УДК 616-002.5:57.083.3:616-036.8 http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-90-97

СООТНОШЕНИЕ IFN-γ/IL-10 КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

 1,2 М. А. Алыменко * , 3 М. В. Воронцова, 1 Н. П. Балобанова, 2 Р. Ш. Валиев, 2 Н. Р. Валиев, 5 В. А. Липатов, 4 И. Н. Трагира, 5 А. В. Полоников, 5 О. Ю. Бушуева, 5 В. А. Рагулина, 5 Е. И. Прониченко, 1 В. Е. Корсакова, 1 И. Э. Гарбузова, 1 В. А. Сидняев, 1 А. В. Веряскина

¹Университет «Синергия», Москва, Россия

² Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Казань, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия ⁴Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия

⁵Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

Цель: исследовать динамику соотношения IFN- γ /IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Группа исследования представлена 100 больными, страдающими туберкулезом легких (впервые выявленный туберкулез легких — 60 человек, хронический туберкулез легких — 40 человек). Концентрации цитокинов в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в случае «эффективной» интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких соотношение IFN- γ /IL-10 имело тенденцию к увеличению с 0.183 ± 0.01 до 0.233 ± 0.02 на завершающем этапе лечения, в случае «неэффективной» фазы химиотерапии данное соотношение имело тенденцию к снижению с 0.3 ± 0.015 до 0.2 ± 0.011 .

Заключение. Соотношение IFN- γ /IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких можно использовать как дополнительный маркер эффективности проводимой химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез, цитокины, эффективность лечения, цитокиновый индекс.

* Қонтакт: Алыменко Максим Алексеевич, maxim.alymenko@gmail.com

IFN- γ /IL-10 RATIO AS AN INDICATOR OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

^{1,2}M. A. Alymenko*, ³M. V. Vorontsova, ¹N. P. Balobanova, ²R. Sh. Valiev, ²N. R. Valiev, ⁴V. A. Lipatov, ³I. N. Tragira, ⁴A. V. Polonikov, ⁴O. Yu. Bushueva, ⁴V. A. Ragulina, ⁴E. I. Pronichenko, ¹V. E. Korsakova, ¹I. E. Garbuzova, ¹V. A. Sidnyaev, ¹A. V. Veryskina

¹University «Synergy», Moscow, Russia

²Kazan State Medical Academy — Institution of Additional Professional Education, Kazan, Russia ³I. I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

⁴National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia ⁵Kursk State Medical University, Kursk, Russia

The aim: was to investigate the dynamics of the IFN- γ /IL-10 ratio during the intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. The study group is represented by 100 patients suffering from pulmonary tuberculosis (newly diagnosed pulmonary tuberculosis -60 people, chronic pulmonary tuberculosis -40 people). Serum cytokine concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results and discussion. It was found that in the case of the «effective» intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis, the ratio IFN- γ /IL-10 tended to increase from 0.183 ± 0.01 to 0.233 ± 0.02 , and in the case of the «ineffective» phase of chemotherapy, this ratio tended to decrease from 0.3 ± 0.015 to 0.2 ± 0.011 .

Conclusion. The ratio of IFN- γ /IL-10 during the intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis can be used as an additional marker of the effectiveness of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, cytokines, treatment efficacy, cytokine index

* Contact: Alymenko Maxim Alekseevich, maxim.alymenko@gmail.com

© Алыменко М.А. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алыменко М.А., Воронцова М.В., Балобанова Н.П., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Липатов В.А., Трагира И.Н., Полоников А.В., Бушуева О.Ю., Рагулина В.А., Прониченко Е.И., Корсакова В.Е., Гарбузова И.Э., Сидняев В.А., Веряскина А.В. Соотношение IFN-γ/IL-10 как показатель эффективности лечения больных туберкулезом легких // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2025. Т. 17, № 3. С. 90–97, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-90-97.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Alymenko M.A., Vorontsova M.V., Balobanova N.P., Valiev R.Sh., Valiev N.R., Lipatov V.A., Tragira I.N., Polonikov A.V., Bushueva O.Yu., Ragulina V.A., Pronichenko E.I., Korsakova V.E., Garbuzova I.E., Sidnyaev V.A., Veryskina A.V. IFN- γ /IL-10 ratio as an indicator of treatment effectiveness in patients with pulmonary tuberculosis // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 90–97, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-90-97.

