

СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ОЦЕНКЕ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА, О. Т. ТИТАРЕНКО, М. В. ПАВЛОВА, М. Е. ДЬЯКОВА, Т. Л. ПЕРОВА

SYSTEM OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE EVALUATION OF LUNG TISSUE DESTRUCTION IN TUBERCULOSIS

D. S. ESMEDLYAEVA, O. T. TITARENKO, M. V. PAVLOVA, M. E. DYAKOVA, T. L. PEROVA

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, RF

Впервые выявленным нелеченым больным инфильтративным туберкулезом легких свойственны сохранение референтного уровня MMP-8, MMP-3 и многократное увеличение уровня MMP-9 на фоне разнонаправленных изменений ингибиторного потенциала (сохранение референтного уровня TIMP-1 и сниженного α_2 -MG). Деструктивный процесс связан с несбалансированным приростом pro-MMP-1 и MMP-9. При этом уровень pro-MMP-1 согласуется с изменениями показателей РОФ, активностью других классов протеиназ (сериновые протеиназы) и зависит от распространенности процесса, тогда как на изменения уровня MMP-9 влияет массивность бактериовыделения.

Ключевые слова: туберкулез, матриксные металлопротеиназы, экстрацеллюлярный матрикс.

New untreated infiltrate pulmonary tuberculosis patients commonly demonstrated the same referent level of MMP-8, MMP-3 and multiple increase of MMP-9 level on the background of diverse changes of inhibiting potential (retaining the reference level of TIMP-1 and reduced α_2 -MG). Destructive process is related to unbalanced increase of pro-MMP-1 and MMP-9. At the same time the level of pro-MMP-1 correlates to changes in ROF, activity of proteinases of other classes (serine proteinases) and depends on the dissemination of the disease, while the changes in MMP-9 level are influenced by the massiveness of bacillary excretion.

Key words: tuberculosis, matrix metalloproteinases, extracellular matrix.

Особенности эволюции воспалительного процесса, индуцированного *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), связываются как с ее свойствами, так и с выраженностью иммунного ответа организма, степенью стимуляции деструкции тканей и развитием казеозного некроза [4, 8]. В этой связи в последние годы особое внимание уделяется исследованию системы металлопротеиназы (MMPs)/ингибиторы, поскольку MMPs, являющиеся Zn-зависимыми протеазами, способны стимулировать деградацию всех компонентов внеклеточного матрикса, вовлекаясь в ремоделирование и восстановление различных тканей (в том числе легких) как при воспалительных, так и невоспалительных их поражениях [3, 7]. MMPs синтезируются как пробелки, секретируются как зимогены (pro-MMPs), уровень которых регулируется на уровне транскрипции. Для активации на посттрансляционном уровне MMPs нуждаются в протеолитическом расщеплении. Ограничение активности происходит под воздействием специфических тканевых ингибиторов TIMP-1,2,3,4 (TIMPs). К числу ингибиторов MMPs относят также α_2 -макроглобулин (α_2 -MG) и ингибитор активации пламиногена I типа (PAI-1). При том что выраженность деструктивного эффекта активации MMPs связывается со степенью ее сбалансированности с ответной продукцией их тканевых ингибиторов, интерпретация воздействия MMPs представляется сложной, так как помимо реали-

зации протеолитической активности MMPs могут выступать в качестве активаторов и ингибиторов различных медиаторов воспаления [11].

Данные об участии различных MMPs и их ингибиторов в формировании туберкулезной гранулемы и форм специфического поражения легких немногочисленны [5, 12, 17]. Их изучение признается многообещающим, так как связывается с возможностью ответа на вопросы о значимости особенностей формирования протеолитического каскада, существования т. н. «матрикс-деградирующего фенотипа», определяемого соотношением MMPs/ингибиторы и индивидуальной коррекцией терапевтических воздействий [9, 13, 15]. В настоящее время клиническая фтизиатрия находится лишь на этапе накопления фактических данных по данной проблеме [14].

