



Роль кальдесмона CaD, интегрина αV , тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 в молекулярных механизмах развития туберкулеза легких

А.Ю. МАРКЕЛОВА^{1,2}, Д.О. ЛЕОНТЬЕВА^{1,3}, Е.С. МИРОНОВА^{1,3}, Т.С. ЗУБАРЕВА^{1,3},
Ю.С. КРЫЛОВА^{1,4}, П.К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,5}

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

² ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», г. Санкт-Петербург, РФ

³ АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург, РФ

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение роли белков CaD, интегрина αV и TIMP-1 в развитии туберкулеза легких.

Материалы и методы. Материалом для изучения послужили 27 образцов туберкулем легкого. В зависимости от степени воспалительных и репаративных процессов, происходящих в ткани туберкулемы, образцы были разделены на 3 группы. Визуализация таргетных белков проводилась с помощью иммуногистохимического метода исследования. Для количественной оценки проводился подсчет относительной площади экспрессии сигнальных молекул. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических критериев.

Результаты. Анализ полученных данных показал повышение уровня экспрессии CaD при эпителизации стенки по сравнению с группой отсутствия соединительнотканной репарации, что связано с участием CaD в процессах, сопутствующих репарации и фиброзированию. При воспалительном процессе в гранулеме обнаружены статистически значимые различия уровней экспрессии интегрин αV между группами 2 и 3. Снижение уровня белка от 2 к 3 группе может быть связано с активацией противовоспалительного медиатора TGF β 1 и индукцией макрофагов M2. Результаты исследования уровня экспрессии TIMP-1 продемонстрировали его участие как в фиброзировании гранулем, так и в формировании соединительнотканного комплекса в очаге воспаления. Полученные данные свидетельствуют, что изученные белки могут рассматриваться в качестве информативных биомаркеров в молекулярной диагностике и оценке прогноза развития туберкулезного процесса в легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, биомаркеры, кальдесмон, интегрин αV , TIMP-1, молекулярная диагностика, прогноз.

Для цитирования: Маркелова А.Ю., Леонтьева Д.О., Миронова Е.С., Зубарева Т.С., Крылова Ю.С., Яблонский П.К. Роль кальдесмона CaD, интегрин αV , тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 в молекулярных механизмах развития туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 48–56. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-48-56>

The Role of Caldesmon CaD, Integrin αV , Tissue Inhibitor of Metalloproteinases TIMP-1 in Molecular Mechanisms of Pulmonary Tuberculosis Development

A.YU. MARKELOVA^{1,2}, D.O. LEONTIEVA^{1,3}, E.S. MIRONOVA^{1,3}, T.S. ZUBAREVA^{1,3}, YU.S. KRYLOVA^{1,4},
P.K. YABLONSKIY^{1,5}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

⁴ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

⁵ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the role of CaD proteins, αV integrin and TIMP-1 in the development of pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. 27 specimens of pulmonary tuberculomas were used for this study. The specimens were divided into 3 groups in accordance with the degree of inflammatory and reparative changes occurring in the tuberculoma tissue. The targeting proteins were visualized by immunohistochemical methods. For quantification, the relative area of expression of signaling molecules was counted. The obtained data were statistically processed based on nonparametric criteria.

Results. Data analysis showed an increased level of CaD expression during wall epithelialisation compared to the group with no connective tissue repair, which was associated with the involvement of CaD in the concomitant repair and fibrosis formation. Statistically significant differences in the expression levels of αV integrin between Groups 2 and 3 were found in the case of granuloma inflammation. The decrease in the protein levels from Group 2 to Group 3 may be due to activation of the anti-inflammatory mediator TGF β 1 and induction of M2 macrophages. The results of testing TIMP-1 expression level demonstrated its involvement both in granuloma fibrosis and formation of connective tissue complex in the inflammation site. The obtained data indicate that the studied proteins can be considered as informative biomarkers in molecular diagnostics and assessment of prognosis of pulmonary tuberculosis development.

Key words: pulmonary tuberculosis, biomarkers, caldesmon, αV integrin, TIMP-1, molecular diagnostics, prognosis.

For citation: Markelova A.Yu., Leontieva D.O., Mironova E.S., Zubareva T.S., Krylova Yu.S., Yablonskiy P.K. The role of caldesmon CaD, integrin αV , tissue inhibitor of metalloproteinases TIMP-1 in molecular mechanisms of pulmonary tuberculosis development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 48–56. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-48-56>

Для корреспонденции:

Миронова Екатерина Сергеевна
E-mail: katerina.mironova@gerontology.ru

Correspondence:

Ekaterina S. Mironova
Email: katerina.mironova@gerontology.ru

Введение

Патогенез туберкулеза, как и любого хронического заболевания, связан с процессами воспаления и репарации, которые протекают одновременно и непосредственно влияют друг на друга. При туберкулезе наблюдается персистирующая деструкция соединительной ткани – циклический процесс, при котором преобладание синтеза внеклеточного матрикса фибробластами сменяется преобладанием разрушения ткани, связанного с выделением провоспалительных медиаторов иммунными клетками [1].

Изучение экспрессии сигнальных молекул в органах и тканях в норме и при патологии является перспективным и многообещающим направлением для разработки эффективных методов диагностики и лечения заболеваний. Известно, что в механизмах гранулематозного воспаления принимают участие такие сигнальные молекулы, как кальдесмон, интегрин αV и тканевый ингибитор металлопротеиназ, однако их роль в формировании туберкулезного патологического процесса до конца не выяснена. Кальдесмон (CaD) является одним из белков, принимающих участие в регуляции актинового цитоскелета, он вовлечен в такие важнейшие клеточные процессы, как рост, выживание, миграция и дифференцировка. В процессе формирования фиброза важную роль играет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). При индукции ЭМП трансформирующим фактором роста- β (TGF β 1) актиновый цитоскелет реорганизуется в стрессовые волокна, а фибриллярный актин связывается с CaD для защиты от разрушающих факторов [13].