Введение. Несмотря на крупные достижения в изучении защитных реакций организма, до сих пор не найдены адекватные способы борьбы с целым рядом инфекционных заболеваний, в том числе туберкулезом легких [1]. Туберкулез представляет собой хроническое гранулематозное заболевание, поражающее преимущественно легкие и вызываемое *Mycobacterium tuberculosis* и некоторыми иными видами микобактерий. По данным ВОЗ, около 30% населения Земли инфицировано микобактериями туберкулеза, из них 10% заболевают туберкулезом. Каждый год от туберкулеза погибают около 1,5 млн человек — это больше, чем от любой другой инфекции [2].

Именно поэтому чрезвычайно важной задачей является развитие современных методов диагностики, поиск новых средств и подходов в терапии туберкулеза. В настоящее время химиотерапия туберкулезной инфекции не может считаться единственным путем лечения, во многом в связи с быстрым формированием лекарственной мультирезистентности патогенных штаммов микобактерий. В связи с этим большое значение придается другим способам эффективной элиминации патогена, в частности иммунотерапии.

Иммунная система организма отвечает на внедрение микобактерий формированием защитной

реакции, которая у большинства людей приводит к блокированию распространения и размножения микобактерий и делает невозможным развитие заболевания. Действительно, при нормальной работе иммунной системы у большинства людей, особенно прошедших вакцинацию против туберкулеза, инфицирование не приводит к формированию хронической инфекции. Значит, иммунная система в состоянии справиться с попавшими в организм микобактериями, однако у ряда людей этого не происходит, и инфицирование ведет к развитию туберкулезного процесса. Изменения в тканях и клинические проявления как раз и являются результатом взаимодействия иммунной системы с патогеном, приводящим к поражению главным образом легких, а также других органов [4].

Цитокины важны для запуска и координации последовательного привлечения и активации иммунокомпетентных клеток для борьбы с попавшими в легкие микобактериями. Многочисленные данные по изучению синтеза цитокинов и хемокинов при туберкулезной инфекции на первый взгляд противоречивы, однако каждый цитокин по отдельности невозможно считать протективным или приводящим к усугублению патологии, и иммунопатогенез туберкулеза во многом зависит от баланса нескольких медиаторов, определяющего общее

состояние противотуберкулезного иммунитета, и особенности клинического течения [5–8].

Основным цитокином, абсолютно необходимым для правильного формирования противотуберкулезного иммунитета, является IFN-γ. Важнейшая биологическая функция IFN-γ — активация фагоцитоза макрофагальными клетками со стимуляцией завершенности фагоцитоза, связанного с гибелью захваченных микроорганизмов, в частности микобактерий. При недостатке IFN-γ фагоцитированные микобактерии остаются в фагосомах, которые не сливаются с лизосомами. Следовательно, не происходит воздействие на микобактерии низкого рН, кислородных радикалов и протеолитических ферментов, что позволяет микобактериям существовать и даже размножаться внутри макрофагов, несмотря на то что начальный этап распознавания и фагоцитоза состоялся [9, 14].

Незавершенный фагоцитоз микобактерий — важнейший элемент иммунопатогенеза туберкулезной инфекции. У больных туберкулезом снижена продукция IFN-ү в культурах мононуклеаров периферической крови. В легких главными продуцентами IFN-ү служат активированные CD4+Тлимфоциты-хелперы 1-го типа и CD8+Т-лимфоциты-киллсры, причем снижение содержания обоих типов этих клеток в легочной ткани приводит к нарушению формирования гранулем и заметному повышению чувствительности к туберкулезной инфекции [14, 15].

Семейство IL-10 представлено шестью цитокинами с существенно различающимися биологическими функциями. После взаимодействия микобактерий с Toll-подобными рецепторами IL-10 подавляют избыточный синтез провоспалительных цитокинов и в высоких концентрациях даже могут способствовать снижению противотуберкулезного иммунитета и выживанию микобактерий [16–18].

