $p=0,008$	-0,09
<b>МГ</b>				
МГ	0,11	0,03	-0,13	-0,11
<b>НЭ</b>				
НЭ	0,13	-0,04	0,68* $p=0,001$	0,22
<b>ПИ</b>				
ПИ	-0,41	-0,51* $p=0,01$	-0,12	0,31
<b>Число палочкоядерных нейтрофилов</b>				

Number of stab neutrophils	0,59* $p=0,03$	0,88* $p=0,001$	0,18	0,87* $p=0,001$
<b>Наличие полости</b> Presence of a cavity	0,29	0,19	0,36* $p=0,005$	-0,14
<b>Объем поражения</b> Size of lesion	0,01	-0,06	0,28	-0,37* $p=0,001$

**Примечание:** ЛЧ МБТ - лекарственно чувствительные или ЛУ МБТ лекарственно устойчивые к противотуберкулезным препаратам штаммы *Mycobacterium tuberculosis*; ММП- металлопротеиназы, ТИМП-1- тканевый ингибитор-1 металлопротеиназ, МГ-  $\alpha_2$ -макроглобулин, ПИ- протеиназный ингибитор, НЭ- нейтрофильная эластаза; \* p - значимость по критерию Спирмена.

Note: DS drug-sensitive strains, DR - drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in anti-tuberculosis therapy ; MMP - matrix metalloproteinases; TIMP-1 - tissue inhibitor of metalloproteinases; MG –  $\alpha_2$ -macroglobulin; NE-neutrophilic elastase; PI- proteinase inhibitor;\*(p) - a statistical significance according to Spearman's criterion.

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ****Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Эсмедляева Диляра Салиевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальная медицина ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург; 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4.

тел. +7 921 183 50 35; email: [diljara-e@yandex.ru](mailto:diljara-e@yandex.ru);

ORCID [0000-0002-9841-0061](https://orcid.org/0000-0002-9841-0061)

Esmedlyaeva Dilyara S., Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher department of fundamental medicine, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

ORCID [0000-0002-9841-0061](https://orcid.org/0000-0002-9841-0061)

191036, Saint-Petersburg Ligovsky Prospekt, 2-4.

+7 921 183 50 35; email: [diljara-e@yandex.ru](mailto:diljara-e@yandex.ru);

ORCID [0000-0002-9841-0061](https://orcid.org/0000-0002-9841-0061)

**Блок 2. Метаданные статьи**

**Алексеева Нина Петровна**<sup>2</sup>, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры статистического моделирования математико-механического факультета СПбГУ, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург; email: [ninaalexeyeva@mail.ru](mailto:ninaalexeyeva@mail.ru); тел. +7 9046120621.

Alekseeva Nina P.<sup>b</sup>, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher of Scientific Technical Information Department, St. Petersburg University, tel.+79046120621; email: [ninaalexeyeva@mail.ru](mailto:ninaalexeyeva@mail.ru).

**Дьякова Марина Евгеньевна<sup>1</sup>**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальная медицина ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург; тел. +7 9944217434; email: [marinadyakova@yandex.ru](mailto:marinadyakova@yandex.ru); ORCID: 0000-0002-7810-880X.

Dyakova Marina E.<sup>a</sup>, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher department of fundamental medicine, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation., tel. +79944217434; email: [marinadyakova@yandex.ru](mailto:marinadyakova@yandex.ru); ORCID: 0000-0002-7810-880X.

### **Блок 3. Метаданные статьи**

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СКОРОСТИ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

BIOCHEMICAL MARKERS OF THE RATE OF REPARATIVE PROCESSES IN PATIENTS WITH INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

МАРКЕРЫ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

MARKERS OF REPARATIVE PROCESSES

**Ключевые слова:** туберкулез; репарация; биомаркеры; матриксные металлопротеиназы; тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ; нейтрофильная эластаза.

**Keywords:** tuberculosis; repair; biomarkers; matrix metalloproteinases; tissue inhibitors of matrix metalloproteinases; neutrophil elastase.

