

Особенности продукции цитокинов у больных туберкулезом легких при проведении специфической химиотерапии

М.А. Алыменко^{1, 2}, Р.Ш. Валиев¹, Н.Р. Валиев¹, О.К. Поздеев¹, Н.П. Балобанова², Н.В. Турсунова³, В.А. Липатов⁴, Р.Н. Шепель⁵, Р.В. Полибин⁶, Н.Э. Колчанова⁷, Н.В. Шеенков⁸, А.В. Полоников⁴, Г.С. Маль⁴, В.М. Коломиец⁴, В.А. Рагулина⁴, И.Э. Гарбузова², В.Е. Корсакова², Я.А. Сафонов², А.В. Батищев²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

²Университет «Синергия», Москва, Россия

³ФГБУЗ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

⁷Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

⁸ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В настоящее время одним из приоритетных направлений в области туберкулеза являются иммунологические исследования, поскольку эффективность лечения и, следовательно, исход заболевания в большинстве случаев определяются иммунными и генетическими особенностями макроорганизма.

Ц е л ь . Изучить динамику цитокинов (IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, ФНО-α, IFN-γ) у больных с диссеминированным туберкулезом (ДСТ) и фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких после 2 мес специфической химиотерапии.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Группа исследования представлена 100 больными туберкулезом легких (ДСТ – 48 чел., ФКТ – 52 чел.) в возрасте от 40 до 69 лет, получавших специфическую химиотерапию в интенсивной фазе. Определяли концентрацию цитокинов (IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, ФНО-α, IFN-γ) до химиотерапии и после 2 мес химиотерапии, а также цитокиновый баланс (IL-6 + IL-8/IL-4 + IL-10) до химиотерапии и после 2 нед химиотерапии.

Р е з у л ь т а т ы . После 2 мес химиотерапии у больных с ДСТ установлено достоверное снижение уровня IFN-γ, ФНО-α, IL-6, IL-10, а уровень IL-8 имел тенденцию к повышению, однако данная динамика носила статистически незначимый характер; у больных с ФКТ наблюдалось достоверное снижение уровня IFN-γ, IL-8, IL-6, а также IL-4 – с 5.6 до 5.11 пг/мл, ФНО-α – с 3.6 до 3.1 пг/мл, однако данная тенденция не носила статистически значимый характер. Цитокиновый баланс имел тенденцию к снижению: у больных с ДСТ – с 7.7 до 7.48, а у больных с ФКТ – с 7.69 до 4.97.

З а к л ю ч е н и е . Система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных процессов у больных с ДСТ и ФКТ.

Ключевые слова: диссеминированный туберкулез легких, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, противовоспалительные цитокины, цитокиновый баланс.

Образец цитирования: Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Поздеев О.К., Балобанова Н.П., Турсунова Н.В., Липатов В.А., Шепель Р.Н., Полибин Р.В., Колчанова Н.Э., Шеенков Н.В., Полоников А.В., Маль Г.С., Коломиец В.М., Рагулина В.А., Гарбузова И.Э., Корсакова В.Е., Сафонов Я.А., Батищев А.В. Особенности продукции цитокинов у больных туберкулезом легких при проведении специфической химиотерапии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(4):65-75. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-4-65-75

Поступила в редакцию 15.05.2024
Прошла рецензирование 10.06.2024
Принята к публикации 30.06.2024

Автор, ответственный за переписку
Алыменко Максим Алексеевич: Казанская государственная медицинская академия. 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштары, 11.
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Received 15.05.2024
Revised 10.06.2024
Accepted 30.06.2024

Corresponding author
Maxim A. Alymenko: Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan.
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Features of cytokine production in patients with pulmonary tuberculosis during specific chemotherapy

M.A. Alymenko^{1,2}, R.Sh. Valiyev¹, N.R. Valiyev¹, O.K. Pozdeev¹, N.P. Balobanova², N.V. Tursunova³, V.A. Lipatov⁴, R.N. Shepel⁵, R.V. Polibin⁶, N.E. Kolchanova⁷, N.V. Sheenkov⁸, A.V. Polonikov⁴, G.S. Mal⁴, V.M. Kolomiets⁴, V.A. Ragulina⁴, I.E. Garbuzova², V.E. Korsakova², Ya.A. Safonov², A.V. Batishchev²

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

²Synergy University, Moscow, Russia

³Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk, Russia

⁴Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁵National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁷Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

⁸The Gamaleya National Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Currently, immunological research is one of the priorities in the field of tuberculosis, since the effectiveness of treatment and, consequently, the outcome of the disease in most cases are determined by the immune and genetic characteristics of the macroorganism.

A i m . To study the dynamics of cytokines (IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, TNF- α , IFN- γ) in patients with pulmonary disseminated tuberculosis (DST) and fibrous-cavernous tuberculosis (FCT) after 2 months of specific chemotherapy.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study group consisted of 100 patients with pulmonary tuberculosis (DST – 48 people, FCT – 52 people) aged 40 to 69 years who received specific chemotherapy in the intensive phase. The concentration of cytokines (IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, TNF- α , IFN- γ) was determined at baseline and after 2 months of chemotherapy, as well as the cytokine balance (IL-6 + IL-8/IL-4 + IL-10) at baseline and after 2 weeks of chemotherapy.