Увеличение уровня экспрессии CaD наблюдается при индукции ЭМП TGF β 1, эти изменения уровня CaD коррелируют с увеличением числа

и размера фокальных адгезий (ФА) и повышенной сократительной способностью клеток [14]. ФА способны связывать цитоскелет со связанными интегринами и внеклеточным матриксом (ВКМ), а также выступать в роли биохимических сигнальных узлов для многих регуляторных путей. Таким образом, регуляция сборки и разборки ФА является важнейшим механизмом контроля функций клеток [20].

Семейство интегринов также играет важную роль в клеточной адгезии, они передают межклеточные сигналы, действуя как мембранные рецепторы [8]. Интегрины участвуют в миграции клеток, а также сборке и перестройке ВКМ [17]. В зависимости от поступивших сигналов интегрины обладают способностью либо повышать выживаемость клеток, либо инициировать апоптоз [15].

Показано, что αV -содержащие интегрины активируют профиброзный медиатор TGF β , высвобождая его из неактивного состояния, в котором он связан с латентно-ассоциированным пептидом LAP и привязан к ВКМ [4, 17]. Так, интегрины $\alpha V\beta 1$, $\alpha V\beta 5$ и $\alpha V\beta 6$ активируются при идиопатическом фиброзе легких. При этом интегрин $\alpha V\beta 6$ вызывает активацию TGF β в альвеолярных эпителиальных клетках, в то время как интегрин $\alpha V\beta 1$ осуществляет данный процесс в миофибробластах, которые способствуют развитию фиброзного процесса [11, 17].

В процессе формирования фиброзной капсулы в очаге воспаления важную роль играет тканевый ингибитор металлопротеиназ (TIMP-1) [19]. Деструкция паренхимы легкого возникает в результате действия матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности, ММП-1, -2, -3, -8, -9, -10, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками [2, 6]. Главным ингибитором этих ферментов является TIMP-1, источником которого являются макрофа-

ги и фибробластоподобные клетки. В исследовании ряда авторов, посвященных изучению легочного фиброза, отмечено наличие белков группы TIMP в зонах ремоделирования соединительной ткани, при этом в здоровой ткани легкого экспрессия TIMP-1 практически не наблюдалась [9, 10, 18].

Таким образом, белки CaD, интегрин αV и TIMP-1 потенциально являются важными сигнальными молекулами, участвующими в формировании фиброза при туберкулезе легких. CaD регулирует организацию актинового цитоскелета при ЭМП, а также принимает непосредственное участие в таких процессах, как регуляция подвижности и миграции клеток, цитокинез и секреция. Интегрин αV , активируя профиброзный медиатор TGF β , способствует миграции клеток, перестройке внеклеточного матрикса, что, в свою очередь, приводит к активации макрофагов и подавлению иммунного надзора, опосредованного T-клетками. TIMP-1 участвует в репарации ткани при воспалении, блокируя действие MMPs, тем самым позволяя сформироваться компонентам внеклеточного матрикса.

Цель исследования

Изучить роль белков CaD, интегрин αV и TIMP-1 в развитии туберкулеза легких.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 27 образцов ткани легкого, полученных от пациентов, находившихся на стационарном лечении в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии в 2013 г., которым проводилось хирургическое лечение туберкулеза легких. Среди пациентов мужчин было 19 (70,4%) чел., женщин – 8 (29,6%). Возраст пациентов варьировал от 25 лет до 57 лет. Для исследования была выбрана туберкулема (в стадии распада) как клиническая форма туберкулеза легких. Все пациенты имели ВИЧ-отрицательный статус.

Среди 27 пациентов впервые оперированные составили 88,9% (24 чел.), повторно – 11,1% (3 чел.). По результатам морфологического исследования операционного материала была определена степень активности туберкулезного воспаления: 2 степень – у 22,2% (6 чел.), 3 степень – у 44,4% (12 чел.), 4 степень – у 18,6% (5 чел.), 5 степень – у 14,8 (4 чел.). По результатам морфологического исследования образцы тканей легкого были разделены на 3 группы в зависимости от степени воспалительных и репаративных процессов, происходящих в пораженных структурах ткани. Группа 1 соответствовала частичной эпителизации в стенке каверны и отсутствию новых очагов воспаления в ткани, 2 группа характеризовалась трехслойной структурой стенки каверны и гранулемами в стадии рубцевания, а к 3 группе относились активные воспалительные

процессы в тканях при отсутствии четких границ стенки каверны.

Визуализация исследуемых белков проводилась иммуногистохимическим методом с использованием первичных антител против CaD, интегрин αV , TIMP-1 (все Abcam, UK). Окрашенные микропрепараты сканировали с применением сканера препаратов Leica Aperio AT2 с последующим анализом, используя программное обеспечение Aperio ImageScope. На полученных изображениях выбирались области интереса: гранулемы или соединительнотканый компонент вокруг каверны. Морфометрическая обработка полученных изображений производилась с применением программы ImageJ. Определялся показатель относительной площади экспрессии каждого белка как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к площади, занимаемой исследуемой структурой ткани.