Отношение IFN- γ к интерлейкину-10 (IL-10) играет важную роль в клинической оценке и прогнозировании исхода заболевания. Данный показатель отражает баланс между Th1 и Th2 лимфоцитами, отвечающими за клеточный и гуморальный иммунитет, соответственно. Отношение IFN- γ /IL-10 изучалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в ходе которого было выявлено, что данный параметр является необходимым для оценки прогноза течения болезни к неблагоприятному быстрому переходу в СПИД, что важно учитывать в выборе тактики поддерживающей терапии ВИЧ-инфицированных пациентов [17].

Увеличение отношения IFN-γ/IL-10 наблюдается при эффективной антибактериальной терапии. Это свидетельствует о доминировании клеточных иммунных реакций, играющих ключевую роль в преодолении оппортунистических инфекций [17].

Напротив, неуклонное снижение отношения IFN-γ/IL-10, несмотря на проводимое лечение, сигнализирует о повышенном риске неблагоприятного исхода заболевания [21].

В исследовании японских ученых изучен иммунный ответ у пациентов с туберкулезом, вызванным лекарственно-устойчивым штаммом, в сравнении с пациентами с туберкулезом, вызванным лекарственно-чувствительным штаммом, и была выдвинута гипотеза о том, что между этими группами будут различия. В ходе проведенного исследования, было показано нарушение баланса между Th1-и регуляторными Т-клетками: в группе с лекарственно-устойчивым штаммом снизилась секреция Th1-цитокинов (интерферона-у и интерлейкина-2) и повысилась секреция интерлейкина-10 [23].

Микобактерия туберкулеза является успешным патогеном, поскольку обладает способностью выживать в организме иммунокомпетентного хозяина, используя ряд стратегий уклонения от иммунного ответа, таких как изменение презентации антигена для предотвращения распознавания инфицированных макрофагов Т-клетками и обход механизмов уничтожения макрофагов [22]. Хотя некоторые из этих механизмов более выражены в сильно инфицированных клетках, результирующий иммунный ответ будет зависеть от бактериальной нагрузки. Определение бактериальной нагрузки при туберкулезе и ее связи с патогенезом остается одной из самых сложных задач в нашем понимании туберкулеза у человека [22].

Таким образом, отношение IFN- γ /IL-10 у больных туберкулезом легких является перспективным направлением, чему и посвящено наше исследование.

Цель: исследовать динамику соотношения IFN- γ /IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Группа исследования представлена 100 больными, страдающими туберкулезом легких (впервые выявленный туберкулезлегких — 60 человек, хронический туберкулезлегких — 40 человек) в возрасте от 18 до 65 лет, получающих интенсивную фазу химиотерапии. Критериями исключения из исследования явились пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования,

системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике КГМАфилиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (выписка из Протокола №04/05 заседания Комитета по этике от 27.05.2021).

В исследовании преобладали лица мужского пола — 82 человека (76,7%).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составляет 46,3 года.

В группе исследования преобладал инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), который установлен в 37,0% наблюдений. Второе место занимал диссеминированный туберкулез — 31,0% (ДТЛ), в 18,0% случаев определяли фибрознокавернозный (ФКТЛ), в 14,0% случаев — и очаговый туберкулез легких (ОТЛ).

Для определения концентрации цитокинов IFN- γ и IL-10 в сыворотке крови использовалась периферическая кровь, взятая натощак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Образцы крови центрифугировались со скоростью 3500-4000 об/мин в течение 10 минут, затем сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре ниже -20° С и хранили от 1 до 4 месяцев без повторных циклов размораживания и оттаивания. Непосредственно перед анализом все исследуемые сыворотки и компоненты тестсистемы прогревались при комнатной температуре. Иммуноферментный анализ выполнялся с помощью наборов реактивов (АО «Вектор Бест-Цитокины») строго по протоколу исследования, предложенному фирмой-производителем.

В исследование были включены пациенты, которые получали специфическую химиотерапию по 1-му и 3-му режимам. Помимо специфической химиотерапии, пациенты дополнительно получали патогенетическое и симптоматическое лечение.

Эффективность лечения пациентов оценивалось по следующим рентгенологическим критериям: закрытие или уменьшение размеров имеющихся полостей распада, рубцевание полостей распада, а также снижение объема инфильтрации и продуктивных очагов.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием

программных пакетов SPSS Statistiks 26.0, которая включала в себя проверку данных на нормальность распределения (критерий Колмогорова—Смирнова), критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок, среднеквадратическое отклонение распределения выборочных средних (стандартная ошибка среднего).