R e s u l t s . After 2 months of chemotherapy, patients with DST showed a significant decrease in the level of IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-10, and the level of IL-8 tended to increase, however, this dynamic was not statistically significant; in patients with FCT, there was a significant decrease in the level of IFN- γ , IL-8, IL-6, as well as IL-4 – from 5.6 to 5.11 pg/ml, TNF- α – from 3.6 to 3.1 pg/ml, however, this trend was not statistically significant. The cytokine balance values tended to decrease: in patients with DST – from 7.7 to 7.48, and in patients with FCT – from 7.69 to 4.97.

C o n c l u s i o n . The cytokine system plays an important role in the regulation of inflammatory processes in patients with DST and FCT of lungs.

Keywords: disseminated and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis, anti-inflammatory cytokines, cytokine balance.

Citation example: Alymenko M.A., Valiyev R.Sh., Valiyev N.R., Pozdeev O.K., Balobanova N.P., Tursunova N.V., Lipatov V.A., Shepel R.N., Polibin R.V., Kolchanova N.E., Sheenkov N.V., Polonikov A.V., Mal G.S., Kolomiets V.M., Ragulina V.A., Garbuzova I.E., Korsakova V.E., Safonov Ya.A., Batishchev A.V. Features of cytokine production in patients with pulmonary tuberculosis during specific chemotherapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(4):65-75. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-4-65-75

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г. туберкулез являлся второй по распространенности причиной смертности от инфекционных заболеваний, вызванных одним возбудителем [1]. К 2021 г. Россия добилаcь снижения уровня заболеваемости и

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), in 2022 tuberculosis was the second most common cause of death from infectious diseases caused by a single pathogen [1]. By 2021, Russia had achieved a reduction in the incidence and mortality from tuberculosis (the incidence was 31.1 per

смертности от туберкулеза (заболеваемость составила 31.1 на 100 тыс. населения, смертность – 4.3) и была исключена ВОЗ из списка стран с высоким бременем туберкулеза. Тем не менее в России сохраняется высокое бремя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией.

В настоящее время одним из приоритетных направлений в области туберкулеза являются иммуногенетические исследования, поскольку эффективность лечения и, следовательно, исход заболевания в большинстве случаев определяются иммунными и генетическими особенностями макроорганизма [2–5].

Известно, что противотуберкулезный иммунитет характеризуется повышением уровня интерлейкина (IL) IL-2, фактора некроза опухоли – альфа (TNF- α), интерферона гамма (IFN- γ) [5–8]. Именно протективная роль иммунитета связана с продукцией IFN- γ , а низкая эффективность обусловлена хелперами второго порядка и, как следствие, продукцией IL-4 [9–11]. Считается, что прогрессирование туберкулеза легких связано с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [12, 13]. Следует отметить важную роль IL-10 в формировании противотуберкулезного иммунитета. Известно, что данный цитокин подавляет активацию макрофагов [14, 15]. При туберкулезной инфекции IL-10 синтезируется легочными макрофагами и дендритными клетками [16]. Установлено, что более высокие уровни IL-4 и IL-10 могут оказывать неблагоприятное воздействие на течение туберкулеза легких. Ранее нами проведены исследования [17], показывающие, что более высокие уровни IL-4 и IL-10 могут оказывать неблагоприятное воздействие на течение туберкулеза легких.

Таким образом, исследование динамики цитокинового профиля у больных туберкулезом легких является перспективным направлением и имеет высокое практическое значение для повышения эффективности комплексного лечения больных туберкулезом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику цитокинов (IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, ФНО- α , IFN- γ) у больных с диссеминированным туберкулезом (ДСТ) и фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких после 2 мес специфической химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа исследования представлена 100 больными, страдающими туберкулезом легких в воз-

ражении (100 000, mortality was 4.3) and was excluded by WHO from the list of countries with a high burden of tuberculosis. Nevertheless, the burden of multidrug-resistant tuberculosis and tuberculosis-HIV co-infection remains high in Russia.

Currently, immunogenetic research is one of the priorities in the field of tuberculosis, since the effectiveness of treatment and, consequently, the outcome of the disease in most cases are determined by the immune and genetic characteristics of the macroorganism [2–5].

It is known that anti-tuberculosis immunity is characterized by an increase in the level of interleukin (IL) 2, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ) [5–8]. It is the protective role of immunity that is associated with IFN- γ production, and the low effectiveness is because of the second-order helpers and, as a result, IL-4 production [9–11]. It is believed that progression of pulmonary tuberculosis is associated with an increased production of proinflammatory cytokines [12, 13]. It should be noted the important role of IL-10 in the formation of anti-tuberculosis immunity. It is a fact that this cytokine suppresses the activation of macrophages [14, 15]. In tuberculosis infection, IL-10 is synthesized by pulmonary macrophages and dendritic cells [16]. It has been established that the higher levels of IL-4 and IL-10 can have an adverse effect on the course of pulmonary tuberculosis. Previously, we have carried out studies [17] showing that higher levels of IL-4 and IL-10 can impact adversely the course of pulmonary tuberculosis.

Thus, the study of the dynamics of the cytokine profile in patients with pulmonary tuberculosis is a promising direction, and is of high practical importance for improving the effectiveness of comprehensive treatment of tuberculosis patients.

AIM OF THE RESEARCH

To study the dynamics of cytokines (IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, TNF- α , IFN- γ) in patients with pulmonary disseminated tuberculosis (DST) and fibrous-cavernous tuberculosis (FCT) after 2 months of specific chemotherapy.

MATERIALS AND METHODS

The study group comprised 100 patients who suffered from pulmonary tuberculosis, aged 40 to 69 years who received chemotherapy in the intensive phase. The mean age of the patients, accord-

расте от 40 до 69 лет, получавшими химиотерапию в интенсивной фазе. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, согласно ретроспективному анализу, составил 54.5 ± 14.5 года. В исследовании преобладали лица мужского пола – 88 чел.

