

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Л. Г. ТАРАСОВА, Е. Н. СТРЕЛЬЦОВА, Б. И. КАНТЕМИРОВА

IMMUNE GENETIC PRE-CONDITIONS OF COLLAGEN METABOLISM DISORDERS IN TUBERCULOSIS

L. G. TARASOVA, E. N. STRELTSOVA, B. I. KANTEMIROVA

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Астрахань

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, RF

Почему при прочих равных условиях (возраст, пол, национальность, социальный статус, заражение одним и тем же штаммом микобактерий и т. п.) у одного человека может развиться ограниченный туберкулез с преимущественно пролиферативными реакциями, а у другого – распространенный с выраженным казеозным компонентом? В обоих случаях тяжесть течения заболевания будет обусловлена особенностями макроорганизма, то есть состоянием иммунной системы больного и наличием у него сопутствующих заболеваний. В связи с тем, что адекватность иммунного ответа обусловлена в том числе и генотипом конкретного пациента, для выявления взаимосвязи полиморфизмов генов с частотой развития определенных заболеваний и тяжестью их течения все шире проводят исследования генома человека. В отечественной фтизиатрии фундаментальные исследования в области экспериментальной иммуногенетики в основном направлены на определение генов, контролирующих восприимчивость к туберкулезной инфекции [1, 4-6, 8, 10]. Так как образование казеозного некроза и фиброзирование – неизбежные спутники туберкулеза, и чем более выражено первое, тем массивнее будет впоследствии второе, то неизбежен интерес к выяснению иммуногенетических особенностей коллагенового обмена при данной инфекции. В таблице представлены данные разных авторов по преобладанию определенных аллель/гаплотипов у больных туберкулезом и здоровых лиц среди коренного населения разных стран.

На долю коллагена – фибриллярного белка, составляющего основу соединительной ткани и обеспечивающего ее прочность, приходится почти 30% от всей массы белков в организме человека. Его синтез и деградация регулируются коллагеназами (MMPs) и их ингибиторами (TIMPs). На содержание и тех и других влияют многие другие вещества, производимые макрофагами, мононуклеарами, моноцитами и т. д., например это рецепторные белки,

цитокины и пр. [19-20, 24-25, 33-34]. Кроме того, сам возбудитель туберкулеза способен запускать экспрессию MMPs [23, 34, 36]. Каскадность действия TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-12, IL-18 обуславливает развитие воспалительных и иммунных реакций [7, 12, 14, 28, 30, 41]. Е. В. Васильева с соавторами (2012) считают, что для оценки активности туберкулезного процесса наиболее целесообразно определение спонтанной и специфической продукции IFN- γ , TGF- α и IL-6 [3].

При увеличении концентрации TNF- α возрастает содержание IL-6, который, в свою очередь, по принципу отрицательной обратной связи регулирует продукцию TNF- α [7, 13]. IFN- γ , IL-4 и IL-10 подавляют экспрессию MMPs, индуцированную добавлением в культуру штаммов МБТ. Так, IFN- γ увеличивает секрецию TNF- α макрофагами, но снижает активность MMPs, а IL-4 и IL-10, напротив, снижают в макрофагах содержание TNF- α . Ингибция TNF- α и в меньшей степени IL-18 существенно снижает продукцию MMPs [32]. IFN- γ посредством влияния на Sin3B подавляет транскрипцию гена коллагена I типа (COL1A2), а TGF- β , напротив, стимулирует фиброобразование, воздействуя на ген проколлагена I типа [18, 40].

Установлено, что экспрессии гипервоспаления в ответ на внедрение микобактериальной инфекции с обширным повреждением тканей и, соответственно, развитию тяжелого течения болезни способствуют локусы матриксной металлопротеазы (MMP-1) -1607 2G/2G и макрофагального белка хемоаттрактанта (MCP-1)-2518 GG. Носители этих двух локусов одновременно имеют в 13 раз более высокий риск тяжелого течения болезни и в 3,9 раза больше шансов на то, что лечение противотуберкулезными препаратами у них окажется менее эффективно, чем у носителей любой другой комбинации [21-22]. Аллель -2518 G и GG генотип (характерна высокая MCP-1 производительность) значительно чаще встречались у коренного населения Туниса, болеющего туберкулезом, нежели у здоровых лиц.