Статистический анализ данных проводился в программе Prism 9 (GraphPad Software Inc., США). Для каждой группы установлено несоответствие нормальному распределению при помощи критерия Шапиро-Уилка. Дальнейший анализ проведен с помощью непараметрических методов: критерия Крускала-Уоллиса и метода множественного сравнения Данна. Результаты представляли с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Результаты и обсуждение

При исследовании воспалительных процессов в ткани гранулем экспрессия CaD обнаруживалась преимущественно в стенках сосудов. Статистически значимых различий экспрессии CaD не было между исследуемыми группами (рис. 1 А и 4 А-С). Это может свидетельствовать о нарушении реорганизации актинового цитоскелета гладкомышечных клеток меди сосудов, а также о снижении функциональной активности клеток легкого при туберкулезной патологии вне зависимости от степени воспалительного процесса [7, 20]. Важно отметить тесную связь состояния сосудистого русла ткани легкого с эффективностью лечения туберкулеза [5].

Анализ результатов иммуногистохимического исследования соединительнотканного компонента вокруг очагов некроза показал, что статистически значимые различия уровней экспрессии CaD в зависимости от характеристик репаративного процесса наблюдаются между 1 и 3 группами (рис. 1 В и 4 D-F).

При этом медианное значение уровня экспрессии CaD в 3 группе (отсутствие четких границ стенки каверны) оказалось в 2,07 раза меньше, чем в 1 группе (частичная эпителизация стенки каверны). Усиление экспрессии данного белка может быть связано с включением CaD в процессы, сопутствующие репарации и фиброзированию (миграция и пролиферация клеток, перестройка актинового цитоскелета

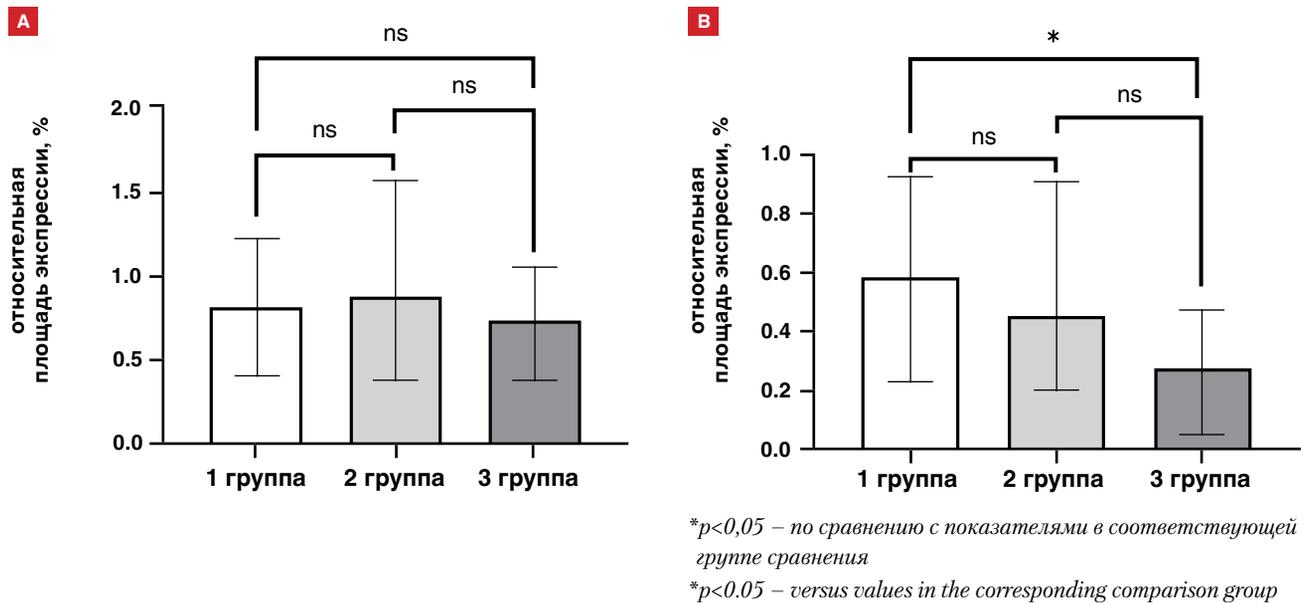


Рис. 1. Показатели медианных значений относительной площади экспрессии CaD в зависимости от степени воспалительного процесса в гранулеме (А) и от степени репаративного процесса в стенке каверны (В).

Fig. 1. Median values of the relative area of CaD expression depending on the degree of the inflammation in the granuloma (A) and on the degree of the reparation in the cavity wall (B).

и образование волокон стресса), что приводит к ремоделированию легочной ткани [14, 20].

Статистически значимые различия между уровнями экспрессии интегринa αV в гранулеме наблюдаются между 2 и 3 группами, при этом максимальная экспрессия интегринa αV оказалась характерна для 2 группы, которая соответствует переходной стадии рубцевания гранулем (рис. 2 А и 4 G-I). Полученные данные могут свидетельствовать об

участии интегринa αV в активации противовоспалительного медиатора TGF β 1 [17]. Сигнальный каскад из противовоспалительных медиаторов, в который вовлечен TGF β 1, способствует подавлению синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и лейкотриена C4 [3]. Кроме того, в литературе имеются сведения о связи интегринa αV с индукцией макрофагов M2, участвующих в разрешении воспаления и восстановлении поврежденных тканей [4].