В группе исследования ДСТ выявлен у 48 чел. ($48.7 \pm 0.8 \%$), ФКТ – у 52 чел. ($52.9 \pm 0.7 \%$). Бактериовыделение имело место у 74 исследуемых ($68.8 \pm 1.8 \%$), отсутствовало у 26 чел. ($26.1 \pm 1.7 \%$). Длительность заболевания составила 31.4 ± 1.6 дня.

Определяли концентрацию цитокинов (IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, ФНО- α , IFN- γ) в сыворотке венозной крови у больных двух вышеуказанных групп до химиотерапии и по прошествии 2 мес лечения, а также цитокиновый баланс (IL-6 + IL-8/IL-4 + IL-10) до лечения и после 2 нед лечения.

В группе исследования у больных ДСТ в 52.4 % случаев не было зарегистрировано сопутствующей патологии, в $15 \pm 0.9 \%$ случаев течение туберкулеза легких осложнялось хронической сердечной недостаточностью (ХСН), не требующей фармакологической коррекции. В остальных случаях ДСТ сопутствовали остеохондроз – $13.5 \pm 0.8 \%$ случаев, хронический гастрит – $9 \pm 0.5 \%$, хронический бронхит – $6.5 \pm 0.4 \%$, хронический тонзиллит – $2.1 \pm 0.2 \%$, язвенная болезнь – $1.5 \pm 0.4 \%$ случаев.

ФКТ в 60.2 % случаев не сопровождался сопутствующей патологией. В ходе анализа было выявлено, что в $12.7 \pm 1.14 \%$ случаев ФКТ осложнялся наличием ХСН, не требующей фармакологической коррекции, в $12.4 \pm 1.1 \%$ – остеохондрозом, в $5.9 \pm 0.7 \%$ – хроническим бронхитом, в $5 \pm 0.71 \%$ – хроническим гастритом, в $2.7 \pm 0.74 \%$ случаев – хроническим тонзиллитом.

Наличие факторов риска в ходе проведенного ретроспективного анализа больных ДСТ и ФКТ представлено в табл. 1.

ing to a retrospective analysis, was 54.5 ± 14.5 years. The study was dominated by males – 88 people.

In the study group, DST was detected in 48 people ($48.7 \pm 0.8 \%$), FCT – in 52 people ($52.9 \pm 0.7 \%$). Sputum smear positive were 74 subjects ($68.8 \pm 1.8 \%$), and sputum smear negative – 26 ($26.1 \pm 1.7 \%$). Duration of the disease was 31.4 ± 1.6 days.

The concentration of cytokines (IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, TNF- α , IFN- γ) in venous blood serum in patients of the two groups was determined at baseline and after 2 months of treatment, as well as the cytokine balance (IL-6 + IL-8/IL-4 + IL-10) before treatment and after 2 weeks of specific therapy.

In the study group, in 52.4% of patients with DST had no concomitant pathology, in $15 \pm 0.9 \%$ of cases the course of pulmonary tuberculosis was complicated by chronic heart failure (CHF), which does not require pharmacotherapy. In the rest cases, DST was accompanied by osteochondrosis – $13.5 \pm 0.8 \%$, chronic gastritis – $9 \pm 0.5 \%$, chronic bronchitis – $6.5 \pm 0.4 \%$, chronic tonsillitis – $2.1 \pm 0.2 \%$, peptic ulcer disease – $1.5 \pm 0.4 \%$.

In 60.2% of patients with FCT, a concomitant pathology was not revealed. During the analysis, it was found that in $12.7 \pm 1.14 \%$ of cases, FCT was complicated by CHF that did not require pharmacotherapy, in $12.4 \pm 1.1 \%$ – osteochondrosis, in $5.9 \pm 0.7 \%$ – chronic bronchitis, in $5 \pm 0.71 \%$ – chronic gastritis, in $2.7 \pm 0.74 \%$ of cases – chronic tonsillitis.

The analysis of risk factors revealed during the retrospective analysis of patients with DST and FCT is presented in Table 1.

Statistical processing of the results of the study was carried out using SPSS Statistics 26.0 program. The study used the Wilcoxon's test for analysis of paired independent samples, and error of the mean was determined. The differences were deemed statistically significant at $p < 0.05$.

Таблица 1. Распространенность факторов риска у пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких по данным ретроспективного анализа ($n = 100$)

Table 1. The prevalence of risk factors in patients with disseminated and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis according to the retrospective analysis ($n = 100$)

Показатель Risk factor	Диссеминированный туберкулез Disseminated tuberculosis ($n = 48$)	Фиброзно-кавернозный туберкулез Fibrous-cavernous tuberculosis ($n = 52$)
Возраст, годы / Age, years	53.1 ± 1.1	57.3 ± 1.9
Курение, абс. / Smoking, abs. (M $\pm$ m, %)	34 (7.2 ± 1.3)	25 (5.3 ± 1.1)
Употребление алкоголя, абс. Alcohol consumption, abs. (M $\pm$ m, %)	14 (4.7 ± 1.5)	27 (6.8 ± 1.3)

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 26.0. В исследовании использовался парный тест Вилкоксона для зависимых выборок, а также определялась ошибка средней. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ближайшие результаты лечения оценивались в течение 2 мес с момента госпитализации пациентов. В результате проводимого лечения прекращение бактериовыделения, выявленное бактериоскопическим и бактериологическими методами, было достигнуто у 87 % пациентов.