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования представлялось интересным изучить динамику содержания IFN-γ в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии (рис. 1).

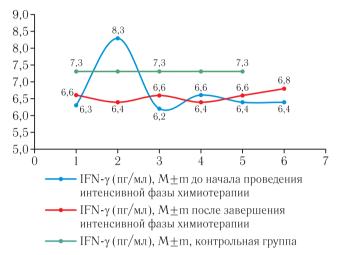


Рис. 1. Содержание IFN-γ до и после проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл)

Fig. 1. IFN- γ content before and after the intensive phase of chemotherapy (pg/ml)

В случае, если интенсивная фаза химиотерапии была «эффективной» у больных туберкулезом легких, отмечалось увеличение содержания IFN- γ на 4,8% с 6,3 \pm 1,6 до 6,6 \pm 1,9 пг/мл (p=0,006), в то время как при «неэффективной» фазе химиотерапии содержание IFN- γ имело тенденцию к снижению на 22,9% — с 8,3 \pm 1,1 до 6,4 \pm 1,9 пг/мл (p=0,009).

При рубцевании легочной ткани у больных туберкулезом легких в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии отмечалось увеличение содержания IFN- γ на 6.5%-c 6.2 ± 1.8 до 6.6 ± 2.1 пг/мл (p=0,023), в то время как при отсутствии рубцевания легочной ткани отмечалось снижение данного показателя на 3.0% с 6.6 ± 1.9 до 6.4 ± 1.6 пг/мл (p=0,247).

Уменьшение инфильтрации легочной ткани сопровождалось увеличением содержания IFN- γ на 3,1% с 6,4 \pm 1,6 до 6,6 \pm 1,9 пг/мл (p=0,021), а увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани имело также тенденцию к увеличению содержания IFN- γ на 6,2% с 6,4 \pm 2,5 до 6,8 \pm 0,8 пг/мл, однако данная тенденция носила

статистически не значимый характер (р=0,079) (см. рис. 1).

Представлялось также изучить динамику содержания IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

«Эффективная» фаза химиотерапии сопровождалась снижением содержания IL-10 на 13.8% — с 35.6 ± 6.9 до 30.7 ± 7.7 пг/мл (p<0.0001), в то время как «неэффективная» фаза химиотерапии сопровождалась снижением содержания уровня IL-10 на 2.4% — с 32.8 ± 14.8 до 32.0 ± 8.7 пг/мл (p=0.024). Рубцевание легочной ткани у больных туберкулезом легких в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии сопровождалось снижением содержания IL-10 на 11.7% — с 38.5 ± 5.6 до 34.0 ± 6.9 пг/мл (p=0.001), в то время как у пациентов с туберкулезом легких отсутствие рубцевания легочной ткани сопровождалось повышением уровня IL-10 на 15.4% — с 29.9 ± 7.9 до 34.5 ± 8.1 пг/мл (p<0.0001).

В процессе уменьшения инфильтрации легочной ткани отмечается статистически значимое снижение содержания IL-10 на 10.6% — с 34.9 ± 7.8 до 31.2 ± 7.8 пг/мл (p<0,0001), в то время как увеличение инфильтрации легочной ткани сопровождалось повышением содержания уровня IL-10 на 21.4% — с 29.5 ± 8.5 до 35.8 ± 7.4 пг/мл (p<0,0001) (рис. 2).

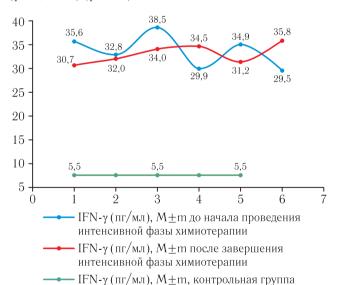


Рис. 2. Содержание IL-10 до и после проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл)

Fig. 2. IL-10 content before and after the intensive phase of chemotherapy (pg/ml)

Далее в процессе исследования представлялось интересным изучить динамику соотношения IFN- γ /IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Согласно полученным данным, в случае «эффективной» интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких соотношение IFN- γ /IL-10 имело тенденцию к увеличению с 0.183 ± 0.01 до 0.233 ± 0.02 на завершающем этапе лечения, в случае «неэффективной» фазы химиотерапии данное соотношение имело тенденцию к снижению с 0.3 ± 0.015 до 0.2 ± 0.011 (рис. 3).