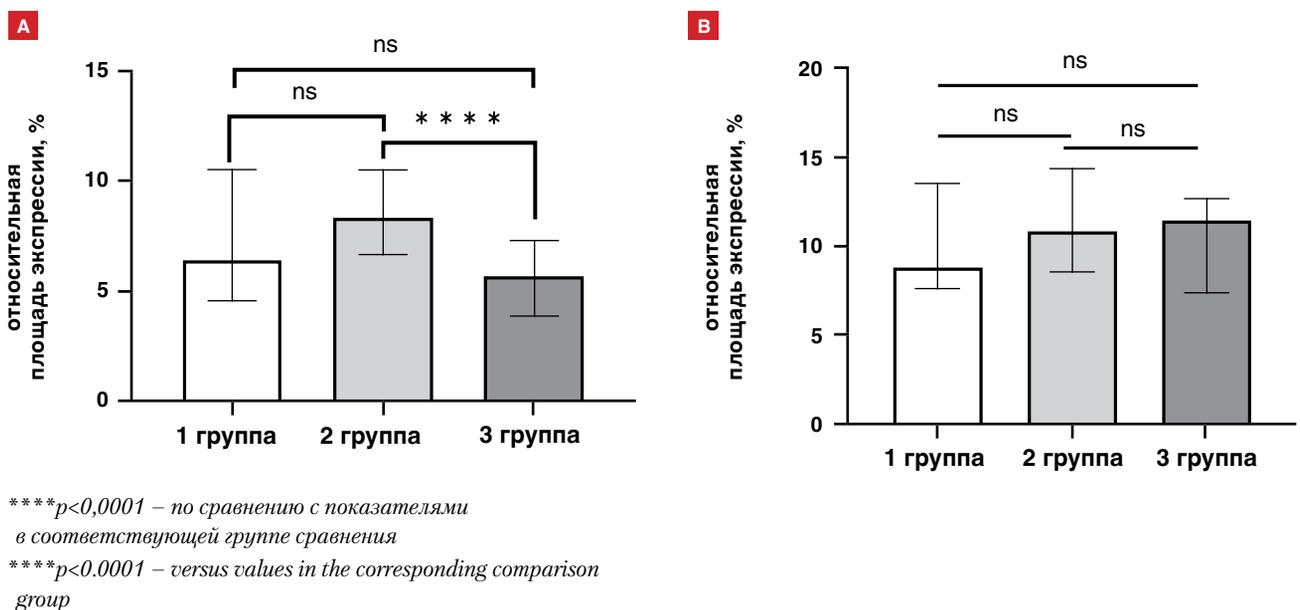
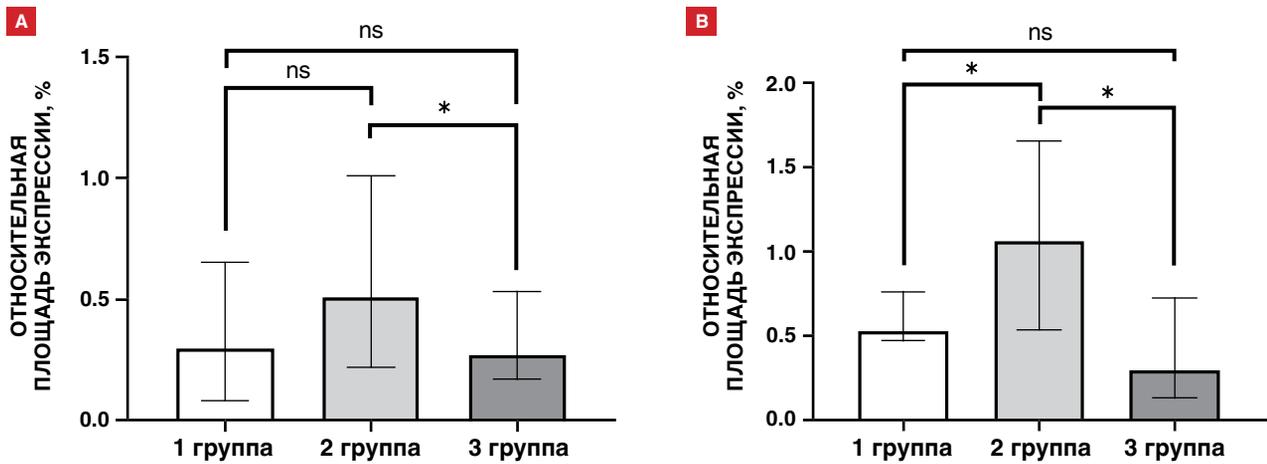


Рис. 2. Показатели медианных значений относительной площади экспрессии интегринa αV в зависимости от степени воспалительного процесса в гранулеме (А) и от степени репаративного процесса в стенке каверны (В)

Fig. 2. Median values of the relative area of of integrin αV expression depending on the degree of the inflammation in the granuloma (A) and on the degree of the reparation in the cavity wall (B)



* $p < 0,05$ – по сравнению с показателями в соответствующей группе сравнения

* $p < 0.05$ – versus values in the corresponding comparison group

Рис. 3. Показатели медианных значений относительной площади экспрессии TIMP-1 в зависимости от степени воспалительного процесса в гранулеме (А) и от степени репаративного процесса в стенке каверны (В)