Результаты определения содержания IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, ФНО- α и IFN- γ до лечения и после 2 мес лечения у больных с ДСТ и ФКТ представлены на рис. 1. Содержание IFN- γ в сыворотке крови у больных с ДСТ имело тенденцию к снижению с 65 до 23.2 пг/мл в результате проведения 2-месячной химиотерапии ($p < 0.01$). У больных с ДСТ отмечалось также достоверное снижение уровня ФНО- α в результате проведенной 2-месячной фармакотерапии – с 4.1 до 2.6 пг/мл ($p < 0.05$), IL-6 – с 48.6 до 12.37 пг/мл ($p < 0.01$), IL-10 – с 7.62 до 4.05 пг/мл ($p < 0.05$), а уровень IL-8 имел тенденцию к повышению с 40.5 до 42.5 пг/мл, однако данная динамика носила статистически не значимый характер ($p > 0.05$) (см. рис. 1).

RESULTS

The immediate results of treatment were evaluated within 2 months from the date of hospitalization of patients. In response to the treatment, the bacterioscopically and bacteriologically confirmed conversion was detected in 87% of patients.

The results of determining the content of IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, TNF- α and IFN- γ at baseline and after 2 months of treatment in patients with DST and FCT are shown in Fig. 1. The serum concentration of IFN- γ in patients with DST tended to decrease from 65 to 23.2 pg/ml as a result of a 2-month chemotherapy ($p < 0.01$). In patients with DST, there was also a significant decrease in TNF- α levels as a result of a 2-month pharmacotherapy – from 4.1 to 2.6 pg/ml ($p < 0.05$), IL-6 – from 48.6 to 12.37 pg/ml ($p < 0.01$), IL-10 – from 7.62 to 4.05 pg/ml ($p < 0.05$), and the level of IL-8 tended to increase from 40.5 to 42.5 pg/ml, however, this dynamic was not statistically significant ($p > 0.05$) (Fig. 1).

The results of the cytokine profile determination in patients with FCT are shown in Fig. 2. In patients with FCT, a significant decrease in the level of IFN- γ from 65.5 to 30.6 pg/ml ($p < 0.01$), IL-8 – from 50.69 to 41.04 pg/ml ($p < 0.05$), IL-6 – from 31.57 to 9.58 pg/ml ($p < 0.01$), as well as IL-4 – from 5.6 to 5.11 pg/ml, TNF- α – from 3.6 to 3.1 pg/ml was found, however, this tendency was not statistically significant ($p > 0.05$).

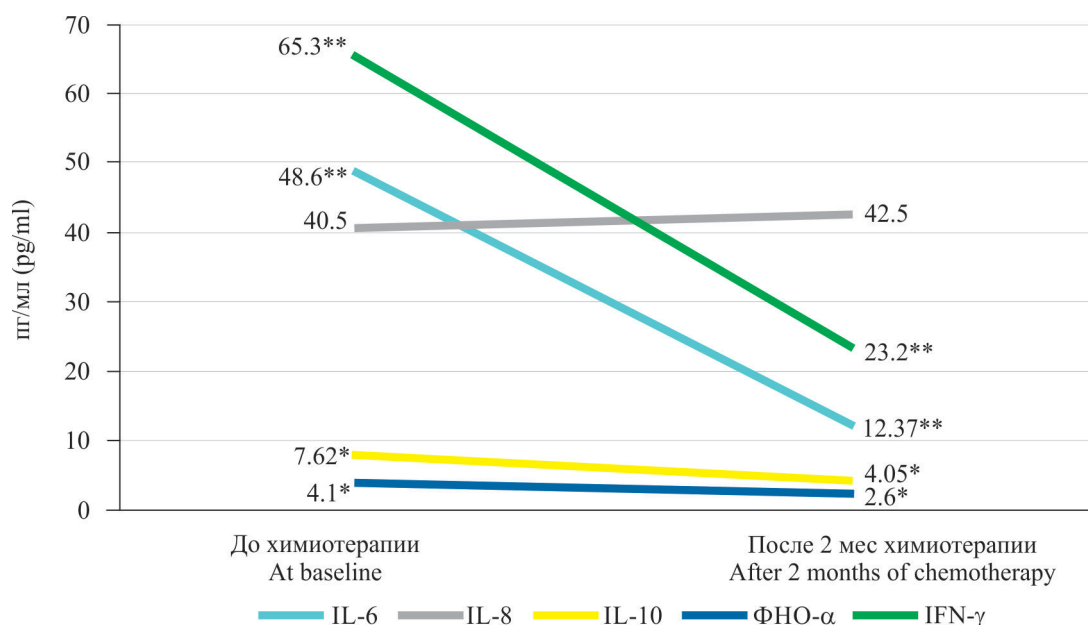


Рис. 1. Динамика цитокинового профиля у больных с диссеминированным туберкулезом легких до лечения и после 2-месячной химиотерапии ($n = 48$) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ в парном тесте Вилкоксона)
Fig. 1. Dynamics of the cytokine profile in patients with disseminated pulmonary tuberculosis at baseline and after 2 months of chemotherapy ($n = 48$) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Wilcoxon's test)