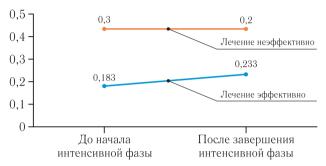


Рис. 3. Динамика соотношения IFN- γ /IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких (n=100)

Fig. 3. Dynamics of the IFN- γ /IL-10 ratio during the intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis (n=100)

В случае рубцевания легочной ткани отмечается увеличение соотношения IFN- γ /IL-10 с $0,163\pm0,012$ до $0,199\pm0,013$, а в случае отсутствия рубцевания — уменьшение данного показателя с $0,23\pm0,015$ до $0,21\pm0,01$. Уменьшение инфильтрации легочной ткани сопровождается увеличением соотношения IFN- γ /IL-10 с $0,21\pm0,021$ до $0,23\pm0,003$ (рис. 4).

Увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани характеризуется снижением данного показателя с 0.28 ± 0.025 до 0.2 ± 0.016 (см. рис. 4).

Заключение. Таким образом, дисбаланс в выработке цитокинов может нарушить существующие в локальной системе взаимосвязи, что в конченом итоге ведет к неблагоприятному течению туберкулезной инфекции.

Как известно, патологические процессы, в том числе инфекции, сопровождаются дисбалансом продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в первую очередь на уровне органа-мишени, в связи с чем больным туберкулезом легких необходимо добавить дополнительно иммунокорригирующие препараты.

Большое клиническое и прогностическое значение имеет соотношение IFN- γ /IL-10, отражающее баланс Th1/Th2. Нарастание данного показателя происходит при адекватной антибактериальной терапии, что обеспечивает приоритет клеточных

реакций иммунитета, имеющих решающее значение для выздоровления при оппортунистических инфекциях. Неуклонное снижение соотношения

лезом легких соотношение IFN- γ /IL-10 имело тенденцию к увеличению с 0.183 ± 0.01 до 0.233 ± 0.02 , а в случае «неэффективной» фазы химиотерапии —

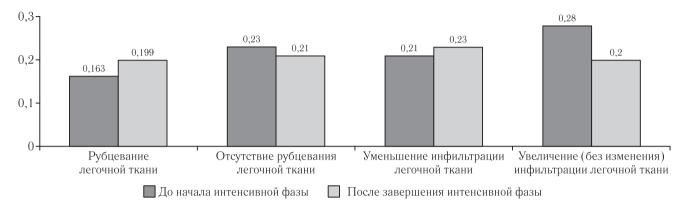


Рис. 4. Динамика соотношения IFN-γ/IL-10 в отношении рубцевания (отсутствия рубцевания), уменьшения (увеличения, без изменения) инфильтрации легочной ткани в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии (n=100)
 Fig. 4. Dynamics of the IFN-γ/IL-10 ratio in relation to scarring (absence), reduction (increase, without change) of lung tissue infiltration during the intensive phase of chemotherapy (n=100)

IFN-γ/IL-10, несмотря на терапию, указывает на высокий риск неблагоприятного исхода [15].

Известно, что защита от инфекции, вызванной микобактериями туберкулеза, зависит от активации Т-клеток и макрофагов, которая реализуется цитокинами.

В работах Z. Наzan и соавт. было показано, что повышенный уровень IFN- γ , ассоциированный с помощью IL-10, может приводить к более эффективному клеточному ответу у хозяина [19].

В работах J. Busha и соавт. было показано, что соотношение IFN- γ /IL-10 индуцированное микобактериями антигенами, показало прямую зависимость от степени тяжести заболевания [20].

Таким образом, соотношение IFN-γ/IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких можно использовать как дополнительный маркер эффективности проводимой химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Выводы.

1. Установлено, что в случае «эффективной» интенсивной фазы химиотерапии у больных туберку-

данное соотношение имело тенденцию к снижению с 0.23+0.015 до 0.21+0.01.