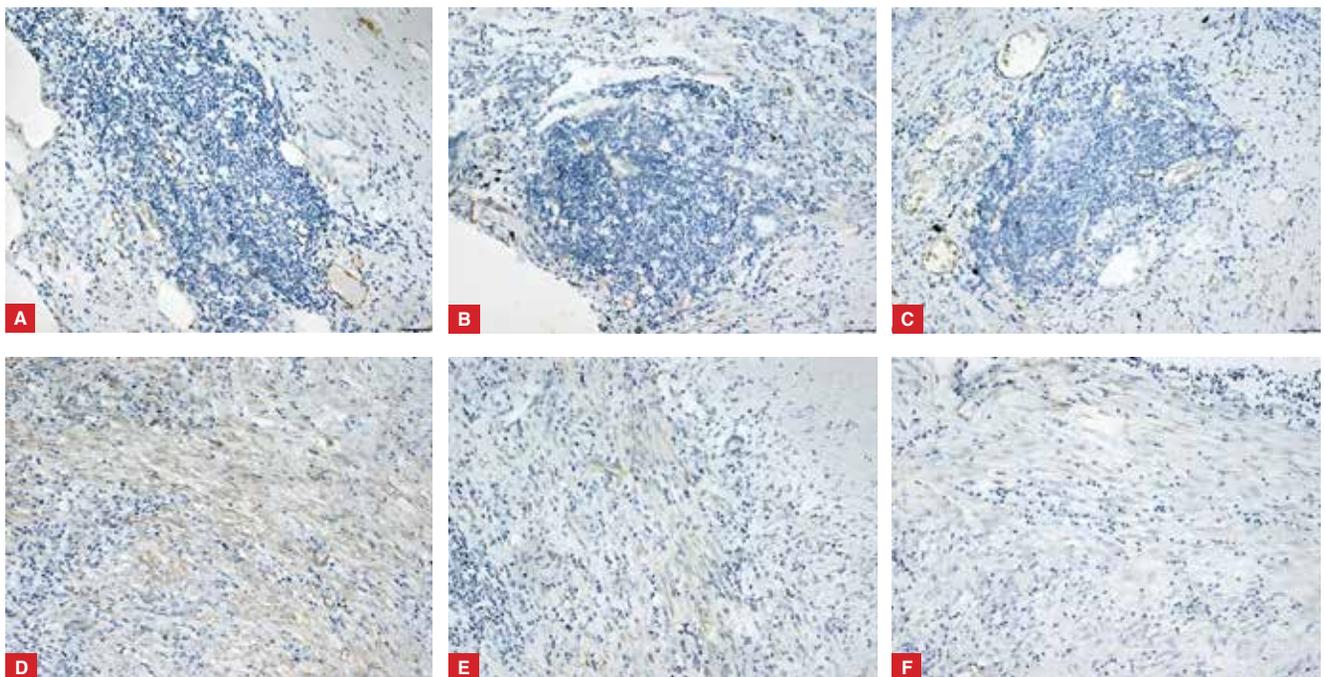
Fig. 3. Median values of the relative area of TIMP-1 expression depending on the degree of the inflammation in the granuloma (A) and on the degree of the reparation in the cavity wall (B)

Анализ уровней экспрессии интегрина αV в зависимости от репаративного процесса в стенке каверны (рис. 2 В и 4 J-L) не показал статистически значимых различий между группами, что может быть связано с участием разных типов данного белка на различных этапах формирования фиброзной капсулы [17].

Анализ уровня экспрессии TIMP-1 в гранулеме показал статистически значимое увеличение уровня TIMP-1 во 2 группе по сравнению с 3 группой. Таким образом, максимальное значение TIMP-1 наблюдается на той стадии, когда в гранулеме начинаются репаративные процессы. При этом также

наблюдается тенденция к снижению уровня TIMP-1 на этапе отсутствия новых очагов воспаления (рис. 3 А и 4 М-О). В соединительнотканном компоненте выявлены статистически значимые различия уровня экспрессии TIMP-1 между группами 1 и 2, а также группами 2 и 3 с максимальным значением во 2 группе, в которой были образцы с трехслойной стенкой вокруг очагов некроза (рис. 3 В и 4 Р-Р).

Такая картина экспрессии TIMP-1 связана с началом преобладания репаративных процессов, которое выражается в фиброзировании гранулем и начале формирования фиброзной стенки. Тенденция к снижению уровня TIMP-1 на этапе явного