Цель – оценить состояние системы MMPs/ингибиторы у больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) в зависимости от наличия деструкции.

Материалы и методы

Обследовано 56 больных с впервые выявленным ИТЛ, не получавших ранее противотуберкулезного лечения, которые находились в клинике ФГБУ «НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России в 2009-2011 гг. От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

Не включались лица с рецидивами ИТЛ, наличием внелегочных форм туберкулеза, сахарного диабета, онкологических и психических заболеваний, а также пациенты с острой воспалительной реакцией нетуберкулезного генеза. Возраст пациентов варьировал от 16 до 60 лет, составив в среднем $29,87 \pm 1,66$ года.

У 33 (58,9%) больных распространенность патологического процесса не превышала двух сегментов, у 23 (41,1%) были полисегментарные поражения (3-5 сегментов). Инфильтративный туберкулез в фазе распада зарегистрирован у 44 (78,6%) больных. У 39 (69,6%) пациентов выявлен экссудативный компонент воспаления, у 12 (21,4%) – преимущественно казеозно-некротический, продуктивный – у 5 (8,9%).

МБТ выделены у 41 (73,21%) пациента методами микроскопии и посева. У 10 (24,39%) человек бактериовыделение было скудным, у 16 (39,02%) – умеренным и у 15 (36,59%) – обильным.

В связи с тем, что появление деструктивных изменений считается качественно новым этапом эволюции ИТЛ и рассматривается как свидетельство его прогрессирования, из общей совокупности больных были выделены две группы: с отсутствием – (I группа, $n = 12$) и наличием (II группа, $n = 44$) распада легочной ткани. Больные этих групп существенно различались по распространенности процесса: поражение 1-2 сегментов встречалось у 72,4% пациентов I группы и у 48,6% II группы, а полисегментарные поражения – у 27,35 и 51,4% соответственно; МБТ выявлены у 50 и 80% ($p \leq 0,05$), в том числе массивное бактериовыделение – у 16,7 и 40,6% соответственно ($p \leq 0,05$). В обеих группах преобладал экссудативный компонент воспаления.

Обследование больных включало оценку системы MMPs по содержанию коллагеназ (COL) pro-MMP-1 и MMP-8, стромелизина-1 (MMP-3), желатиназ (GEL) MMP-9 и их тканевого ингибитора TIMP-1 методом ELISA (Bender&MedSystems, Minneapolis, MN, USA) согласно протоколу производителя. Поскольку в ходе анализа определялся тотальный уровень ферментов MMP-3, MMP-8, MMP-9, состоящий из профермента и его активной формы, расчет молярного соотношения с учетом молекулярной массы произведен только для величины pro-MMP-1/TIMP-1. Активность представителя семейства сериновых протеиназ – нейтрофильной эластазы (EL) определялась методом L. Visser & E. Blout.

Для оценки остроты воспаления исследовали показатели реактантов острой фазы воспаления (РОФ) в сыворотке крови. Уровень гаптоглобина (GP) и оромукоида (AGP) определяли с использованием наборов фирмы Thermo Fisher Scientific Oy, активность α_1 -протеазного ингибитора (α_1 -PI), α_2 -MG – спектрофотометрически с использованием синтетического субстрата N- α -бензоил-L-аргинин-паранитроанилида. Активность связанной

с протеиназами формы α_2 -MG (F) и свободной (S) проводили методом Г. М. Боголюбовой.

Статистический анализ данных, представленных в виде $M \pm m$, проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. За патологические величины показателей принимали их значения, выходящие за пределы $M + \sigma$, а для α_2 -MG – $M - \sigma$. Оценку достоверности различий величин показателей выполняли с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Проверку значимости результатов корреляционного анализа осуществляли по критерию Фишера.