Таблица

Генетические маркеры предрасположенности населения к заболеванию туберкулезом

Ген, страна, исследователи	Аллель/гаплотип, преобладающий у	
	больных туберкулезом	здоровых лиц
MMP-1 (Тайвань) (Wang C. H. et al., 2010)	-1607 2G/2G	-
MMP-1 (Мексика) (Ganachari M. et al., 2010)	-1607 2G/2G	-
MMP-1 (Тунис) (Ganachari M. et al., 2012)	-1607 2G/2G	-
MMP-9 (Китай) (Lee S. H. et al., 2008)	-1562 C/T	-1562 C/T
MCP-1 (Мексика) (Ganachari M. et al., 2010)	-2518 GG	-
MCP-1 (Тунис) (Ganachari M. et al., 2012)	-2518 GG	-
MCP-1 (Тунис) (Ben-Selma W. et al., 2011)	-	-2518 AA, аллель -2518 A
MCP-1 (Марокко, Гана) (Arji N. et al., 2012)	-	-2518 G
TNF- α (Тунис) (Ben-Selma W. et al., 2011)	-308 A rs1800629	-308 G
TNF- α (Иран) (Varahram M. et al., 2014)	-857 C, -238 A	-
TNF- α (Турция) (Ulger M. et al., 2013)	-308 G rs1800629	-308 G rs1800629
TNF- α (Индия) (Sivangala R. et al., 2014)	-308 G/A	-308 G/A
IFN- γ (Россия) (Никулина Е. А. с соавт., 2010)	+874 A/T AA	-
IFN- γ (Россия) (Поспелов А. Л. с соавт., 2011)	AA	TT
IFN- γ (Индия) (Varahram M. et al., 2014)	+2109/G	-
IFN- γ (Турция) (Ulger M. et al., 2013)	+874 T rs61923114	+874 T rs61923114
TGF-1 β (Россия) (Никулина Е. А. с соавт., 2010)	G509 T TT	-
TGF-1 β (Индия) (Sivangala R. et al., 2014)	+869 T/C TC	-
IL-1 β (Индия) (Meenakshi P. et al., 2013)	+3954 C/T	+3954 C/T
IL-2 (Индия) (Sivangala R. et al., 2014)	-330 T/G TG	-
IL-4 (Турция) (Ulger M. et al., 2013)	-590 C T rs2243250	-590 C T rs2243250
IL-4 (Китай) (Qi H. et al., 2014)	-	rs2243268 rs2243274
IL-4 (Индия) (Sivangala R. et al., 2014)	-589 C/T CC	-
IL-10 (Россия) (Поспелов А. Л. с соавт., 2011)	без отличий	без отличий
IL-10 (Тунис) (Ben-Selma W. et al., 2011)	-1082 AG rs1800870, -1082 AA rs1800871 -1082 GCC rs1800872	-592 A -819 T
IL-10 (Liang B. et al., 2014; Zhang J. et al., 2011)	-1082 G (европейцы) -819 T/C (азиаты) -592 A/C (азиаты)	-
IL-10 (Индия) (Meenakshi P. et al., 2013)	-1082 G/A GA, CC	-
IL-10 (Турция) (Ulger M. et al., 2013)	-1082 G A rs1800896	-1082 G A rs1800896
IL-10 (Китай) (Qi H. et al., 2014)	без отличий	без отличий
IL-12 (Марокко, Гана) (Arji N. et al., 2012)	1188	1188
IL-12 (Турция) (Ulger M. et al., 2013)	B 1188 C rs3212227	B 1188 C rs3212227
IL-18 (Han M. et al., 2011)	AGA (A аллель) rs1946518	OCO (C аллель) rs5744247

Аллель -2518 A и AA генотип, в свою очередь, обнаруживаются преимущественно у здоровых [16–17]. У пациентов с -1607 G полиморфизмом (MMP-1) отмечается большая вероятность образования обширного легочного фиброза через 1 год противотуберкулезной терапии. Возможно, это связано с возрастающей экспрессией MMP-1, что приводит к повышенному разрушению ткани с последующим

фиброзом [39]. Для коренного населения Марокко, напротив, характерна более высокая распространенность гомозиготного -2518 G аллеля у здоровых людей (MCP-1), при анализе гена IL-12 В +1188 достоверные различия в группах отсутствуют. Подобные данные получены и для населения Ганы, у которого имеется значительная примесь марокканского генотипа [15].