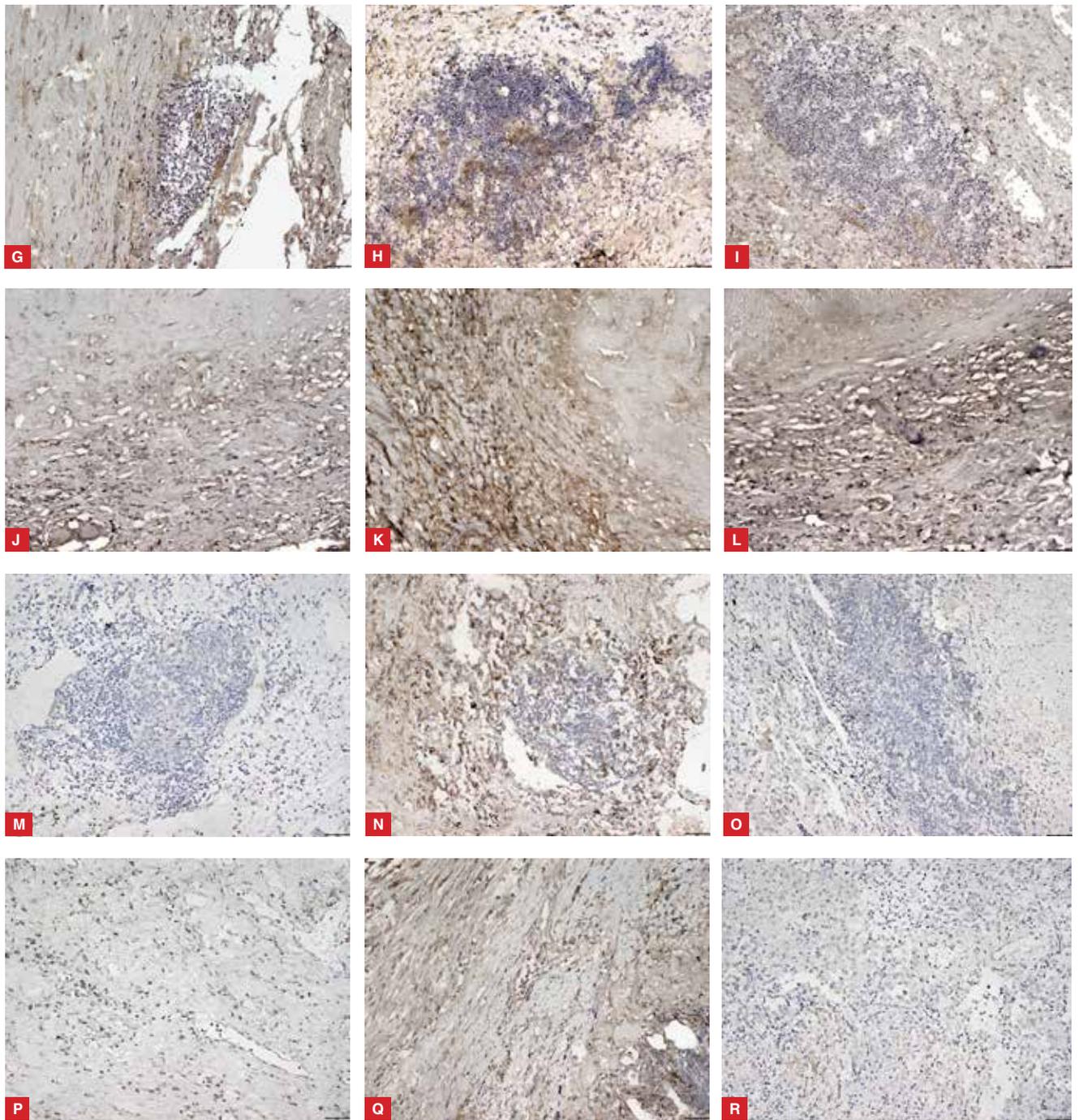


Рис. 4. А, В, С – экспрессия CaD в гранулемах пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
D, E, F – экспрессия CaD в стенке каверны пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
G, H, I – экспрессия интегрина αV в гранулемах пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
J, K, L – экспрессия интегрина αV в стенке каверны пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
M, N, O – экспрессия TIMP-1 в гранулемах пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
P, Q, R – экспрессия TIMP-1 в стенке каверны пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
Иммунопозитивные клетки окрашены диаминобензидином в коричневый цвет, ядра клеток (синий цвет) докрашены гематоксилином, $\times 200$

Fig. 4. A, B, C – CaD expression in the granuloma of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
D, E, F – CaD expression in the cavity wall of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
G, H, I – of integrin αV expression in the granuloma of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
J, K, L – of integrin αV expression in the cavity wall of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
M, N, O – TIMP-1 expression in the granuloma of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
P, Q, R – TIMP-1 expression in the cavity wall of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
Immunopositive cells are stained brown with diaminobenzidine, cell nuclei (blue) are stained with hematoxylin, $\times 200$

преобладания репаративных процессов (эпителизация фиброзной стенки и отсутствие активных воспалений), вероятно, связана с минимальной активностью разрушающих матриксных металлопротеиназ [3, 10].

Заключение

Проведенные исследования позволили расширить представления об участии ряда сигнальных молекул в патофизиологических механизмах воспалительных и репаративных процессов, развивающихся в легочной ткани при формировании туберкулемы. Так, отмечено повышение уровня экспрессии CaD при эпителизации стенки гранулемы, что может быть связано с участием CaD в процессах миграции и пролиферации клеток, перестройки актинового цитоскелета и образования волокон стресса, способствующих репарации и фиброзированию ткани.

При воспалительном процессе в туберкулеме обнаружены статистически значимые различия уровней экспрессии интегрина αV между группами 2 и 3, которые соответствуют стадиям рубцевания или активным воспалительным процессам в гранулеме. При этом уровень данного белка выше во 2 группе, что может быть связано с активацией противвос-

палительного медиатора TGF β 1 и индукцией макрофагов M2, участвующих в снижении воспалительного процесса и восстановлении поврежденных тканей [3, 4].

Результаты исследования уровня экспрессии TIMP-1 продемонстрировали его участие в фиброзировании гранулем и формировании соединительнотканного комплекса в очаге воспаления. Несмотря на двухдоменное строение белка TIMP-1 и его многофункциональность при других патологических процессах, вероятно, что при туберкулезе он выполняет коллаген-сохраняющую функцию путем ингибирования матриксных металлопротеиназ [10, 16].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что такие сигнальные молекулы, как белки CaD, интегрин αV , TIMP-1 играют ключевую роль в межклеточной регуляции патологических и компенсаторно-приспособительных процессов в легочной паренхиме при формировании туберкулемы и могут быть использованы как биомаркеры и молекулярные мишени для оптимизации предиктивной диагностики и таргетной терапии туберкулеза легких. Проведенные исследования открывают перспективы для разработки инновационных лекарственных препаратов, способных модулировать экспрессию изученных сигнальных молекул и тем самым повысить эффективность лечения туберкулеза легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцев М.А., Аничков Н.М., Рыбакова М.Г. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. – 896 с.
2. Самсонов К.Ю., Мордык А.В., Ароян А.Р., Батищева Т.Л., Иванова О.Г. Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, №. 8. – С. 7-13. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-7-13>
3. Allard B., Panariti A., Martin J.G. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1777. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01777>
4. Brown N.F., Marshall J.F. Integrin-mediated TGF β activation modulates the tumour microenvironment // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11, №. 9. – P. 1221. <https://doi.org/10.3390/cancers11091221>
5. Datta M., Via L.E., Kamoun W.S., et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 112, №. 6. – P. 1827-1832. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424563112>
6. Grünwald B., Schoeps B., Krüger A. Recognizing the molecular multifunctionality and interactome of timp-1 // *Trends in Cell Biology*. – 2019. – Vol. 29, №. 1. – P. 6-19. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.08.006>
7. Hegmann T.E., Schulte D.L., Lin J.L., Lin J.J. Inhibition of intracellular granule movement by microinjection of monoclonal antibodies against caldesmon // *Cell Motility and the Cytoskeleton*. – 1991. – Vol. 20, №. 2. – P. 109-120. <https://doi.org/10.1002/cm.970200204>
8. Hynes R.O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines // *Cell*. – 2002. – Vol. 110, №. 6. – P. 673-687. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00971-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00971-6)