Результаты и обсуждение

Общим для больных обеих групп было сохранение референтного уровня ряда изучаемых ферментов – одной из COL (MMP-8) и MMP-3, при том что концентрация MMP-9 была всегда значимо повышена (табл. 1). Это сопровождалось отсутствием прироста ингибиторного потенциала в случае TIMP-1 и снижением ($p \leq 0,05$) суммарной активности α_2 -MG за счет его функционально активной формы S. Изменений α_2 -MG F-формы не установлено. Наряду с этим, в обеих группах наблюдалось значимое увеличение активности другого протеиназного ингибитора – α_1 -PI. Уровень AGP находился в референтных пределах.

Различия в группах проявлялись как при сопоставлении уровней ряда ферментов, так и их соотношений с ингибиторами. Так, при значимом увеличении эластолитической активности в обеих группах в случае наличия деструкции прирост активности EL был меньше, чем у больных I группы. Только во II группе отмечено превышение референтного уровня pro-MMP-1 ($p \leq 0,05$). Сопоставление соотношения активности этих ферментов с ингибиторами обнаружило компенсированное повышение активности α_1 -PI, судя по референтному уровню коэффициента EL/α_1 -PI, которое было недостаточным во II группе ($p \leq 0,05$), поскольку величина коэффициента была ниже нормы ($p \leq 0,05$). Тот же характер изменений установлен и для соотношений pro-MMP-1/TIMP-1. Это позволяет предполагать, что больным с наличием деструкции легочной ткани свойственна недостаточность компенсаторного увеличения ингибиторного потенциала. Обоснованность формирования обследованных групп в зависимости от выраженности поражения легких (наличия деструктивных изменений) подтверждается также существенно более высоким воспалительным ответом организма у больных II группы судя по уровням белков острой фазы (GP и СРБ) (табл. 1), между которыми выявлялась тесная связь ($r = 0,42$; $p \leq 0,0017$).

Различия больных сопоставляемых групп по уровню MMPs и степени изменений ингибиторного потенциала находят отражение и в результатах изучения их корреляционных соотношений

Сопоставление изучаемых показателей у больных анализируемых групп ($M \pm m$)

Показатель	I группа	II группа	Референтные значения
Pro-MMP-1, нг/мл	$3,29 \pm 0,58$	$5,23 \pm 0,59^{*,**}$	$2,68 \pm 0,64$
MMP-8, нг/мл	$12,63 \pm 4,52$	$22,75 \pm 3,88$	$18,77 \pm 1,05$
MMP-3, нг/мл	$14,05 \pm 4,80$	$23,63 \pm 4,12$	$24,13 \pm 3,94$
MMP-9, нг/мл	$1\,199,17 \pm 257,07^*$	$1\,103,88 \pm 133,00^*$	$64,33 \pm 6,46$
TIMP-1, нг/мл	$988,27 \pm 155,57$	$784,21 \pm 67,97$	$636,75 \pm 79,40$
α_2 -MG, нмоль/мин	$2,08 \pm 0,09^*$	$2,13 \pm 0,06^*$	$2,93 \pm 0,15$
α_2 -MG F, нмоль/мин	$1,28 \pm 0,06$	$1,34 \pm 0,05$	$1,74 \pm 0,12$
α_2 -MG S, нмоль/мин	$0,79 \pm 0,08^*$	$0,79 \pm 0,06^*$	$1,19 \pm 0,11$
EL, мЕ	$222,35 \pm 10,19^*$	$193,65 \pm 6,5^{*,**}$	$163,01 \pm 6,04$
α_1 -PI, нмоль/мин	$2,08 \pm 0,09^*$	$2,11 \pm 0,08^*$	$1,27 \pm 0,13$
Pro-MMP-1/TIMP-1	$0,004 \pm 0,001$	$0,037 \pm 0,02^{*,**}$	$0,008 \pm 0,005$
EL/ α_1 -PI	$105,23 \pm 6,12$	$92,08 \pm 5,04^*$	$140,53 \pm 15,38$
GP, г/л	$0,94 \pm 0,10$	$1,53 \pm 0,12^{*,**}$	$1,02 \pm 0,58$
AGP, г/л	$1,24 \pm 0,17$	$1,30 \pm 0,11$	$0,95 \pm 0,07$
СРБ, мг/л	$14,58 \pm 3,29^*$	$32,73 \pm 7,94^{*,**}$	< 6

Примечание: * – достоверность различий с референтным уровнем, ** – достоверность различий между I и II группами.