Ген MMP-9 -1562 C/T встречается одинаково часто как у больных, так и у здоровых, но -1562 C/C достоверно чаще определяется при внелегочных формах туберкулеза [26]. -308 A аллель (TNF- α), как и -1082 AG генотип (IL-10), также существенно повышают риск развития внелегочной локализации. -1082 генотип AA и GCC гаплотип (IL-10), помимо риска экстрапульмонального процесса, дают еще риск развития устойчивости к противотуберкулезным препаратам. При сочетании низких производителей генотипов TNF- α /IL-10 (-308 G, -819 T, -592 A) проявляется защитный эффект, выражющийся в снижении риска развития туберкулеза легких [16]. При туберкулезе легких чаще встречаются С аллель -857 (TNF- α) и А аллель -238 (TNF- α), как и Г аллель +2109/G (IFN- γ) [38]. R. Sivangala et al. (2013) считают, что различия по аллелям -308 G/A (TNF- α) статистически недостоверны, тогда как -330 T/G TG (IL-2), -589 C/T CC (IL-4), +869 T/C TC (TGF- β 1) характерны для специфического процесса [35].

Гаплотипы rs2243268 и rs2243274 IL-4 связаны со снижением риска развития внелегочного туберкулеза, тогда как в целом полиморфизм генов IL-4 и IL-10 не оказывает достоверного влияния на частоту развития заболевания и тяжесть его течения [31]. Однако рядом исследователей установлено наиболее частое обнаружение IL-10-1082 G/полиморфизма гена у больных туберкулезом европейцев и американцев, а IL-10-819 T/C и -592 A/C – у азиатов [27]. В общей сложности в литературе есть данные о 18 исследованиях, в которых упоминается три полиморфизма нуклеотидов IL-10 (-1082 G, -819 C/T и -592 A/C). Корреляция между этими полиморфизмами и риском развития туберкулеза для -1082 G (AA + AG со средними GG), -819 C/T (TT + TC против CC); -592 A C (CC + CA против AA) отсутствует. Тем не менее установлено, что у европейского населения с -1082 (AA + GG) генотипом оказался пониженный риск заболевания туберкулезом [42]. Гаплотипом с потенциальным риском заболевания является AGA (А аллель rs1946518) и, напротив, «защитным» – ОСО (С аллель rs5744247) гена IL-18 [25]. Генотип T/T гена IFN- γ достоверно чаще встречается у здорового контингента, а генотип A/A – у больных туберкулезом европейской части России. Отсутствие генотипа T/T и доминирующее количество генотипа A/A в тувинской популяции может указывать на повышенную частоту развития туберкулезной инфекции в этой популяции. Для IL-10 подобная зависимость не обнаружена [10-11]. Максимальный риск развития туберкулеза легких связан с комбинацией генотипов AA полиморфизма +874 A/T гена IFN- γ и TT полиморфизма G509 T гена TGF- β (AA/TT) [9].

Молекулярное генотипирование аллелей локусов HLA-DQ-B1* показало более частую идентификацию 05 аллели и редкую 03 аллели у лиц

с тяжелым течением заболевания. Наиболее высокий уровень противотуберкулезных антител существует у лиц с тяжелым течением заболевания, имеющих 05 аллель (более выражен гуморальный иммунитет). При прогрессирующем течении инфекции индуцированный IL-8 (продуцируемый нейтрофильными гранулоцитами) вырабатывается в меньшем количестве, нежели при благоприятном. Спонтанная продукция IL-8, наоборот, выше при тяжелом течении и наличии у больного 05 аллели. У лиц с благоприятным течением туберкулеза и имеющих 03 аллель цитокиниродуцирующая активность лимфоцитов, определяемая по уровню IFN- γ , сохранялась на высоком уровне, тогда как при неблагоприятном течении и наличии 05 аллели спонтанная выработка IFN- γ отсутствовала [2].