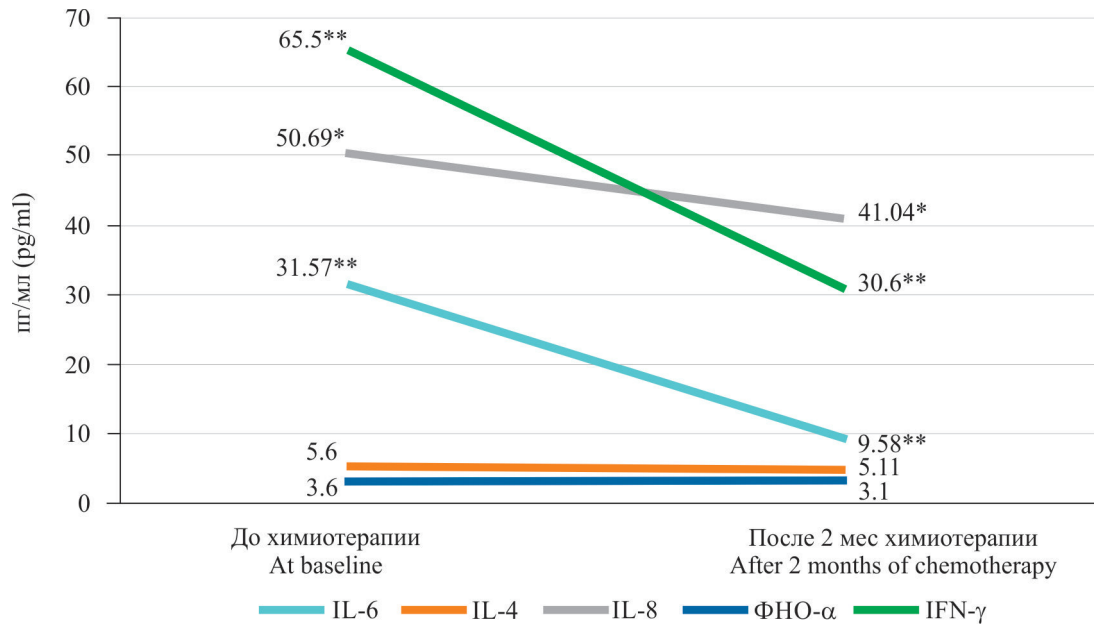


Рис. 2. Динамика цитокинового профиля у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких до лечения и после 2-месячной химиотерапии ($n = 52$) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ в парном тесте Вилкоксона)

Fig. 2. Dynamics of the cytokine profile in patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis at baseline and after 2 months of chemotherapy ($n = 52$) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Wilcoxon's test)

Результаты определения цитокинового профиля у больных с ФКТ представлены на рис. 2. У больных с ФКТ отмечалось достоверное снижение уровня IFN- γ с 65.5 до 30.6 пг/мл ($p < 0.01$), IL-8 – с 50.69 до 41.04 пг/мл ($p < 0.05$), IL-6 – с 31.57 до 9.58 пг/мл ($p < 0.01$), а также IL-4 – с 5.6 до 5.11 пг/мл, ФНО- α – с 3.6 до 3.1 пг/мл, однако

The results of cytokine balance assessment in patients with DST and FCT at baseline and after 2 weeks of specific chemotherapy are presented in Fig. 3. In patients with DST and FCT, there was a tendency to decrease the cytokine balance towards normalization: from 7.7 to 7.48 and from 7.69 to 4.97, respectively.

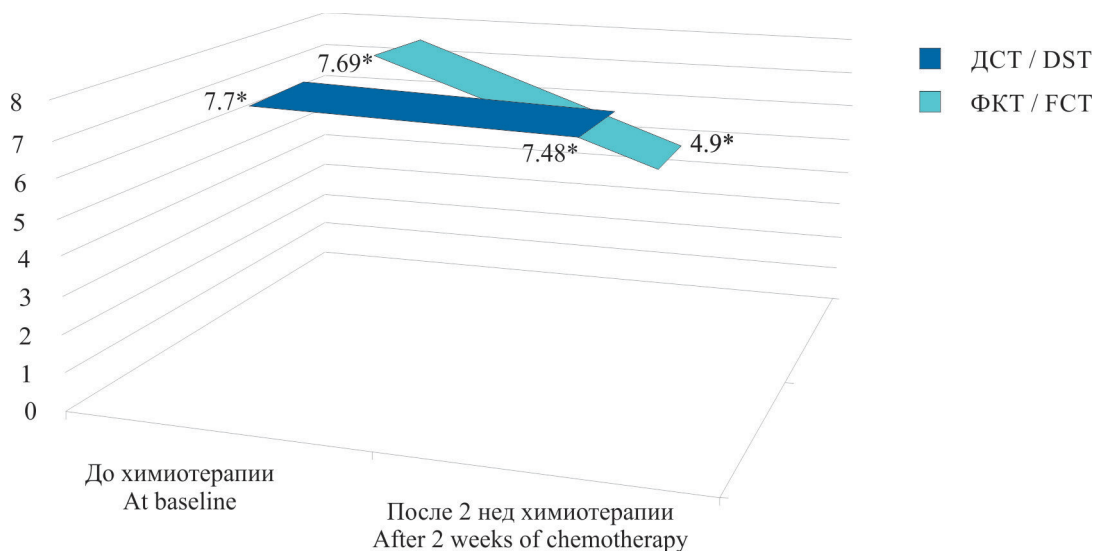


Рис. 3. Динамика цитокинового баланса у больных с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ДСТ и ФКТ) до лечения и после 2 нед специфической химиотерапии ($n = 100$) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ в парном тесте Вилкоксона)

Fig. 3. Dynamics of the cytokine balance in patients with disseminated and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis (DST and FCT) at baseline and after 2 weeks of specific chemotherapy ($n = 100$) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Wilcoxon's test)

данная тенденция не носила статистически значимый характер ($p > 0.05$).