(табл. 2). Обращает внимание, что больных I группы, в отличие от больных II группы, характеризует плеяда связей, состоящая только из двух линейных корреляций, включающих обе формы α_2 -MG: pro-MMP-1 с α_2 -MG F и TIMP-1 с α_2 -MG S. Как известно, на долю α_2 -MG, отвечающего за выведение COL из кровотока, приходится 95% ингибирования данного фермента в плазме крови [2]. Это позволяет говорить о том, что в случаях отсутствия деструктивного процесса в легких имеет место адекватное компенсаторное увеличение ингибиторного потенциала, судя по наличию положительной связи между TIMP-1 и функционально активной формы α_2 -MG ($r = 0,7$, $p \leq 0,03$) в отличие от больных II группы. У больных I группы не выявлено зависимости показателей системы MMPs/ингибиторы

от распространенности процесса и массивности бактериовыделения.

Больные II группы характеризовались большим числом связей показателей в системе MMPs/ингибиторы как между собой, так и с массивностью бактериовыделения. Более высокий уровень pro-MMP-1 при наличии полости деструкции можно связать с ростом GP, являющимся физиологическим промоутером фермента ($r = 0,5$, $p \leq 0,004$).

Учитывая, что источниками EL, MMP-8 и MMP-9 являются нейтрофилы, можно предположить, что деструктивный процесс в данном случае связан с продуктами активации нейтрофилов, тем более что между нейтрофилами и MMP-8 и MMP-9 установлены положительные корреляционные связи ($r = 0,44$, $r = 0,48$ $p \leq 0,04$), а изменения MMP-8

Таблица 2

Плеяды значимых парных корреляций у больных анализируемых групп

Пары значимо взаимосвязанных признаков	I группа	II группа
Pro-MMP-1-	EL	-0,41
	MMP-8	0,52
	α_2 -MG F	-
	GP	0,51
	Распространенность процесса	0,38
MMP-8-	α_1 -PI	-0,58
	Число нейтрофилов	0,44
MMP-9-	α_2 -MG F	-0,35
	Число нейтрофилов	0,48
	Массивность бактериовыделения	0,43
TIMP-1-	α_2 -MG S	-
	Массивность бактериовыделения	-0,63

связаны с α_1 -PI ($r = -0,58, p \leq 0,03$). Такая закономерность может объясняться тем, что нейтрофилы рассматриваются как ключевые клетки иммунного ответа, инициируемого воздействием МБТ [1]. Участвуя в элиминации микобактерий, протеазы нейтрофилов вносят свой вклад в развитие патологических реакций и повреждение тканей. Полученные данные согласуются с мнением о том, что между нейтрофильной инфильтрацией ткани и прогрессированием ТЛ существует положительная связь.

Косвенным подтверждением участия различных семейств протеиназ в деградации внеклеточного матрикса при деструктивном процессе можно считать наличие связей про-MMP-1 и EL как с распространенностью процесса ($r = 0,38, p \leq 0,03$; $r = -0,41, p \leq 0,01$ соответственно), так и между собой ($r = -0,41, p \leq 0,05$). Наряду с этим, отмечалось синергичное взаимодействие внутри подсемейства COL: про-MMP-1 и MMP-8 ($r = 0,52, p \leq 0,05$). Некомпенсированный ингибиторами рост ферментативной активности про-MMP-1 и EL во II группе, о котором говорилось выше, по-видимому, сочетается и с более выраженным повреждающим эффектом MMP-9, судя по наличию отрицательной корреляционной связи между ферментом и F-формой α_2 -MG ($r = -0,35, p \leq 0,03$).