- 2. В случае рубцевания легочной ткани отмечается увеличение соотношения IFN- γ /IL-10 с 0,163 \pm 0,012, а в случае отсутствия рубцевания легочной ткани уменьшение данного показателя с 0,23 \pm 0,015 до 0,21 \pm 0,01.
- 3. Уменьшение инфильтрации легочной ткани сопровождается увеличением соотношения IFN- γ /IL-10 с 0,21 \pm 0,021 до 0,23 \pm 0,003, а увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани снижением данного показателя с 0,21 \pm 0,021 до 0,23 \pm 0,003 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.
- 4. Показано, что соотношение IFN-γ/IL-10 может служить полезным объективным показателем тяжести заболевания при туберкулезе легких.
- 5. Соотношение IFN-γ/IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких можно использовать как дополнительный маркер эффективности проводимой химиотерапии у больных туберкулезом легких.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1. Bo H., Moure U., Yang Y., Pan J., Li L., Wang M., Ke X., Cui H. Mycobacterium tuberculosis macrophage interaction // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2023. No. 13. P. 1–14. doi: 10.3389/fcimb.2023.1062963.
- 2. Горецкая М.В. Особенности системы иммунитета при инфицировании mycobacterium tuberculosis // Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии: сборник материалов научно-практической конференции. 2017. С. 24–27. [Goretskaya M.V. Featuters of the immune system during infection with mycobacterium tuberculosis. Collection of materials of the scientific and practical conference Topical issues of microbiology, immunology and infectology, 2017, pp. 24–27 (In Russ.)].