Оригинальная статья.

МАРКЕРЫ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

MARKERS OF REPARATIVE PROCESSES

10.15789/2220-7619-BMA-8034

Количество страниц текста – 10, количество таблиц – 2, количество рисунков  
– 0.

Оригинальная статья

06.03.2023.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№ ссылк и	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи
1	Алексеева Н.П., Горлова И.А., Бондаренко Б.Б. Возможности прогнозирования возникновения артериальной гипертензии на основе метода проективной классификации //Артериальная гипертензия. 2017. Т.23, №5.С. 472-480.	[Alekseeva N.P., Gorlova I.A., Bondarenko B.B. Forecasting hypertension risk based on the method of projective classification. Arterial'naja gipertenzija. 2017, vol.23, no.5. pp. 472-480 (in Russian)].	DOI: <a href="https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-5-472-480">10.18705/1607-419X-2017-23-5-472-480</a>
2	Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим	[Veremeenko K.N., Goloborod'ko O.P., Kizim	

	А.И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровье, 1988. 319 с.	A.I. Proteolysis is normal and with pathology. Kiev: Zdorov'e, 1988. 319 p. (in Russian)].	
3	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.	[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™). Medicinskij al'jans. 2017, no 3, pp.17-27 (in Russian)]	<a href="https://www.med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/download/195/758/762">https://www.med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/download/195/758/762</a>



4	Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулёза // <u>Туберкулез и болезни легких</u> . 2009.Т.86, №11. С.3-8.	[Erokhin V.V. About some mechanisms of tuberculosis pathogenesis .Tuberculosis and lung diseases, 2009, vol.86, no. 11, pp.3-8. (in Russian)].	
5	Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких// Пульмонология. 2008. Т.3. С. 5-14.	[Mishin V.Y. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Pulmonology, 2008 vol.3, pp. 5-14. (in Russian)].	DOI: <a href="https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-3-5-14">10.18093/0869-0189-2008-0-3-5-14</a>

6	Пильник, Г.В. Ханин А.Л., Башева С.А. Непосредственные и отдаленные результаты лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с применением комплексной физиотерапии // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10, № 3. С.38—43.	[Pilnik, G.V. Khanin A.L., Basheva S.A. Immediate and long-term results of treatment of newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis using complex physiotherapy. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2017, vol. 10, no. 3, pp.38-43. (in Russian)].	DOI: 10.20969/ALL.2017.10(3).38-43
7	Эсмедляева Д.С., Алексева Н.П., Сапожникова Н.В.,	[Jesmedljaeva D.S., Alekseeva N.P.,	DOI: 10.18097/PBMC20166205593

	<p>Дьякова М.Е., Перова Т.Л., Кирюхина Л.Д., Журавлев В.Ю. Система матриксные метал-лопротеиназы/ингибиторы при инфильтративном туберкулезе легких и ее роль в оценке интенсивной фазы лечения // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62, №5. С. 593-598.</p>	<p>Sapozhnikova N.V., D'jakova M.E., Perova T.L., Kirjuhina L.D., Zhuravlev V.Ju. The system of matrix metalloproteinases/inhibitors in infiltrate pulmonary tuberculosis and its function for assessment of the intensive phase of treatment. Biomedicinskaja himija, 2016, vol. 62, no.5, pp. 593-598. (in Russian)].</p>	
8	<p>Cabral-Pacheco G. A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa</p>	-	DOI: 10.3390/ijms21249739

	<p>C., Ramirez-Acuña J., Perez-Romero B. A., Guerrero-Rodriguez J. F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases Int. J. Mol. Sci., 2020, vol.21, no.24, pp. 9739.</p>		
9	<p>Hrabec E., Streck 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.</p>	-	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12150484/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12150484/</a></p>