Результаты оценки цитокинового баланса у больных с ДСТ и ФКТ до и после 2 нед специфической химиотерапии представлены на рис. 3. У больных с ДСТ и ФКТ отмечена тенденция к снижению цитокинового баланса в сторону нормализации: с 7.7 до 7.48 и с 7.69 до 4.97 соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате нашего исследования установлено, что система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных процессов у больных с ДСТ и ФКТ.

М.И. Китаевым и соавт. установлено, что цитокиновый баланс больных с внелегочным туберкулезом до лечения и после интенсивной фазы химиотерапии существенно превышал аналогичный показатель здоровых доноров ($p \leq 0.05$) и показал сдвиг в провоспалительном направлении. В процессе лечения у больных с внелегочным туберкулезом отмечена тенденция к снижению цитокинового баланса в сторону нормализации. В группе больных с костно-суставным туберкулезом этот показатель в процессе химиотерапии снизился в 1.45 раза, а в группе больных туберкулезом мочеполовой системы – в 1.74 раза [18]. Эти данные согласуются с результатами проведенного нами исследования.

Таким образом, взаимодействие микро- и макроорганизма при туберкулезной инфекции является достаточно сложным механизмом, в который вовлекаются многие звенья иммунной системы, а взаимодействие участников этой системы регулируется медиаторами клеточной системы – цитокинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. В результате 2-месячной химиотерапии у больных с диссеминированным туберкулезом легких наблюдалось достоверное снижение уровня IFN- γ , ФНО- α , IL-6, IL-10, а уровень IL-8 имел тенденцию к повышению, однако данная динамика носила статистически не значимый характер.

2. У больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких по окончании 2-месячной специфической химиотерапии отмечалось достоверное снижение уровня IFN- γ , IL-8, IL-6, а также IL-4 – с 5.6 до 5.11 пг/мл, ФНО- α – с 3.6 пг/мл до 3.1 пг/мл, однако данная тенденция не носила статистически значимый характер.

DISCUSSION

Our study revealed that the cytokine system plays an important role in regulating inflammatory processes in patients with DST and FCT.

Kitaev et al. found that the cytokine balance of patients with extrapulmonary tuberculosis at baseline and after the intensive phase of chemotherapy significantly exceeded that of healthy donors ($p < 0.05$) and had a shift in the pro-inflammatory direction. In the course of treatment in patients with extrapulmonary tuberculosis, a tendency to decrease the cytokine balance towards normalization was noted. In the group of patients with osteoarticular tuberculosis, this index decreased by 1.45 times during chemotherapy, and in the group of patients with genitourinary tuberculosis – by 1.74 times [18]. These data are consistent with the results of our research.

Thus, the interaction of the micro- and macroorganism in tuberculosis infection is a rather complex mechanism that involves many links of the immune system, and the interaction of participants in this system is regulated by mediators of the cellular system – cytokines.

CONCLUSION

The research conducted allows us to draw the following conclusions:

1. As a result of 2 month chemotherapy in patients with disseminated pulmonary tuberculosis, there was a significant decrease in the level of IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-10, and the level of IL-8 tended to increase, however, this dynamics was not statistically significant.

2. In patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis, at the end of 2 months of specific chemotherapy, there was a significant decrease in the levels of IFN- γ , IL-8, IL-6, and IL-4 – from 5.6 to 5.11 pg/ml, TNF- α – from 3.6 to 3.1 pg/ml, however, this trend was not statistically significant.

3. At the end of 2 weeks of specific chemotherapy in patients with disseminated pulmonary tuberculosis, the cytokine balance tended to decrease – from 7.7 to 7.48, and in patients with fibrous-cavernous tuberculosis – from 7.69 to 4.97.

4. Pro- and anti-inflammatory cytokines play an essential role in the course of tuberculosis infection.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

3. По окончании 2 нед специфической химиотерапии у больных с диссеминированным туберкулезом легких цитокиновый баланс имел тенденцию к снижению – с 7.7 до 7.48, а у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом – с 7.69 до 4.97.

4. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины играют существенную роль в течении туберкулезной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Tuberculosis Report/World Health Organization. 2022. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>.
2. Bo H., Moure U., Yang Y. et al. *Mycobacterium tuberculosis* – macrophage interaction // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2023;13:1-14. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1062963.
3. Ndong Sima C.A.A., Smith D., Petersen D. et al. The immunogenetics of tuberculosis (TB) susceptibility // Immunogenetics. 2023;75(3):215-230. DOI: 10.1007/s00251-022-91-01-290-5.
4. da Silva Graça Amoras E., Morais T., do Nascimento Ferreira R. et al. Association of cytokine gene polymorphism and their impact on active and latent tuberculosis in Brazil's Amazon Region // Biomolecules. 2023;13(10):1541. DOI: 10.3390/biom13101541.
5. Natarajan S., Ranganathan M., Hanna L.E., Tripathy S. Transcriptional profiling and deriving a seven-gene signature that discriminates active and latent tuberculosis: An integrative bioinformatics approach // Genes (Basel). 2022;3(4):616. DOI: 10.3390/genes13040616.
6. Suzukawa M., Takeda K., Akashi S. et al. Evaluation of cytokine levels using QuantiFERON-TB Gold Plus in patients with active tuberculosis // J. Infect. 2020;80(5):547-553. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.007.
7. Bade P., Simonetti F., Sans S. et al. Integrative analysis of human macrophage inflammatory response related to *Mycobacterium tuberculosis* virulence // Front. Immunol. 2021;12:668060. DOI: 10.3389/fimmu.2021.668060.
8. Boni F.G., Hamdi I., Koundi L.M. et al. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement // Infect. Genet. Evol. 2022;97:105166. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105166.
9. Горещкая М.В. Особенности системы иммунитета при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* // Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии: сб. материалов науч.-практ. конф. Гродно, 2017. С. 24–27.
10. Saghazadeh A., Rezaei N. Central inflammatory cytokines in tuberculous meningitis: A systematic review and metaanalysis // J. Interferon Cytokine Res. 2022;42(3):95-107. DOI: 10.1089/2021.0176.
11. Barnacle J.R., Davis A.G., Wilkinson R.J. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculous meningitis // Front. Immunol. 2024;14:1326651. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1326651.
12. Живечкова Е.А., Лапштаева А.В. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких // Астраханский медицинский журнал. 2019;14(4):17-28. DOI: 10.17021/2019.14.4.17.28.
13. Стаханов В.А., Захарова М.В., Зотова И.Ф. и др. Цитокины как маркеры развития инфильтратив-