M. Ulger et al. (2013) при изучении полиморфизма генов TNF- α (-308 G/A), IFN- γ (+874 T/A), IL-12B (p40 1188 A/C), IL-10 (-1082 G/A) и IL-4 (-590 C/T) достоверных различий в генотипе больных туберкулезом (в том числе и с рецидивами заболевания) и здоровых лиц не выявили. Однако имеются данные о взаимосвязи одновременного наличия -3954 C/T (IL-1 β) и -1082 G/A (IL-10) и восприимчивости к туберкулезу [29, 37].

Таким образом, несомненная взаимосвязь между тяжелым течением туберкулеза, сочетанием специфического поражения легких с внелегочными локализациями и наличием ряда полиморфизмов генов матриксных металлопротеаз и некоторых цитокинов. Чем тяжелее протекает заболевание, тем обширнее деструкция и тем массивнее в последующем фиброзные изменения, которые, в свою очередь, способствуют реактивации процесса. В группу риска можно отнести лиц, имеющих такие гаплотипы, как -1607 2 G/2G (MMP-1), AGA (IL-18), -589 C/T (IL-4), -2109/G (IFN- γ). Выявление одного полиморфизма в одном гене обычно оказывается недостаточно для того, чтобы однозначно утверждать об его влиянии на синтез цитокинов (IL-10). Необходимо определение по крайней мере двух генов цитокинов для выявления наличия их «защитного» или, напротив, потенциально негативного эффекта. При сочетании аллелей -308 G/-819 T либо -308 G/-592 A (гены TNF- α и IL-10) или же при сочетании гаплотипов -3954 C/T и -1082 G/A (гены IL-1 β и IL-10) по сравнению с остальными полиморфизмами генов риск развития и тяжесть течения туберкулеза у человека достоверно снижаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апт А. С. Генетические аспекты выявления групп риска по туберкулезу // Пробл. туб. – 2001. – № 7. – С. 65-68.
2. Арчакова Л. И., Скворцова Л. А., Кноринг Б. Е. и др. Иммуногенетические аспекты течения и лечения туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2008. – № 12. – С. 34-37.
3. Васильева Е. В., Вербов В. Н., Никитина И. Ю. и др. Информативность определения спонтанной и специфической продукции цитокинов