REFERENCES

1. Paltsev M.A., Anichkov N.M., Rybakova M.G. *Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po patologicheskoy anatomii*. [Guide to practical classes in pathological anatomy]. Moscow, Meditsina Publ., 2002, 896 p.
2. Samsonov K.Yu., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Batischeva T.L., Ivanova O.G. Reparation of lung tissue in newly detected pulmonary tuberculosis as genetically determined process. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 7-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-7-13>
3. Allard B., Panariti A., Martin J.G. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, pp. 1777. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01777>
4. Brown N.F., Marshall J.F. Integrin-mediated TGF β activation modulates the tumour microenvironment. *Cancers*, 2019, vol. 11, no. 9, pp. 1221. <https://doi.org/10.3390/cancers11091221>
5. Datta M., Via L.E., Kamoun W.S. et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, vol. 112, no. 6, pp. 1827-1832. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424563112>
6. Grünwald B., Schoeps B., Krüger A. Recognizing the molecular multifunctionality and interactome of timp-1. *Trends in Cell Biology*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 6-19. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.08.006>
7. Hegmann T.E., Schulte D.L., Lin J.L., Lin J.J. Inhibition of intracellular granule movement by microinjection of monoclonal antibodies against caldesmon. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 1991, vol. 20, no. 2, pp. 109-120. <https://doi.org/10.1002/cm.970200204>
8. Hynes R.O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*, 2002, vol. 110, no. 6, pp. 673-687. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00971-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00971-6)

9. Jackson H.W., Defamie V., Waterhouse P., Khokha R. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer // *Nature Reviews Cancer*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 38–53. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.115>
10. Jiang D., Xiaoxi Huang, Jing Geng, Run Dong, Shuhong Li, Zheng Liu, Chen Wang, Huaping Dai. Pulmonary fibrosis in a mouse model of sarcoid granulomatosis induced by booster challenge with *Propionibacterium acnes* // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 23. – P. 33703–33714. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9397>
11. Kelly A., Gunaltay S., McEntee C.P., Shuttleworth E.E., Smedley C., Houston S.A., Fenton T.M., Levison S., Mann E.R., Travis M.A. Human monocytes and macrophages regulate immune tolerance via integrin $\alpha\beta 8$ -mediated TGF β activation // *Journal of Experimental Medicine*. – 2018. – Vol. 215, № 11. – P. 2725–2736. <https://doi.org/10.1084/jem.20171491>
12. Malenica I., Adam J., Corgnac S. Integrin- αV -mediated activation of TGF- β regulates anti-tumour CD8 T cell immunity and response to PD-1 blockade // *Nature communications*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 5209. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25322-y>
13. Mayanagi T., Morita T., Hayashi K., Fukumoto K., Sobue K. Glucocorticoid receptor-mediated expression of caldesmon regulates cell migration via the reorganization of the actin cytoskeleton // *Journal of Biological Chemistry*. – 2008. – Vol. 283, № 45. – P. 31183–31196. <https://doi.org/10.1074/jbc.m801606200>
14. Nalluri S.M., O'Connor J.W., Virgi G.A., Stewart S.E., Ye D., Gomez E.W. TGF $\beta 1$ -induced expression of caldesmon mediates epithelial–mesenchymal transition // *Cytoskeleton*. – 2018. – Vol. 75, № 5. – P. 201–212. <https://doi.org/10.1002/cm.21437>
15. Sani S., Messe M., Fuchs Q. Biological relevance of RGD-integrin subtype-specific ligands in cancer // *ChemBioChem*. – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 1151–1160. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000626>
16. Sarmazdeh M.R., Sankaran B., Radisky D., Radisky E. Engineering Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 (TIMP-1) as a Selective Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) for Therapeutic Targeting // *The FASEB Journal*. – 2018. – № 32. – P. 798. https://doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.798.7
17. Slack R.J., Macdonald S.J.F., Roper J.A., Jenkins R.G., Hatley R.J.D. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 60–78. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00284-4>
18. Takawale A., Zhang P., Patel V.B., Wang X., Oudit G., Kassiri Z. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 promotes myocardial fibrosis by mediating CD63–integrin $\beta 1$ interaction // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 1092–1103. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09045>
19. Villeneuve J., Belloc F., Hugues M., Freyburger G., Solanilla A., Lepreux S., Ripoche J. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 reduces phosphatidylserine exposure on activated and aged platelets // *British journal of haematology*. – 2010. – Vol. 149, № 2. – P. 302–306. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08047.x>
20. Yokouchi K., Numaguchi Y., Kubota R., Ishii M., Imai H., Murakami R., Ogawa Y., Kondo T., Okumura K., Ingber D.E., Murohara T. l-Caldesmon regulates proliferation and migration of vascular smooth muscle cells and inhibits neointimal formation after angioplasty // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 2231–2237. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000239441.29687.97>
9. Jackson H.W., Defamie V., Waterhouse P., Khokha R. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 38–53. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.115>
10. Jiang D., Xiaoxi Huang, Jing Geng, Run Dong, Shuhong Li, Zheng Liu, Chen Wang, Huaping Dai. Pulmonary fibrosis in a mouse model of sarcoid granulomatosis induced by booster challenge with *Propionibacterium acnes*. *Oncotarget*, 2016, vol. 7, no. 23, pp. 33703–33714. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9397>
11. Kelly A., Gunaltay S., McEntee C.P., Shuttleworth E.E., Smedley C., Houston S.A., Fenton T.M., Levison S., Mann E.R., Travis M.A. Human monocytes and macrophages regulate immune tolerance via integrin $\alpha\beta 8$ -mediated TGF β activation. *Journal of Experimental Medicine*, 2018, vol. 215, no. 11, pp. 2725–2736. <https://doi.org/10.1084/jem.20171491>
12. Malenica I., Adam J., Corgnac S. Integrin- αV -mediated activation of TGF- β regulates anti-tumour CD8 T cell immunity and response to PD-1 blockade. *Nature Communications*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 5209. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25322-y>
13. Mayanagi T., Morita T., Hayashi K., Fukumoto K., Sobue K. Glucocorticoid receptor-mediated expression of caldesmon regulates cell migration via the reorganization of the actin cytoskeleton. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, vol. 283, no. 45, pp. 31183–31196. <https://doi.org/10.1074/jbc.m801606200>
14. Nalluri S.M., O'Connor J.W., Virgi G.A., Stewart S.E., Ye D., Gomez E.W. TGF $\beta 1$ -induced expression of caldesmon mediates epithelial–mesenchymal transition. *Cytoskeleton*, 2018, vol. 75, no. 5, pp. 201–212. <https://doi.org/10.1002/cm.21437>
15. Sani S., Messe M., Fuchs Q. Biological relevance of RGD-integrin subtype-specific ligands in cancer. *ChemBioChem*, 2021, vol. 22, no. 7, pp. 1151–1160. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000626>
16. Sarmazdeh M.R., Sankaran B., Radisky D., Radisky E. Engineering Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 (TIMP-1) as a Selective Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) for Therapeutic Targeting. *The FASEB Journal*, 2018, no. 32, pp. 798. https://doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.798.7
17. Slack R.J., Macdonald S.J.F., Roper J.A., Jenkins R.G., Hatley R.J.D. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 60–78. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00284-4>
18. Takawale A., Zhang P., Patel V.B., Wang X., Oudit G., Kassiri Z. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 promotes myocardial fibrosis by mediating CD63–integrin $\beta 1$ interaction. *Hypertension*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 1092–1103. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09045>
19. Villeneuve J., Belloc F., Hugues M., Freyburger G., Solanilla A., Lepreux S., Ripoche J. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 reduces phosphatidylserine exposure on activated and aged platelets. *British Journal of Haematology*, 2010, vol. 149, no. 2, pp. 302–306. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08047.x>
20. Yokouchi K., Numaguchi Y., Kubota R., Ishii M., Imai H., Murakami R., Ogawa Y., Kondo T., Okumura K., Ingber D.E., Murohara T. l-Caldesmon regulates proliferation and migration of vascular smooth muscle cells and inhibits neointimal formation after angioplasty. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006, vol. 26, no. 10, pp. 2231–2237. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000239441.29687.97>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4
Тел: +7 (812) 775-75-50