10	Kumar N., Moideen K., Nancy A., Viswanathan V., Thiruvengadam K., Sivakumar S., Hissar S., Nair D., Banurekha V., Kornfeld H., Babu S. Association of Plasma Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase Levels With Adverse Treatment Outcomes Among Patients With Pulmonary Tuberculosis. JAMA Network Open, 2020, vol. 3, no.12, pp. e2027754.	-	DOI: 10.1001/jamanetworkopen.
----	--	---	-------------------------------

11	Lee H.S., Kim W.J. The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases Int. J. Mol. Sci., 2022, vol. 23, no.18, pp. 10546.	-	DOI: 10.3390/ijms231810546
12	Liu Z., Zhou X., Shapiro S.D., Shipley J.M., Twining S.S., Diaz L.A., Senior R.M., Werb Z. The serpin alpha1-proteinase inhibitor is a critical substrate for gelatinase B/MMP-9 in vivo. Cell, 2000, vol.102, no.5, pp.647-55.	-	DOI: 10.1016/s0092-8674(00)00087-8.
13	de Melo M. G., Mesquita E.D., Oliveira M.M., Silva-Monteiro	-	DOI: 10.3389/fimmu.2018.03147

	<p>C., Silveira A.K., Malaquias T.S., Dutra T.C., Galliez R.M., Kritski A.L., Silva E.C. Imbalance of NET and Alpha-1-Antitrypsin in Tuberculosis Patients Is Related With Hyper Inflammation and Severe Lung Tissue Damage. <i>Front. Immunol.</i> 2019, vol. 9, pp. 3147.</p>		
14	<p>Muefong C., Owolabi O., Donkor S., Charalambous S., Mendy J., Sey I., Bakuli A., Rachow A., Geldmacher C., Sutherland J. Major neutrophil-derived soluble mediators associate with baseline lung pathology and post-</p>	-	DOI: 10.3389/fimmu.2021.740933.

	treatment recovery in tuberculosis patients. <a href="#">Front Immunol.</a> , 2021, vol. 23, no. 12, pp. 740933.		
15	Ong C., Elkington P., Brilha S., Ugarte-Gil C., Tome-Esteban M., Tezera L., Pabisiak P., Moores R., Sathyamoorthy T., Patel V., Gilman R., Porter J., Friedland J. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis. <i>PLoS Pathog.</i> , 2015, vol. 11, no. 5, pp. 1-21.	-	DOI: 10.1371/journal.ppat.1004917.



16	Panteleev A.V., Nikitina I.Y., Burmistrova I.A., Kosmiadi G.A., Radaeva T.V., Amansahedov R.B., Sadikov P.V., Serdyuk Y.V., Larionova E.E., Bagdasarian T.R., Chernousova L.N., Ganusov V.V., Lyadova I.V. Severe Tuberculosis in Humans Correlates Best with Neutrophil Abundance and Lymphocyte Deficiency and Does Not Correlate with Antigen-Specific CD4 T-Cell Response. Front Immunol. 2017, vol.8, pp. 963.	-	DOI: 10.3389/fimmu.2017.00963
----	---	---	-------------------------------

17	Rockwood N., du Bruyn E., Morris T., Wilkinson R. J. Assessment of treatment response in tuberculosis. Expert Review of Respiratory Medicine, 2016, vol. 10, no.6, pp. 643–654.	-	DOI: 10.1586/17476348.2016.1166960
18	Sonbol H.S. Extracellular matrix remodeling in human disease. J. Microsc. Ultrastruct, 2018, vol. 6, no.3, pp. 123–128.	-	DOI: 10.4103/jmau.jmau_4_18
19	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	-	DOI: e61333. 10.1371

	of tuberculosis. PloS One, 2013, vol. 8, no. 4, pp. e61333.		
20	Visser L. The use of P-Nitrophenil-N-Tertbutyloxycarbonyl L-Alaninate as substate for elastase . L. Visser, E. Blout. Biochim. Biophys. Acta BBA-Enzymol. 1972; 268: 257–260.	-	DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/0005-2744(72)90223-9">10.1016/0005-2744(72)90223-9</a>