- для оценки активности туберкулезного процесса // Вестн. Урал. мед. академ. науки. – 2012. – Т. 41, № 4. – С. 99-100.
4. Ерохин В. В. Научные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы // Туб. – 2013. – № 5. – С. 16-23.
 5. Гергерт В. Я., Валиев Р. Ш., Чуканова В. П. и др. Распределение антигенов комплекса HLA у больных туберкулезом и здоровых лиц в татарской популяции // Пробл. туб. – 2004. – № 8. – С. 45-46.
 6. Гергерт В. Я., Поступов А. Л., Ставицкая Н. В. и др. Сравнение распределения генов локуса HLA-DRB1 у здоровых и больных туберкулезом детей и подростков в различных популяциях // Туб. – 2010. – Т. 87, № 9. – С. 29-32.
 7. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Мешкова Р. Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
 8. Литвинов В. И., Апт А. С., Еремеев В. В. и др. Иммунология и иммуногенетика // Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М., 2007.
 9. Никулина Е. Л., Наследникова И. О., Уразова О. И. и др. Аллельный полиморфизм генов IFN-γ и TGF-β как фактор модуляции секреции цитокинов и подверженности туберкулезу легких // Туб. – 2010. – № 6. – С. 15-19.
 10. Поступов А. Л., Авербах М. М., Губкина М. Ф. и др. Влияние полиморфизма генов IFN-γ и IL-10 на синтез цитокинов при туберкулезе легких у детей и подростков // Туб. – 2011. – № 3. – С. 52-56.
 11. Поступов А. Л., Авербах М. М., Губкина М. Ф. Уровень синтеза IFN-γ, TNF-α, IL-1β и IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков // Туб. – 2011. – № 8. – С. 36-40.
 12. Хасансова Р. Р., Воронкова О. В., Уразова О. И. и др. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2008. – № 3. – С. 31-35.
 13. Черноусова Л. Н., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н. и др. Уровень цитокинов при инфицировании *ex vivo* макрофагов мыши микобактериями туберкулезного комплекса // Туб. – 2009. – № 8. – С. 46-48.
 14. Шкарин А. В., Белоусов С. С., Аникина О. А. Уровень цитокинов в плазме крови у больных активным инфильтративным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2008. – № 8. – С. 34-37.
 15. Arifi N., Busson M., Iraqi G. et al. The MCP-1 (CCL2) -2518 GG genotype is associated with protection against pulmonary tuberculosis in Moroccan patients // J. Infect. Dev. Ctries. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 73-78.
 16. Ben-Selma W., Harizi H., Boukadida J. Association of TNF-α and IL-10 polymorphisms with tuberculosis in Tunisian populations // Microbes. Infect. – 2011. – Vol. 13, № 10. – P. 837-843.
 17. Ben-Selma W., Harizi H., Boukadida J. MCP-1 -2518 A/G functional polymorphism is associated with increased susceptibility to active pulmonary tuberculosis in Tunisian patients // Mol. Biol. Rep. – 2011. – Vol. 38, № 8. – P. 5413-5419.
 18. Cutroneo K. R. How is Type I procollagen synthesis regulated at the gene level during tissue fibrosis // J. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 90, № 1. – P. 1-5.
 19. Elkington P. T., Ugarte-Gil C. A., Friedland J. S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38, № 2. – P. 456-464.
 20. Elkington P., Shiomi T., Breen R. et al. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice // 2011. – Vol. 121, № 5. – P. 1827-1833.
 21. Ganachari M., Guo H., Zhao N. et al. Host gene-encoded severe lung TB: from genes to the potential pathways // Genes Immun. – 2012. – Vol. 13, № 8. – P. 605-620.
 22. Ganachari M., Ruiz-Morales J. A., Gomez de la Torre Pretell J. C. et al. Joint effect of MCP-1 genotype GG and MMP-1 genotype 2G/2G increases the likelihood of developing pulmonary tuberculosis in BCG-vaccinated individuals // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. e8881.
 23. González-Avila G., Sandoval C., Herrera M. T. et al. *Mycobacterium tuberculosis* effects on fibroblast collagen metabolism // Respiration. – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 195-202.