- 3. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Ситникова А.В., Новицкий В.В., Кононова Т.Е., Чумакова С.П., Патышева М.Р. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020. Т. 64, № 4. С. 79–87 [Churina E.G., Urazova O.I., Sitnikova A.V., Novitsky B.B., Kononova T.E., Chumakova S.P., Patysheva M.R. Differentiation of blood monocytes and features of cytokine status in patients with pulmonary tuberculosis. Pathological physiology and experimental therapy, 2020, Vol. 64, No. 4, pp. 79–87 (In Russ.)]. doi: 0.25557/0031-2991.2020.04.79-87.
- 4. Natarajan S., Ranganathan M., Hanna L., Tripathy S. Transcriptional Profiling and Dereving a Seven- Gene Signature Nhat Discriminates Active and Latent Tuberculosis: An Integrative Bioinformatics Approach // *Genes.* 2022. Vol. 13. P. 1–18. doi: 10.3390/gents 13040616.
- 5. Amoras E., Morais T., Ferreira R., Gomes S., Sousa F., Ishak R. Association of Cytokine Gene Polymorphism and Teir Impact on Active, and Latent Tuberculosis in Braziles Amazon Region // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13. P. 1–14. doi: 10.3390/biom13101541.
- 6. Suzukowa M., Takeda K., Akashi S., Tohma S., Teruya R., Nagai H. Evaluation of cytokine levels using QuantiFeron-TD Gold Plus in patients with active tuberculosis // *Journal of Infection*. 2022. P. 1–10. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.007.
- 7. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Попова Н.А. Патогенетическая роль TNF-α, IL-1b., IL-10 и аутоантител к коллагену I и III типов при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 5. С. 177–178. [Tarasova L.G., Streltsova E.N., Popova N.A. Pathogenetic role of TNF-α, IL-1b, IL-10 and autoantibodies to collagen types I and III in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung disease*, 2015, No. 5, pp. 177–178 (In Russ.)].
- 8. Higgins D.M., Sanchez-Campillo J., Rosas-Taraco A.G., Lee E.J., Orme I.M., Gonzalez-Juarrero M. Lack of IL-10 alter inflammatory and immune responses during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection // *Tuberculosis*. 2009. Vol. 89, No. 2. P. 149–157.
- 9. Bade P., Simonetti F., Sans S., Labondie P., Kissane K., Chappat N., Lagrange S. Integrative Analysis of Human Macrophage Inflammatory Response Related to Mycobacterium tuberculosis Virulence // Frontiers in Immunology. 2021. Vol. 12. P. 1–14. doi: 10.3389/fimmu.2021.668060.
- Barnacle J., Davis A., Wilkinson R. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculosis meningitis // Frontiers in Immunology. 2024. Vol. 9, No. 14. P. 1–14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1326651.
- 11. Saghazadeh A, Rezaei N. Central inflammatory Cytokines in tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2022. Vol. 42, No. 3. P. 95–107. doi: 10.1089/2021.0176.
- 12. Живечкина А.Е., Рапшаева А.В. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14, № 4. С. 17–28. [Zhivechkova A.E., Lapshaeva A.V. A modern view of the role cytokine in the initiation and course of pulmonary tuberculosis. Astrakhan Medical Journal, 2019. Vol. 14, No. 4, pp. 17–28 (In Russ.)].
- 13. Lin Q., Chen X., Dai X. The association of cytokine gene polymorhpism with tuberculosis susceptibility in several regional populations // Cytokine. 2022. P. 1–14 doi: 10.1016|j.cyto 2022. 155915.
- 14. Акимова В.Н. Цитокиновая регуляция неспецифического иммунитета при абдоминальном туберкулезе // *Universum: медицина и фарма-кология.* 2014. № 1. С. 23–28. [Akimova V.N. Cytokine regulation of nonspecific immunity in abdominal tuberculosis. *Universum: medicine and pharmacology*, 2014, No. 1, pp. 23–28 (In Russ.)].
- Аксенова В.А., Селицкая Р.П. Современные аспекты иммунопатогенеза туберкулеза легких // Туберкулез и экология. 1996. № 2. С. 5–
 [Aksenova V.A., Selitskaya R.P. Modern aspects of the immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and ecology, 1996, No. 2, pp. 5–8 (In Russ.)].
- 16. Marino S.A., Myers J.L., Flynn J., Kirschner D.E. 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 // Journal of Theoretical Biology. 2010. Vol. 265, No. 4. P. 586–598.
- 17. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. C. 103–108 [Puzyreva L.V., Safonov A.D. Genetic polymorphism of cytokines: past and future. *Infection and immunity*, 2016, Vol. 6, No. 2, pp. 103–108 (In Russ.)].
- 18. Hasan Z., Jamil B., Khan J., Ali R., Khan M.A., Nasir N., Yusuf M.S., Jamil S., Irfan M., Hussain R. Relationship between circulating levels of IFN-gamma, IL-10, CXCL9 and CCL2 in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis is dependent on disease severity // Scandinavian Journal of Immunology. Vol. 69, Issue 3 doi: 10.1111/j.1365–3083.2008.02217.x.
- 19. Jamil B., Shahid F., Hasan Z., Nasir N., Razzaki T., Dawood Gh., Hussain R. Interferon-γ/IL10 ratio defines the disease severity in pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. // *Tuberculosis*. 2007. Vol. 87, Issue 4. P. 279–287. doi: 10.1016/j.tube.2007.03.004.
- 20. Kunnath-Valayudhan S., Gennaro M. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery // Clin. Microbiol. Rev. 2011. Vol. 24, No. 4. P. 792–805.
- 21. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Лазанович В.А., Колесникова Н.В., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А., Кузнецова С.Ю., Силич В.В. Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммунокорригирующие эффекты лейкинферона // Медицинская иммунология. 2002. Т. 4, № 1. С. 11–20. [Kuznecov V.P., Markelova E.V., Lazanovich V.A., Kolesnikova N.V., Beljaev D.L., Babajanc A.A., Kuznecova S.Ju., Silich V.V. The imbalance of cytokines as a factor in the pathogenesis of purulent-septic diseases and immunocorreging effects of interferon alpha. Medical Immunology (Russia), 2002, Vol. 4, No. 1, pp. 11–20 (In Russ.)].