REFERENCES

1. Global Tuberculosis Report/World Health Organization. 2022. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>.
2. Bo H., Moure U., Yang Y. et al. *Mycobacterium tuberculosis* – macrophage interaction. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023;13:1-14. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1062963.
3. Ndong Sima C.A.A., Smith D., Petersen D. et al. The immunogenetics of tuberculosis (TB) susceptibility. *Immunogenetics.* 2023;75(3):215-230. DOI: 10.1007/s00251-022-91-01-290-5.
4. da Silva Graça Amoras E., Morais T., do Nascimento Ferreira R. et al. Association of cytokine gene polymorphism and their impact on active and latent tuberculosis in Brazil's Amazon Region. *Biomolecules.* 2023;13(10):1541. DOI: 10.3390/biom13101541.
5. Natarajan S., Ranganathan M., Hanna L.E., Tripathy S. Transcriptional profiling and deriving a seven-gene signature that discriminates active and latent tuberculosis: An integrative bioinformatics approach. *Genes (Basel).* 2022;3(4):616. DOI: 10.3390/genes13040616.
6. Suzukawa M., Takeda K., Akashi S. et al. Evaluation of cytokine levels using QuantiFERON-TB Gold Plus in patients with active tuberculosis. *J. Infect.* 2020;80(5):547-553. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.007.
7. Bade P., Simonetti F., Sans S. et al. Integrative analysis of human macrophage inflammatory response related to *Mycobacterium tuberculosis* virulence. *Front. Immunol.* 2021;12:668060. DOI: 10.3389/fimmu.2021.668060.
8. Boni F.G., Hamdi I., Koundi L.M. et al. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement. *Infect. Genet. Evol.* 2022;97:105166. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105166.
9. Goretskaya M.V. (2017). Features of the immune system in infection with *Mycobacterium tuberculosis*. In *Actual Questions of Microbiology, Immunology and Infectology: Collection of writings of scientific and practical conference*. Grodno. 24–27 p. (In Russ.)
10. Saghazadeh A., Rezaei N. Central inflammatory cytokines in tuberculous meningitis: A systematic review and metaanalysis. *J. Interferon Cytokine Res.* 2022;42(3):95-107. DOI: 10.1089/2021.0176.
11. Barnacle J.R., Davis A.G., Wilkinson R.J. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculous meningitis. *Front. Immunol.* 2024;14:1326651. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1326651.
12. Zhivechkova E.A., Lapshataeva A.V. The role of cytokines in the initiation and course of lung tuberculosis: a modern view. *Astrakhan medical journal.* 2019;14(4):17-28. DOI: 10.17021/2019.14.4.17.28. (In Russ.)

- ного туберкулеза легких // Инфекция и иммунитет. 2011. 1(4):367-362.
14. Marino S., Myers A., Flynn J., Kirschner D. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis: A next-generation two-compartmental model // *J. Theor. Biol.* 2010;265(4):586-598. DOI: 10.1016/j.jtbi.2010.05.012.
 15. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких // *Медицинская иммунология.* 2019;21(1):149-156. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-149-156.
 16. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Ситникова А.В. и др. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020;64(4):79-87. DOI: 0.25557/0031-2991.2020.04.79-87.
 17. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р. и др. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с уровнем их продукции у больных туберкулезом легких // *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;2(146):56-63. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-56-63.
 18. Китаев М.И., Дуденко Е.В., Сыдыкова С.С. и др. Динамика продукции цитокинов у больных внелегочными формами туберкулеза в процессе лечения // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* 2014;14(4):98-100.
 13. Mezentseva M.V., Stakhanov V.A., Zakharova M.V. et al. Cytokines as markers of the infiltrative pulmonary tuberculosis development. *Infection and Immunity.* 2011. 1(4):367-362. (In Russ.)
 14. Marino S., Myers A., Flynn J., Kirschner D. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis: A next-generation two-compartmental model. *J. Theor. Biol.* 2010;265(4):586-598. DOI: 10.1016/j.jtbi.2010.05.012.
 15. Churina E.G., Urazova O.I., Novitsky V.V. et al. Functional polymorphism of the pro-inflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis. *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(1):149-156. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-149-156. (In Russ.)
 16. Churina E.G., Urazova O.I., Sitnikova A.V. et al. Differentiation of blood monocytes and features of the cytokine status in patients with lung tuberculosis. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2020;64(4):79-87. DOI: 0.25557/0031-2991.2020.04.79-87. (In Russ.)
 17. Alymenko M.A., Valiev R.Sh., Valiev N.R. et al. Associations between the gene polymorphism of cytokines and the level of their production in patients with pulmonary tuberculosis. *Siberian Medical Review.* 2024;2(146):56-63. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-56-63. (In Russ.)
 18. Kitaev M.I., Dudenko E.V., Sydykova S.S. et al. Production dynamics of cytokines in patients with extrapulmonary tuberculosis under treatment. *Herald of the Kyrgyz-Russian Slavic University.* 2014;14(4):98-100. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алыменко Максим Алексеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия; доцент кафедры общей биологии и фармации Университета «Синергия», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7341-3648.