Маркелова Анастасия Юрьевна

Лаборант-исследователь лаборатории молекулярной нейрориммуноэндокринологии отдела трансляционной биомедицины, студент Высшей школы биомедицинских систем и технологий ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»
E-mail: info@spbniif.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6981-2531>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Russian Ministry of Health
2-4 Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036
Phone: +7 (812) 775-75-50

Anastasia Yu. Markelova

Laboratory Researcher of Laboratory of Molecular Neuroimmunoendocrinology, Department of Translational Biomedicine, Student of Institute of Biomedical Systems and Biotechnology, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
Email: info@spbniif.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6981-2531>

Леонтьева Дарья Олеговна

Лаборант-исследователь лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины, научный сотрудник лаборатории клеточной патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

E-mail: info@spbniif.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6981-2531>

Миронова Екатерина Сергеевна

К. б. н., руководитель лаборатории молекулярной нейроиммуноэндокринологии отдела трансляционной биомедицины, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

E-mail: katerina.mironova@gerontology.ru

<http://orcid.org/0000-0001-8134-51044>

Зубарева Татьяна Станиславовна

К. б. н., руководитель лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины, старший научный сотрудник лаборатории клеточной патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

E-mail: tz66@bk.ru

<http://orcid.org/0000-0001-9518-2916>

Крылова Юлия Сергеевна

К. м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. И.П. Павлова» МЗ РФ

E-mail: emerald2008@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-8698-7904>

Яблонский Петр Казимирович

Д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, директор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

E-mail: info@spbniif.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Darya O. Leontieva

Laboratory Researcher of Laboratory of Molecular Pathology, Department of Translational Biomedicine, Researcher of Cellular Pathology Laboratory, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

Email: info@spbniif.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6981-2531>

Ekaterina S. Mironova

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory of Molecular Neuroimmunoenocrinology, Department of Translational Biomedicine, Senior Researcher of Laboratory of Aging Molecular Mechanisms, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

Email: katerina.mironova@gerontology.ru

<http://orcid.org/0000-0001-8134-51044>

Tatiana S. Zubareva

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory of Molecular Pathology, Department of Translational Biomedicine, Senior Researcher of Cellular Pathology Laboratory, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

Email: tz66@bk.ru

<http://orcid.org/0000-0001-9518-2916>

Yulia S. Krylova

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Molecular Pathology, Department of Translational Biomedicine, Assistant of Pathological Anatomy Department, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health

Email: emerald2008@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-8698-7904>

Petr K. Yablonskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia, Director, Head of Hospital Surgery Department, St. Petersburg University,

Email: info@spbniif.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Поступила 12.12.2023

Submitted as of 12.12.2023