- 22. Flynn J.L., Chan J. Immune evasion by Mycobacterium tuberculosis: living with the enemy // Curr. Opin. Immunol. 2003. Vol. 15. P. 450–455.
- 23. Skolimowska K.H., Rangaka M.X., Meintjes G., Pepper D.J., Seldon R. et al. Altered Ratio of IFN-γ/IL-10 in Patients with Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis and HIV-Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Altered Ratio of IFN-γ/IL-10 in Patients with Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis and HIV-Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome // PLoS ONE. 2012. Vol. 7, No. 10. e46481. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046481.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: $03.06.2025 \ \varepsilon$.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — М. А. Алыменко, М. В. Воронцова, Р. Ш. Валиев, Н. П. Балобанова, В. А. Липатов, А. В. Полоников. Вклад в сбор данных — М. А. Алыменко, М. В. Воронцова, Е. И. Прониченко, В. А. Ругулина. Вклад в анализ данных и выводы — М. А. Алыменко, О. Ю. Бушуева. Вклад в подготовку рукописи — М. А. Алыменко, М. В. Воронцова, Р. Ш. Валиев, Н. П. Балобанова, В. Е. Корсакова, И. Э. Гарбузова, В. А. Сидняев, А. В. Веряскина.

Сведения об авторах:

- Альменко Максим Алексеевич кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11; доцент кафедры общей биологии и фармации негосударственного образовательного частного учреждения высшего образования «Московский университет "Синергия"»; 125190, Москва, Ленинградский пр-т, д. 80; e-mail: maxim.alymenko@gmail.com; ORCID 0000-0003-1946-1379;
- Воронцова Мария Владимировна кандидат медицинских наук, детский эндокринолог, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член правления региональной общественной организации «Московское общество медицинских генетиков»; 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11; e-mail: maria.v.vorontsova@mail.ru; ORCID 0000-0002-9124-294X;
- Балобанова Наталья Петровна кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой общей биологии и фармации медицинского факультета негосударственного образовательного частного учреждения высшего образования «Московский университет "Синергия"»; 125190, Москва, Ленинградский пр-т, д. 80; e-mail: Balobanova.np@vandex.ru: ORCID 0000-0003-1946-1379:
- Валиев Равиль Шамилович доктор медицинских наук, профессор, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, заслуженный врач России и Республики Татарстан, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11; e-mail: ravil.valiev@tatar.ru; ORCID 0000-0001-8353-8655:
- Валиев Наиль Равилевич кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Қазанской государственной медицинской академии филиала федерального государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11; e-mail: ravil valiev@tatar ru:
- Липатов Вячеслав Александрович доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; e-mail: drli@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6121-7412;
- Трагира Ирина Николаевна главный инфекционист Центрального федерального округа, старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: habicheva72@mail.ru; ORCID 0000-0001-6370-779X;
- Полоников Алексей Валерьевич доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; e-mail: polonikov@rambler.ru; ORCID 0000-0001-6280-247X;
- Бушуева Ольга Юрьевна доктор медицинских наук, заведующая лабораторией геномных исследований НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; e-mail: polonikov@rambler.ru; ORCID 0000-0003-3333-0623;
- Рагулина Вера Алексеевна кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры общей биохимии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; e-mail: lev.ivanowa@yandex.ru; ORCID 0000-0002-9461-9255.
- Корсакова Вероника Евгеньевна студентка IV курса медицинского факультета негосударственного образовательного частного учреждения высшего образования «Московский университет "Синергия"»; 125190, Москва, Ленинградский пр-т, д. 80; e-mail: v.e.korsakova@yandex.ru; ORCID 0009-0005-7976-7814;
- Гарбузова Ильмира Эмиргамзаевна студентка IV курса медицинского факультета негосударственного образовательного частного учреждения высшего образования «Московский университет "Синергия"»; 125190, Москва, Ленинградский пр-т, д. 80; e-mail: i_xanova@mail.ru; ORCID 0009-0003-9460-4648;
- Сидняев Виталий Александрович студент III курса медицинского факультета негосударственного образовательного частного учреждения высшего образования «Московский университет "Синергия"»; 125190, Москва, Ленинградский пр-т, д. 80; e-mail: i_xanova@mail.ru; ORCID 0009-0002-5327-7794;
- Прониченко Евгений Иванович кандидат медицинских наук, ассистент кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; e-mail: Prona2006@mail.ru; ORCID 0009-0005-8218-7001;
- Веряскина Анна Владимировна— студентка III курса медицинского факультета негосударственного образовательного частного учреждения высшего образования «Московский университет "Синергия"»; 125190, Москва, Ленинградский пр-т, д. 80; е-mail: i_xanova@mail.ru; ORCID 0009-0002-5327-7794.