Разнонаправленные изменения уровней MMP-9 и его ингибитора TIMP-1 с массивностью бактериовыделения ($r = 0,43, p \leq 0,009$; $r = -0,63, p \leq 0,01$) лишний раз подтверждает несостоятельность ингибиторного потенциала во II группе. Это ассоциируется с представлениями о влиянии МБТ на регуляцию синтеза MMPs [6, 10, 16].

Заключение

Согласно полученным результатам, характер изменений в системе MMPs/ингибиторы у больных с впервые выявленным нелеченным ИТЛ ассоциируется с наличием деструктивных изменений в легких и, судя по уровню РОФ, выраженностью воспалительной реакции.

С учетом характеристик уровней MMPs (про-MMP-1, MMP-8, MMP-3, MMP-9) их ингибиторов (TIMP-1, α_2 -MG), а также их соотношений (про-MMP-1/TIMP-1) больным с деструктивным процессом свойственна недостаточная степень компенсаторного увеличения ингибиторного потенциала. Развитие деструктивных процессов связано как с увеличением активности про-MMP-1 и MMP-9, так и отсутствием ответного увеличения TIMP-1 и α_2 -MG.

Косвенным подтверждением значимости системы MMPs/ингибиторы в формировании деструкции легочной ткани при ИТЛ является наличие связи ее характеристик между собой, с показателями воспалительного ответа, массивностью бактериовыделения и распространенностью процесса.

Установленная связь изменений в системе MMPs/ингибиторы больных ИТЛ с деструктивным процессом может рассматриваться как основание для поиска с целью персонификации терапии, учитывающей особенности формирования воспалительного процесса, индуцированного МБТ [13, 18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Лядова И. В., Цыганов Е. Н., Костюкевич М. В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология? // Туб. – 2012. – № 7. – С. 12-21.
2. Соловьева Н. И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Биоорганич. химия. – 1998. – Т. 24. – С. 217-226.
3. Шойхет Я. Н., Кореновский Ю. В., Мотин Ю. Г. и др. Роль матриксных металлопротеиназ при воспалительных заболеваниях легких // Пробл. клин. мед. – 2008. – № 3 (15). – С. 99-101.
4. Chang C., Wysocki A., Tchou-Wong K. M. et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* and its components on macrophages and the release of matrix metalloproteinases // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P. 306-311.
5. Davis J. M., Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection // Cell. – 2009. – Vol. 136. – P. 37-49.
6. Elkington P. T., D'Armiento J. M., Friedland J. S. Tuberculosis immunopathology: the neglected role of extracellular matrix destruction // Sci. Transl. Med. – 2011. – Vol. 3, № 71. – P. 71ps6.
7. Elkington P. T., Friedland J. S. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 259-266.
8. Elkington P. T., Nuttall R. K., Boyle J. J. et al. *Mycobacterium tuberculosis*, but not vaccine BCG, specifically upregulates Matrix metalloproteinase-1 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172. – P. 1596-1604.
9. Elkington P. T., Ugarte-Gil C., Friedland J. S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38, № 2. – P. 456-464.
10. Friedland J. S., Shaw T. C., Price N. M. et al. Differential regulation of MMP-1/9 and TIMP-1 secretion in human monocytic in response to *Mycobacterium tuberculosis* // Matrix. Biol. – 2002. – Vol. 2. – P. 103-110.
11. Greenlee K. J., Werb Z., Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 69-98.
12. Helke K. L., Mankowski J. L., Manabe Y. C. Animal models of cavitation in pulmonary tuberculosis // Tuberculosis (Edinb.). – 2006. – Vol. 86, № 5. – P. 337-348.
13. Herazo-Maya J. D., Kaminski N. Personalized medicine: applying «omics» to lung fibrosis // Biomark. Med. – 2012. – Vol. 6, № 4. – P. 529-540.
14. Hrabec E., Strek M., Zieba M. et al. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2002. – Vol. 6. – P. 713-719.
15. Price N. M., Farrar J., Tran T. T. et al. Identification of a matrix-degrading phenotype in human tuberculosis *in vitro* and *in vivo* // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P. 4223-4230.
16. Quiding-Järbrink M., Smith D. A., Bancroft G. J. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69. – P. 5661-5670.
17. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121. – P. 1686-1688.
18. Singh S., Kubler A., Singh U. K. et al. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58, № 8. – P. 4657-4665.