 24. Gordon M. K., Hahn R. A. Collagens // Cell Tissue Res. – 2010. – Vol. 339, № 1. – P. 247-257.
 25. Han M., Yue J., Lian Y. Y. et al. Relationship between single nucleotide polymorphism of interleukin-18 and susceptibility to pulmonary tuberculosis in the Chinese Han population // Microbiol. Immunol. – 2011. – Vol. 55, № 6. – P. 388-393.
 26. Lee S. H., Han S. K., Shim Y. S. et al. Effect of matrix metalloproteinase-9 -1562C/T gene polymorphism on manifestations of pulmonary tuberculosis // Tuberculosis (Edinb). – 2009. – Vol. 89, № 1. – P. 68-70.
 27. Liang B., Guo Y., Li Y., Kong H. Association between IL-10 gene polymorphisms and susceptibility of tuberculosis: evidence based on a meta-analysis // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e88448.
 28. Marshall B. G., Wangoo A., Cook H. T. et al. Increased inflammatory cytokines and new collagen formation in cutaneous tuberculosis and sarcoidosis // Thorax. – 1996. – Vol. 51, № 12. – P. 1253-1261.
 29. Meenakshi P., Ramya S., Shruthi T. et al. Association of IL-1β +3954 C/T and IL-10-1082 G/A cytokine gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis // Scand. J. Immunol. – 2013. – Vol. 78, № 1. – P. 92-97.
 30. Price N. M., Gilman R. H., Uddin J. et al. Unopposed matrix metalloproteinase-9 expression in human tuberculous granuloma and the role of TNF-alpha-dependent monocyte networks // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171, № 10. – P. 5579-5586.
 31. Qi H., Sun L., Jin Y. Q. et al. Rs2243268 and rs2243274 of Interleukin-4 (IL-4) gene are associated with reduced risk for extrapulmonary and severe tuberculosis in Chinese Han children // Infect. Genet. Evol. – 2014. – Vol. 23. – P. 121-128.
 32. Quiding-Järbrink M., Smith D. A., Bancroft G. J. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69, № 9. – P. 5661-5670.
 33. Ricard-Blum S. The collagen family // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. a004978.
 34. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, № 5. – P. 1686-1688.
 35. Sivangala R., Ponnana M., Thada S., Joshi L., Ansari S., Hussain H. et al. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with tuberculosis and their household contacts // Scand. J. Immunol. – 2014. – Vol. 79, № 3. – P. 197-205.
 36. Sundararajan S., Babu S., Das S. D. Comparison of localized versus systemic levels of Matrix metalloproteinases (MMPs), its tissue inhibitors (TIMPs) and cytokines in tuberculous and non-tuberculous pleuritis patients // Hum. Immunol. – 2012. – Vol. 73, № 10. – P. 985-991.
 37. Ulger M., Emekdaş G., Aslan G. et al. Determination of the cytokine gene polymorphism and genetic susceptibility in tuberculosis patients // Mikrobiol. Bul. – 2013. – Vol. 47, № 2. – P. 250-264.
 38. Varahram M., Farmia P., Nasiri M. J. et al. Association of *Mycobacterium tuberculosis* lineages with IFN-γ and TNF-α gene polymorphisms among pulmonary tuberculosis patient // Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. e2014015.
 39. Wang C. H., Lin H. C., Lin S. M., Huang C. D., Liu C. Y., Huang K. H. et al. MMP-1(-1607G) polymorphism as a risk factor for fibrosis after pulmonary tuberculosis in Taiwan // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 627-634.
 40. Weng X., Cheng X., Wu X. et al. Sir3B mediates collagen type I gene repression by interferon gamma in vascular smooth muscle cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014 Apr 4 pii: S0006-291X(14)00600-7.
 41. Wright K. M., Friedland J. S. Regulation of monocyte chemokine and MMP-9 secretion by proinflammatory cytokines in tuberculous osteomyelitis // J. Leukoc. Biol. – 2004. – Vol. 75, № 6. – P. 1086-1092. Epub 2004 Feb 24.
 42. Zhang J., Chen Y., Nie X. B. et al. Interleukin-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 594-601.