Валиев Равиль Шамилович – д-р мед. наук, профессор, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, заслуженный врач России и Республики Татарстан, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия. ORCID: 0000-0001-8353-8655.

Валиев Наиль Равилович – канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-6702-6243.

Поздеев Оскар Кимович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образо-

ABOUT THE AUTHORS

Maxim A. Alymenko – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia; Associate Professor, Departments of General Biology and Pharmacy, Synergy University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7341-3648.

Ravil Sh. Valiyev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Phthysiolgist of the Volga Federal District, Honored Doctor of Russia and the Republic of Tatarstan, Head, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0001-8353-8655.

Nail R. Valiyev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-6702-6243.

Oscar K. Pozdeev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Microbiology, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-6855-3387.

Natalia P. Balobanova – Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Head, Department of General Biology

- вания» Минздрава России, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-6855-3387.
- Балобанова Наталья Петровна** – канд. биол. наук, доцент, заведующий кафедрой общей биологии и фармации Университета «Синергия», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1946-1379.
- Турсунова Наталья Владимировна** – канд. биол. наук, ученый секретарь ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0003-7796-6292.
- Липатов Вячеслав Александрович** – д-р мед. наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины, проректор по научной работе и инновационному развитию ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрав России, Курск, Россия. ORCID: 0000-0001-6121-7412.
- Шепель Руслан Николаевич** – канд. мед. наук, главный внештатный специалист-терапевт Центрального федерального округа Минздрава России, доцент кафедры общественного здравоохранения и организации здравоохранения, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8984-9056.
- Полибин Роман Владимирович** – канд. мед. наук, главный внештатный специалист-эпидемиолог Минздрава России, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4146-4787.
- Колчанова Наталья Эдуардовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, Республика Беларусь. ORCID: 0000-0002-4501-7821.
- Шеенков Николай Вадимович** – заместитель руководителя референс-центра, начальник отдела биологической безопасности ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7528-7785.
- Полоников Алексей Валерьевич** – д-р мед. наук, профессор, директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия. ORCID: 0000-0001-6280-247X.
- Маль Галина Сергеевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия. ORCID: 0000-0003-2723-781X.
- and Pharmacy, Synergy University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1946-1379.
- Natalia V. Tursunova** – Cand. Sci. (Bio.), Scientific Secretary, Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0003-7796-6292.
- Vyacheslav A. Lipatov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Head, Laboratory of Experimental Surgery and Oncology, Research Institute of Experimental Medicine, Vice-Rector for Research and Innovative Development, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0001-6121-7412.
- Ruslan N. Shepel** – Cand. Sci. (Med.), Chief Non-staff Therapist, Central Federal District, Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare Management, Leading Researcher, Head, Scientific and Strategic Development of Primary Health Care, Deputy Director for the Long-term Development of Medical Activity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8984-9056.
- Roman V. Polibin** – Cand. Sci. (Med.), Chief Non-staff Epidemiologist, Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Deputy Director for Scientific Work, Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4146-4787.
- Natalia E. Kolchanova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. ORCID: 0000-0002-4501-7821.
- Nikolai V. Sheenkov** – Deputy Head, Reference Center, Head, Department of Biological Safety, The Gamaleya National Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7528-7785.
- Alexey V. Polonikov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0001-6280-247X.
- Galina S. Mal** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of General Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0003-2723-781X.
- Vladislav M. Kolomietz** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID: 0009-0002-2042-4460.
- Vera A. Ragulina** – Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0002-9461-9255.
- Ilmira E. Garbuzova** – 5th year Student, Faculty of Medicine, Synergy University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0003-9460-4648.
- Veronika E. Korsakova** – 5th year Student, Faculty of Medicine, Synergy University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0005-7976-7814.

Коломиец Владислав Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия. ORCID: 0009-0002-2042-4460.

Рагулина Вера Алексеевна – канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия. ORCID: 0000-0002-9461-9255.

Гарбузова Ильмира Эмиргамзаевна – студентка 5-го курса медицинского факультета Университета «Синергия», Москва, Россия. ORCID: 0009-0003-9460-4648.

Корсакова Вероника Евгеньевна – студентка 5-го курса медицинского факультета Университета «Синергия», Москва, Россия. ORCID: 0009-0005-7976-7814.

Сафонов Ярослав Алексеевич – студент 5-го курса медицинского факультета Университета «Синергия», Москва, Россия. ORCID: 0009-0002-5182-8660.

Батищев Александр Витальевич – канд. физ.-мат. наук, доцент, заведующий кафедрой искусственного интеллекта и анализа данных Университета «Синергия», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4872-0608.

Yaroslav A. Safonov – 5th year Student, Faculty of Medicine, Synergy University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0002-5182-8660.

Alexander V. Batishchev – Cand. Sci. (Phys. and Math.), Associate Professor, Head, Department of Artificial Intelligence and Data Analysis, Synergy University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4872-0608.