REFERENCES

1. Lyadova I. V., Tsyganov E. N., Kostyukovich M. V. Neutrophils in tuberculosis: protection or pathology? *Tub.*, 2012, no. 7, pp. 12-21. (In Russ.)
2. Solovyeva N. I. *Matriksnyye metalloproteinazy i ikh biologicheskie funktsii. Bioorganich. khimiya*. [Matrix metalloproteinases and their biological functions. Biochemistry]. 1998, vol. 24, pp. 217-226. (In Russ.)

3. Shoykhet Ya.N., Korenovskiy Yu.V., Motin Yu.G. et al. Role of matrix metalloproteinases in inflammatory pulmonary diseases. *Probl. Klin. Med.*, 2008, no. 3 (15), pp. 99-101. (In Russ.)
4. Chang C., Wysocki A., Tchou-Wong K.M. et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* and its components on macrophages and the release of matrix metalloproteinases. *Thorax*, 1996, vol. 51, pp. 306-311.
5. Davis J.M., Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*, 2009, vol. 136, pp. 37-49.
6. Elkington P.T., D'Armiento J.M., Friedland J.S. Tuberculosis immunopathology: the neglected role of extracellular matrix destruction. *Sci. Transl. Med.*, 2011, vol. 3, no. 71, pp. 71ps6.
7. Elkington P.T., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 259-266.
8. Elkington P.T., Nuttall R.K., Boyle J.J. et al. *Mycobacterium tuberculosis*, but not vaccine BCG, specifically upregulates Matrix metalloproteinase-1. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 172, pp. 1596-1604.
9. Elkington P.T., Ugarte-Gil C., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 2, pp. 456-464.
10. Friedland J.S., Shaw T.C., Price N.M. et al. Differential regulation of MMP-1/9 and TIMP-1 secretion in human monocytic in response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Matrix. Biol.*, 2002, vol. 2, pp. 103-110.
11. Greenlee K.J., Werb Z., Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiol. Rev.*, 2007, vol. 87, no. 1, pp. 69-98.
12. Helke K.L., Mankowski J.L., Manabe Y.C. Animal models of cavitation in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2006, vol. 86, no. 5, pp. 337-348.
13. Herazo-Maya J.D., Kaminski N. Personalized medicine: applying «omics» to lung fibrosis. *Biomark. Med.*, 2012, vol. 6, no. 4, pp. 529-540.
14. Hrabec E., Strek M., Zieba M. et al. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2002, vol. 6, pp. 713-719.
15. Price N.M., Farrar J., Tran T.T. et al. Identification of a matrix-degrading phenotype in human tuberculosis *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2001, vol. 166, pp. 4223-4230.
16. Quiding-Järbrink M., Smith D.A., Bancroft G.J. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69, pp. 5661-5670.
17. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, pp. 1686-1688.
18. Singh S., Kubler A., Singh U.K. et al. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 8, pp. 4657-4665.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Эсмедляева Диляра Салиевна
 ФГБУ «Санкт-Петербургский
 НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России,
 кандидат биологических наук,
 старший научный сотрудник лаборатории
 патогенетической диагностики туберкулеза,
 194064, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.
 Тел./факс: 8 (812) 297-86-31, 8 (812) 297-16-26.
 E-mail: diljara-e@yandex.ru

Поступила 28.11.2014