REFERENCES

1. Apt A.S. Genetic aspects of detection of tuberculosis risk groups. Probl. Tub., 2001, no. 7. pp. 65-68. (In Russ.)
2. Archakova L.I., Skvortsova L.A., Knoring B.E. et al. Immune and genetic aspects of pulmonary tuberculosis and its treatment. Probl. Tub., 2008, no. 12. pp. 34-37. (In Russ.)
3. Vasileva E.V., Verbov V.N., Nikitina I.Yu. et al. Informativeness of testing spontaneous and specific production of cytokines for evaluation of activeness of tuberculous infection. Vestn. Ural. Akadem. Nauk, 2012, vol. 41, no. 4, pp. 99-100. (In Russ.)
4. Yerokhin V.V. Research in tuberculosis control: problems and perspectives. Tub., 2013, no. 5. pp. 16-23. (In Russ.)

5. Gergert V.Ya., Valiev R.Sh., Chukanova V.P. et al. Distribution of HLA complex of antigens in tuberculosis patients and those healthy in the tatar population. *Probl. Tub.*, 2004, no. 8, pp. 45-46. (In Russ.)
6. Gergert V.Ya., Pospelov A.L., Stavitskaya N.V. et al. Comparison of gene distribution of HLA-DRB1 locus in children and adolescents healthy and suffering from tuberculosis in various populations. *Tub.*, 2010, vol. 87, no. 9, pp. 29-32. (In Russ.)
7. Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Klinicheskaya imunologiya i allergologiya s osnovami obshchey imunologii*. [Clinical immunology and allergology with basics of general immunology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012.
8. Litvinov V.I., Apt A.S., Eremeev V.V. et al. *Immunologiya i immunogenetika. Fiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Immunology and immune genetics. Phthisiology. National guidelines]. Ed. by M.I. Perelman, Moscow, 2007.
9. Nikulina E.L., Naslednikova I.O., Urazova O.I. et al. Allelic polymorphism of IFN- γ and TGF- β genes as a modulation factor for cytokines secretion and susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Tub.*, 2010, no. 6, pp. 15-19. (In Russ.)
10. Pospelov A.L., Averbakh M.M., Gubkina M.F. et al. Impact of IFN- γ and IL-10 gene polymorphism on cytokines synthesis in pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *Tub.*, 2011, no. 3, pp. 52-56. (In Russ.)
11. Pospelov A.L., Averbakh M.M., Gubkina M.F. The level of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β and IL-10 synthesis at the various stages of tuberculosis in children and adolescents. *Tub.*, 2011, no. 8, pp. 36-40. (In Russ.)
12. Khasanova R.R., Voronkova O.V., Urazova O.I. et al. Role of cytokines in the modulation of lymphocytes subpopulation composition in pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2008, no. 3, pp. 31-35. (In Russ.)
13. Chernousova L.N., Smirnova T.G., Andreevskaia S.N. et al. The level of cytokines in ex vivo infected of mice macrophages with mycobacteria of tuberculosis complex. *Tub.*, 2009, no. 8, pp. 46-48. (In Russ.)
14. Shkarin A.V., Belousov S.S., Anikina O.A. The cytokines level in blood plasma in those suffering from active infiltrative pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2008, no. 8, pp. 34-37. (In Russ.)
15. Arifi N., Busson M., Iraqi G. et al. The MCP-1 (CCL2) -2518 GG genotype is associated with protection against pulmonary tuberculosis in Moroccan patients. *J. Infect. Dev. Ctries.*, 2012, vol. 6, no. 1, pp. 73-78.
16. Ben-Selma W., Harizi H., Boukadida J. Association of TNF- α and IL-10 polymorphisms with tuberculosis in Tunisian populations. *Microbes. Infect.*, 2011, vol. 13, no. 10, pp. 837-843.
17. Ben-Selma W., Harizi H., Boukadida J. MCP-1 -2518 A/G functional polymorphism is associated with increased susceptibility to active pulmonary tuberculosis in Tunisian patients. *Mol. Biol. Rep.*, 2011, vol. 38, no. 8, pp. 5413-5419.
18. Cutroneo K.R. How is Type I procollagen synthesis regulated at the gene level during tissue fibrosis. *J. Cell. Biochem.*, 2003, vol. 90, no. 1, pp. 1-5.
19. Elkington P.T., Ugarte-Gill C.A., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 2, pp. 456-464.
20. Elkington P., Shlomi T., Breen R. et al. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1827-1833.
21. Ganachari M., Guo H., Zhao N. et al. Host gene-encoded severe lung TB: from genes to the potential pathways. *Genes Immun.*, 2012, vol. 13, no. 8, pp. 605-620.
22. Ganachari M., Ruiz-Morales J.A., Gomez de la Torre Pretell J.C. et al. Joint effect of MCP-1 genotype GG and MMP-1 genotype 2G/2G increases the likelihood of developing pulmonary tuberculosis in BCG-vaccinated individuals. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. e8881.
23. González-Avila G., Sandoval C., Herrera M.T. et al. *Mycobacterium tuberculosis* effects on fibroblast collagen metabolism. *Respiration*, 2009, vol. 77, no. 2, pp. 195-202.
24. Gordon M.K., Hahn R.A. Collagens. *Cell Tissue Res.*, 2010, vol. 339, no. 1, pp. 247-257.
25. Han M., Yue J., Lian Y.Y. et al. Relationship between single nucleotide polymorphism of interleukin-18 and susceptibility to pulmonary tuberculosis in the Chinese Han population. *Microbiol. Immunol.*, 2011, vol. 55, no. 6, pp. 388-393.
26. Lee S.H., Han S.K., Shim Y.S. et al. Effect of matrix metalloproteinase-9 -1562C/T gene polymorphism on manifestations of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2009, vol. 89, no. 1, pp. 68-70.
27. Liang B., Guo Y., Li Y., Kong H. Association between IL-10 gene polymorphisms and susceptibility of tuberculosis: evidence based on a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. e292e297.
28. Marshall B.G., Wangoo A., Cook H.T. et al. Increased inflammatory cytokines and new collagen formation in cutaneous tuberculosis and sarcoidosis. *Thorax*, 1996, vol. 51, no. 12, pp. 1253-1261.
29. Meenakshi P., Ramya S., Shruthi T. et al. Association of IL-1 β +3954 C/T and IL-10-1082 G/A cytokine gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis. *Scand. J. Immunol.*, 2013, vol. 78, no. 1, pp. 92-97.
30. Price N.M., Gilman R.H., Uddin J. et al. Unopposed matrix metalloproteinase-9 expression in human tuberculous granuloma and the role of TNF-alpha-dependent monocyte networks. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 10, pp. 5579-86.
31. Qi H., Sun L., Jin Y.Q. et al. Rs2243268 and rs2243274 of Interleukin-4 (IL-4) gene are associated with reduced risk for extrapulmonary and severe tuberculosis in Chinese Han children. *Infect. Genet. Evol.*, 2014, vol. 23, pp. 121-128.
32. Quiding-Järbrink M., Smith D.A., Bancroft G.J. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69, no. 9, pp. 5661-5670.
33. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. e292e297.
34. Salgane P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1686-1688.
35. Sivangala R., Ponnana M., Thada S., Joshi L., Ansari S., Hussain H. et al. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with tuberculosis and their household contacts. *Scand. J. Immunol.*, 2014, vol. 79, no. 3, pp. 197-205.
36. Sundararajan S., Babu S., Das S.D. Comparison of localized versus systemic levels of Matrix metalloproteinases (MMPs), its tissue inhibitors (TIMPs) and cytokines in tuberculous and non-tuberculous pleuritis patients. *Hum. Immunol.*, 2012, vol. 73, no. 10, pp. 985-991.
37. Ulger M., Emekdaş G., Aslan G. et al. Determination of the cytokine gene polymorphism and genetic susceptibility in tuberculosis patients. *Mikrobiyol Bul.*, 2013, vol. 47, no. 2, pp. 250-264.
38. Varahram M., Farnia P., Nasiri M.J. et al. Association of *Mycobacterium tuberculosis* lineages with IFN- γ and TNF- α gene polymorphisms among pulmonary tuberculosis patient. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 6, no. 1, pp. e2014015.
39. Wang C.H., Lin H.C., Lin S.M., Huang C.D., Liu C.Y., Huang K.H. et al. MMP-1(-1607G) polymorphism as a risk factor for fibrosis after pulmonary tuberculosis in Taiwan. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 627-634.
40. Weng X., Cheng X., Wu X. et al. Sir3B mediates collagen type I gene repression by interferon gamma in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014 Apr 4 pii: S0006-291X(14)00600-7.
41. Wright K.M., Friedland J.S. Regulation of monocyte chemokine and MMP-9 secretion by proinflammatory cytokines in tuberculous osteomyelitis. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, vol. 75, no. 6, pp. 1086-1092. Epub 2004 Feb 24.
42. Zhang J., Chen Y., Nie X.B. et al. Interleukin-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, vol. 15, no. 5, pp. 594-601.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Тарасова Людмила Геннадьевна
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.
E-mail: tarasova_lg@list.ru

Поступила 10.09.2014

BD BACTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность
в диагностике туберкулеза



ЗАО «Р-ФАРМ»:
123317, г. Москва, ул. Тестовская,
д. 10, подъезд 1, этаж 20
Бизнес-центр «Северная Башня»
Тел./Факс: +7 (495) 956 79 37, +7 (495) 956 79 38
www.r-pharm.com

Департамент «Лабораторная диагностика
и медицинская техника»:
603000, Россия, г. Нижний Новгород,
ул. Белинского, 32, офис 403
Тел./факс: +7 (831) 257 76 21
E-mail: info@rpharm.ru



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здравоохранения

Представительство
компании BD в России:
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru