

17. Skryabina V. V. Eshche odin vzglyad na diagnosticheskie vozmozhnosti leykotsitarnogo indeksa intoksikatsii [Another look at the diagnostic capabilities of the leukocyte index of intoxication]. Moskovskoe nauchnoe obozrenie [Moscow scientific review], 2012, no. 6 (22), pp. 48–50.
18. Chetvertoe universal'noe opredelenie infarkta miokarda (2018) [Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)]. Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531> (accessed 10.06.2020).
19. Chichkova M. A., Zav'yalov B. G., Chichkov Yu. M., Kozlova O. S., Chichkov A. M., Kadiev G. M. Vliyanie komorbidnoy patologii i kliniko-prognosticheskikh faktorov na iskhody infarkta miokarda u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [The effect of comorbid pathology and clinical and prognostic factors on the outcome of myocardial infarction in elderly and senile patients]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2019, vol. 14, no. 1, pp. 101–107.
20. Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J., Hubbard R. B., Wedzicha J. A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD Hurst. Chest, 2010, vol. 137, no. 5, pp. 1091–1097.
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019). Available at: <https://goldcopd.org/pocketguidereferences/> (accessed 10.06.2020).
22. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Ann. Transl. Med., 2016, vol. 4, no. 13, pp. 256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.

14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки)

УДК 616.24-08:615.015.26

DOI 10.17021/2020.15.4.81.88

© Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, 2020

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MMP-1

Тарасова Людмила Геннадиевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: tarasova_lg@list.ru.

Стрельцова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Изучена взаимосвязь между развитием рецидива заболевания в течение 5 последующих лет после окончания основного курса противотуберкулезной терапии и полиморфизмом гена MMP-1 (1G/1G, 1G/2G или 2G/2G) у 72 пациентов с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. Установлено, что абсолютный риск развития рецидива заболевания при лекарственно-устойчивом туберкулезе на 20 % выше, а при лекарственно-чувствительном туберкулезе – на 30 % выше, если у данного пациента будет делеция гена MMP-1 2G/2G, нежели 1G/1G или 1G/2G, однако шанс обнаружения делеции 2G/2G MMP-1 (фактора риска) в случае лекарственно-устойчивого туберкулеза составляет 1,143, а в группе больных лекарственно-чувствительным туберкулезом – 0,185, отношение шансов (OR) = 6,171, доверительного интервала (CI) 1,533–24,844, что подтверждает значимость данной делеции в развитии раннего рецидива туберкулеза в обоих случаях и доказывает, что частота рецидива в целом выше в группе больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом с гомозиготным полиморфизмом 2G/2G гена MMP-1.

Ключевые слова: лекарственно-чувствительный туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, эффективность терапии, рецидив, ген MMP-1, полиморфизм 2G/2G.

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF DRUG-SENSITIVE AND DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON MMP-1 GENE POLYMORPHISM

Tarasova Lyudmila G., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-560-08-37, e-mail: tarasova_lg@list.ru.

Strel'tsova Elena N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The relationship between early relapse of pulmonary tuberculosis and MMP-1 gene polymorphism (1G / 1G, 1G / 2G or 2G / 2G) was studied in 72 patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis (DS-TB) and drug-resistant pulmonary tuberculosis (DR-TB). It was found that the absolute risk of disease recurrence in DR-TB is 20 % higher, and in DS-TB, it is 30 % higher if this patient has a 2G / 2G MMP-1 gene deletion rather than 1G / 1G or 1G / 2G. The fact to find the risk factor (2G / 2G MMP-1 deletion) for DR-TB is 1,143, for DS-TB - 0.185, odds ratio (OR) = 6,171, confidence interval (CI) 1,533 – 24,844. This confirms the role of this deletion in the development of early recurrence of tuberculosis in DR-TB and DS-TB and proves that the recurrence rate is higher in the group of DR-TB patients with homozygous 2G / 2G polymorphism of the MMP-1 gene.

Key words: drug-resistant tuberculosis, therapy efficacy, relapse, MMP-1 gene, 2G / 2G polymorphism.

Введение. К отдаленным результатам эффективности лечения различных заболеваний традиционно относят возникшие по окончании основного курса терапии как ранние, так и поздние рецидивы. Известно, что к основным факторам, способствующим развитию рецидива туберкулеза, относятся неполноценный курс химиотерапии, формирование лекарственной устойчивости (особенно множественной лекарственной устойчивости и широкой лекарственной устойчивостью), большие остаточные изменения, сформировавшиеся в результате первого эпизода болезни, а также наличие у пациента трансиндромальной или трансэтиологической коморбидности [1, 2, 4, 6, 7, 9, 14, 17, 20].

Фиброз и пневмосклероз, являющиеся, по сути, чрезмерным разрастанием соединительной ткани, которое развивается в ответ на ее длительное повреждение чужеродным агентом (*Mycobacterium tuberculosis*), возникают вследствие повышенного отложения в ней коллагена и изменения соотношения различных его типов. Например, при патологии легких в ткани происходит увеличение содержания коллагена III типа, а при патологии хрящевой ткани – коллагена II типа. Определенное влияние на течение туберкулеза, преобладание пролиферативных или деструктивных процессов в пораженном органе, выраженность деструкции оказывают матриксные металлопротеазы, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, участвующие в коллагеновом обмене [3, 7, 8, 18]. В свою очередь, синтез матриксных металлопротеаз и их активность зависят, в том числе, от конкретного полиморфизма их генов. Так, например, ген матриксной металлопротеазы-1 (MMP-1) имеет делеции 1G/1G, 1G/2G и 2G/2G. Именно последний вариант чаще встречается при распространенных формах туберкулеза с выраженной деструкцией [10, 11, 12, 13, 15, 16]. Учитывая данные о стабильно высоких цифрах показателя заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью как в России, так и в Астраханской области [4, 5, 19], было решено изучить отдаленные результаты лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза легких (ЛЧ-ТБ) и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких (ЛУ-ТБ) в зависимости от полиморфизма гена MMP-1.

Цель: определить влияние полиморфизмов гена MMP-1 на отдаленные результаты лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ отдаленных результатов эффективности лечения (в течение последующих 5 лет после окончания основного курса противотуберкулезной терапии) в зависимости от варианта полиморфизма MMP-1 (1G/1G, 1G/2G или 2G/2G) 72 случаев заболевания туберкулезом легких, по поводу которых пациенты получали лечение в стационаре ГБУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани в 2015–2016 гг. Гомозиготный полиморфизм 1G/1G MMP-1 был у 13 пациентов (18 %), гетерозиготный полиморфизм 1G/2G MMP-1 – у 37 (51,4 %) и гомозиготный полиморфизм 2G/2G MMP-1 – у 22 (30,6 %) обследованных. С ЛУ-ТБ было 33 человека, с ЛЧ-ТБ – 39 пациентов. Критериями включения в исследование являлось выявление активного туберкулеза легких. Критерием исключения из исследования стало наличие сопутствующей соматической патологии, которая могла исказить полученные результаты (злокачественные новообразования, хронические неспецифические заболевания легких).

Статистическая обработка результатов. Математико-статистические вычисления произведены в среде «Microsoft Excel 2013» с использованием пакета статистического анализа данных. Для оценки взаимосвязи качественных признаков на принципе взаимной сопряженности использовали четырехпольную таблицу сопряженности и подсчет коэффициента Q. Для детальной объективизации результатов лечения больных основной группы и группы сравнения были применены методы доказательной медицины по Котельникову и Шпигелю (2000), а также отношение шансов (OR) и доверительного интервала (CI).

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническая структура пациентов представлена следующими формами: инфильтративный туберкулез легких (28 (38,9 %) случаев), диссеминированный туберкулез легких (29 (40,3 %) эпизодов) и кавернозный туберкулез легких (15 (20,8 %) случаев).

Среди них в большинстве случаев встречались распространенные процессы (64 (88,9 %) человека) с деструкцией легочной ткани (66 (91,7 %) пациентов). С ЛУ-ТБ было зафиксировано 33 человека, с ЛЧ-ТБ – 39. Среди пациентов с ЛУ-ТБ по сравнению с ЛЧ-ТБ несколько чаще встречались лица с инфильтративным туберкулезом легких (42,2 и 35,9 %, соответственно) и реже (33,3 и 46,2 %) – с диссеминированным туберкулезом легких (рис. 1). Однако распространенность процесса у них была практически одинакова: более 3 сегментов легочной ткани было поражено у 81,8 % больных ЛУ-ТБ и у 82,1 % – ЛЧ-ТБ, а распад легочной ткани имел место в 90,9 % случаев при ЛУ-ТБ и в 87,1 % – при ЛЧ-ТБ (рис. 2, 3).

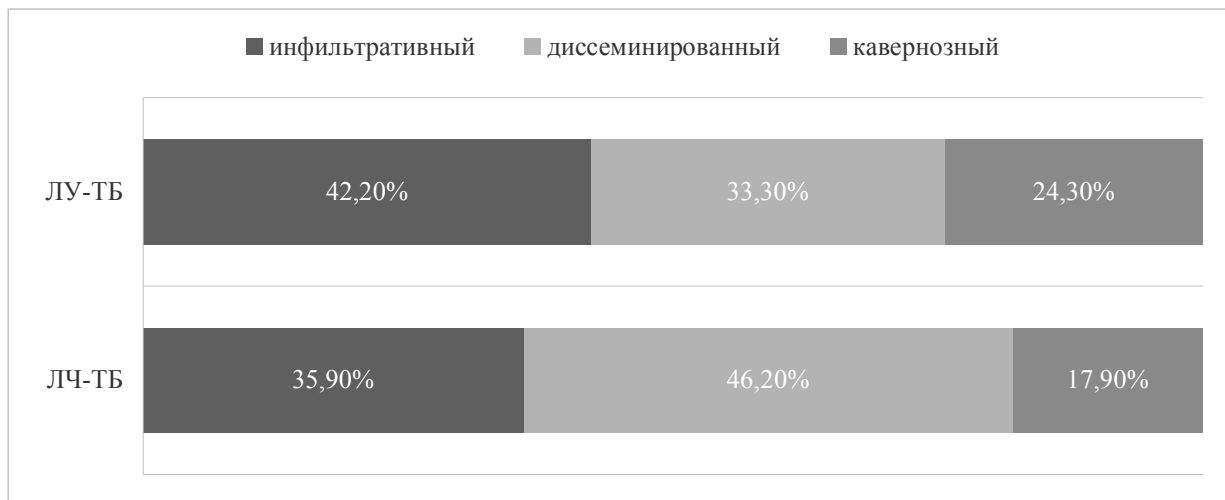


Рис. 1. Частота клинических форм туберкулеза легких у больных ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

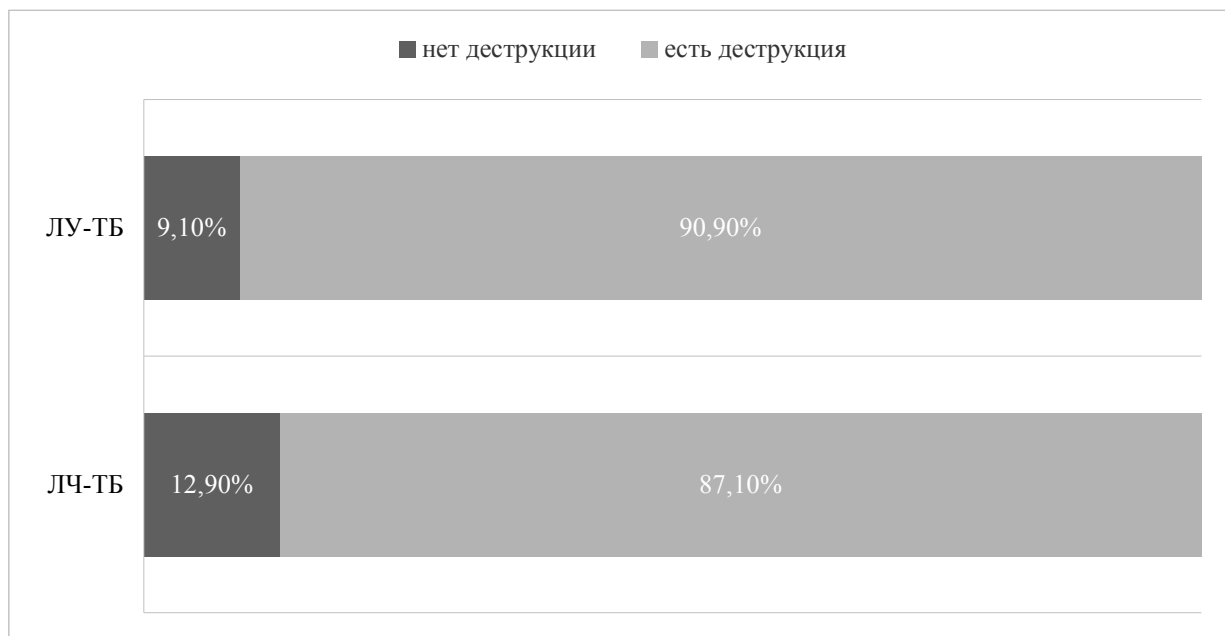


Рис. 2. Частота выявления распада легочной ткани у больных ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

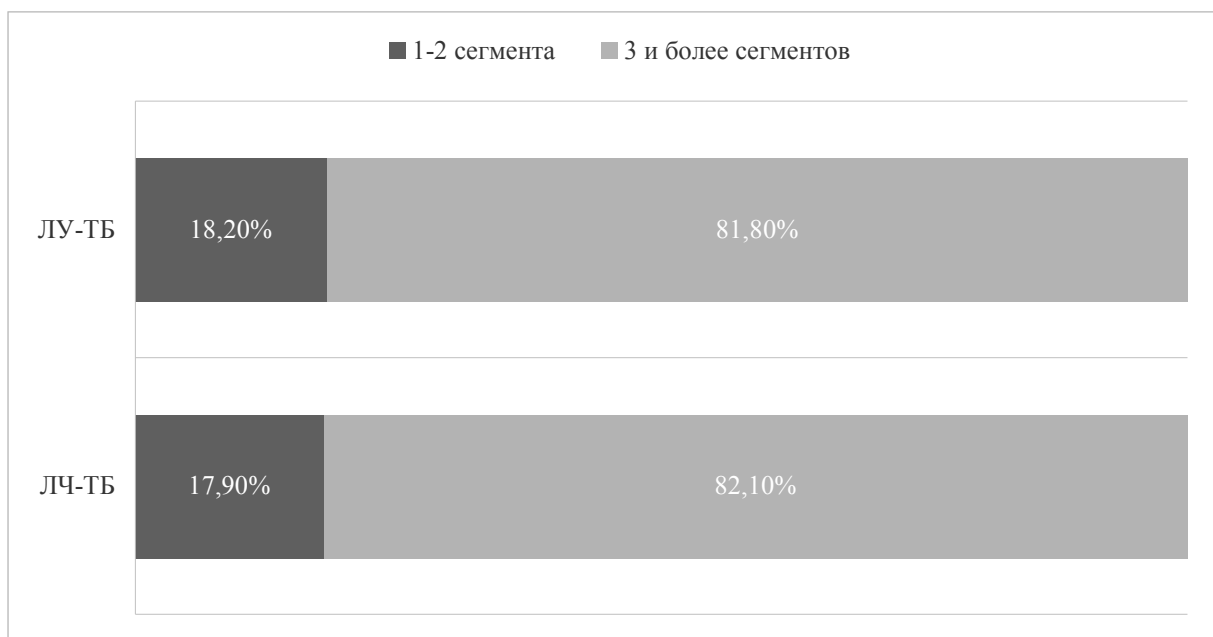


Рис. 3. Распространенность процесса в легочной ткани у больных ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

Таким образом, достоверного различия в клинических формах туберкулеза, распространенности специфического процесса, частоте деструкции легочной ткани у больных с ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ не установлено, что позволило объективно оценивать отдаленные результаты их терапии во взаимосвязи с генетическими особенностями пациентов.

Ранние рецидивы заболевания почти в 2 раза чаще развивались у больных ЛУ-ТБ. Так, при ЛУ-ТБ они были констатированы в 45,45 % случаев, а при ЛЧ-ТБ – в 17,94 %. Для определения наличия взаимосвязи между развитием рецидива заболевания в течение 5 последующих лет после окончания основного курса противотуберкулезной терапии и варианта полиморфизма гена ММР-1 у пациентов с ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ использовали четырехпольную таблицу сопряженности (табл. 1–4).

Таблица 1

Таблица сопряженности

Признаки	A	не A	ΣB
B	a	b	a+b
He B	c	d	c+d
ΣA	a+c	b+d	n

С помощью таблицы сопряженности осуществляется количественная оценка взаимосвязи двух любых признаков и подсчитывается коэффициент ассоциации (Q) по формуле:

$$Q = \frac{ad - cb}{ad + cb}$$

Связь считается установленной при результате Q от 0,5 до 1.

Подставив числовые значения в данную таблицу, получили следующую картину (табл. 2).

Таблица 2

**Распределение больных с ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ
в зависимости от отдаленного результата лечения**

Признаки	Рецидив есть	Рецидива нет	Итого
ЛУ-ТБ	15	18	33
ЛЧ-ТБ	7	32	39
Всего	22	50	72

Подставив далее данные из таблицы в формулу, получили следующие результаты:

$$Q = \frac{ad - cb}{ad + cb} = \frac{480 - 126}{480 + 126} = \frac{354}{606} = 0,58 \approx 0,6$$

Следовательно, связь между вероятностью развития рецидива и ЛЧ-ТБ или ЛУ-ТБ имеется у данного пациента, считается установленной. Далее оценили вероятность развития рецидива для пациентов с ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ по отдельности при наличии у них полиморфизма 2G/2G MMP-1. У 44,44 % больных с ЛЧ-ТБ с рецидивом была делеция 2G/2G и у 11,11 % пациентов – делеции 1G/1G или 1G/2G. Также рецидивы развились у 61,53 % больных с ЛУ-ТБ и у 35 % при делеции 1G/1G или 1G/2G (табл. 3–4).

Таблица 3

**Распределение больных по генотипу MMP-1
в зависимости от отдаленного результата лечения ЛЧ-ТБ**

Признаки	Рецидива нет	Рецидив есть	Итого
2G/2G	5	4	9
Прочие варианты	27	3	30
Всего	32	7	39

Подставив далее данные из таблицы в формулу, получили:

$$Q = \frac{ad - cb}{ad + cb} = \frac{|15 - 108|}{108 + 15} = \frac{|93|}{123} = 0,75 \approx 0,8$$

Таблица 4

**Распределение больных по генотипу MMP-1
в зависимости от отдаленного результата лечения ЛУ-ТБ**

Признаки	Рецидива нет	Рецидив есть	Итого
2G/2G	5	8	13
Прочие варианты	13	7	20
Всего	18	15	33

$$Q = \frac{ad - cb}{ad + cb} = \frac{|35 - 104|}{104 + 35} = \frac{|69|}{139} = 0,49 \approx 0,5$$

Итак, у больных ЛЧ-ТБ ранние рецидивы заболевания развиваются реже, чем у больных ЛУ-ТБ. Так как $Q = 0,8$ при ЛЧ-ТБ и $Q = 0,5$ при ЛУ-ТБ, следовательно, у больных ЛЧ-ТБ наличие генотипа MMP-1 2G/2G оказывает большее значение, чем у пациентов с ЛУ-ТБ на вероятность развития рецидива заболевания в течение 5 последующих лет после завершения основного курса противотуберкулезной терапии.

В связи с тем, что полиморфизм гена MMP-1 может оказывать влияние на отдаленные результаты лечения больных туберкулезом (вероятность развития рецидива), при подстановке числовых значений в четырехпольную таблицу сопряженности (табл. 1, 4) также определяли частоту неблагоприятных исходов (ЧНИ), снижение относительного риска (COP) и снижение абсолютного риска (CAP) у больных ЛУ-ТБ с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G MMP-1 (1) и с полиморфизмом 2G/2G MMP-1 (2):

$$\text{ЧНИ (1) ЛУ} = \frac{d}{c + d} = \frac{7}{20} = 0,4$$

$$\text{ЧНИ (2) ЛУ} = \frac{b}{a + b} = \frac{8}{13} = 0,6$$

САР – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов у лиц с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) и с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2):

$$САР ЛУ = |ЧНИ(1) ЛУ - ЧНИ(2) ЛУ| \times 100 \% = |0,4 - 0,6| \times 100 \% = 20 \%$$

СОР – уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) по отношению к группе с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2) больных с ЛУ-ТБ:

СОР – уменьшение частоты неблагоприятных исходов у больных с ЛУ-ТБ с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) по отношению к пациентам с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2):

$$СОР ЛУ = \frac{|ЧНИ(1)ЛУ - ЧНИ(2)ЛУ|}{ЧНИ(2)ЛУ} \times 100\% = \frac{20\%}{0,6} = 33,3\%$$

Определяли также ЧНИ, СОР и САР у больных ЛЧ-ТБ с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) и с полиморфизмом 2G/2G ММР-1(2) (табл. 1, 3):

$$ЧНИ(1) ЛЧ = \frac{d}{c+d} = \frac{3}{30} = 0,1$$

$$ЧНИ(2) ЛЧ = \frac{b}{a+b} = \frac{4}{9} = 0,4$$

САР – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов у лиц с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) и в группе с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2):

$$САР ЛЧ = |ЧНИ(1) ЛЧ - ЧНИ(2) ЛЧ| \times 100 \% = |0,1 - 0,4| \times 100 \% = 30 \%$$

Снижение относительного риска (СОР) – уменьшение частоты неблагоприятных исходов у больных ЛЧ-ТБ с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) по отношению к пациентам с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2):

$$СОР ЛЧ = \frac{|ЧНИ(1)ЛЧ - ЧНИ(2)ЛЧ|}{ЧНИ(2)ЛЧ} \times 100\% = \frac{30\%}{0,4} = 75\%$$

Следовательно, абсолютный риск развития рецидива заболевания при ЛУ-ТБ на 20 % выше, при ЛЧ-ТБ – на 30 % выше, если у данного пациента будет делеция гена ММР-1 2G/2G, нежели 1G/1G или 1G/2G. Относительный риск развития рецидива заболевания при ЛУ-ТБ будет на 33,3 % выше, а при ЛЧ-ТБ – на 75 % выше, если у данного больного имеется гомозиготный полиморфизм 2G/2G гена ММР-1, нежели гомозиготный полиморфизм 1G/1G гена ММР-1 или гетерозиготный полиморфизм 1G/2G гена ММР-1.

При определении взаимосвязи между вероятностью рецидива специфического процесса у больных ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ в зависимости от полиморфизма ММР-1 выявлено, что шанс обнаружения делеции 2G/2G ММР-1 (фактора риска рецидива) в случае ЛУ-ТБ составляет 1,143, а в группе ЛЧ-ТБ – 0,185, отношение шансов (OR) = 6,171, где стандартная ошибка отношения шансов (S) = 0,711 при нижней границе 95 % доверительного интервала (CI) равной 1,533 и верхней границе 95 % доверительного интервала (CI) равной 24,844, что подтверждает достоверность данной зависимости.

Заключение. Гомозиготный полиморфизм 2G/2G гена ММР-1 оказывает существенное влияние на развитие раннего рецидива туберкулеза в случае как лекарственно-устойчивого, так и лекарственно-чувствительного туберкулеза легких, однако частота их возникновения в целом выше в группе больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с делецией гена ММР-1 2G/2G. Определение полиморфизма гена ММР-1 в практической фтизиатрии позволяет прогнозировать не только особенности течения заболевания, но и вероятность развития рецидива специфического процесса как при лекарственно-чувствительном, так и при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких, что открывает новые перспективы для повышения эффективности терапии данных категорий пациентов.

Список литературы

1. Батыршина, Я. Р. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов / Я. Р. Батыршина, В. А. Краснов, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 28–34.
2. Галкин, В. Б. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. Б. Галкин, С. А. Стерликов, Г. С. Баласанянц, П. К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5–12.
3. Живечкова, Е. А. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких. / Е. А. Живечкова, А. В. Лапштаева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 17–28.
4. Нечаева, О. Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
5. Пунга, В. В. Эпидемиологический надзор за больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в 15 территориях Российской Федерации / В. В. Пунга, Л. И. Русакова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 44–45.
6. Салина, Т. Ю. Молекулярно-генетическая характеристика *M.tuberculosis* у больных с рецидивами и случаями повторного лечения в Саратовской области / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова, А. Н. Данилов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 68.
7. Серебрякова, В. А. Модулирующее влияние изониазида и рифампицина на секрецию цитокинов *in vitro* при туберкулезе легких / В. А. Серебрякова, О. А. Васильева, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, О. В. Воронкова, А. К. Стрелис, Т. Е. Будкина, Р. Р. Хасанова, И. О. Наследникова, Е. Г. Чуриша, А. Е. Колосова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 58–64.
8. Эсмедяева, Д. С. Система матриксных металлопротеаз в оценке деструктивных процессов соединительной ткани при туберкулезе / Д. С. Эсмедяева, О. Т. Титаренко, М. В. Павлова, М. Е. Дьякова, Т. Л. Перова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 38–42.
9. Agarwal, S. Homelessness and Mortality Among Persons With Tuberculosis in Texas, 2010–2017 / S. Agarwal, D. T. Nguyen, E. A. Graviss // Public Health Rep. – 2019. – Vol. 134, № 6. – P. 643–650. doi: 10.1177/0033354919874087.
10. Elkington, P. T. Matrix metalloproteinases in tuberculosis / P. T. Elkington, C. A. Ugarte-Gil, J. S. Friedland // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38, № 2. – P. 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411.
11. Elkington, P. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice / P. Elkington, T. Shiomi, R. Breen, R. K. Nuttall, C. A. Ugarte-Gil, N. F. Walker, L. Saraiva, B. Pedersen, F. Mauri, M. Lipman, D. R. Edwards, B. D. Robertson, J. D'Armiento, J. S. Friedland // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, № 5. – P. 1827–1833. doi.org/10.1172/JCI145666.
12. Ganachari, M. Joint effect of MCP-1 genotype GG and MMP-1 genotype 2G/2G increases the likelihood of developing pulmonary tuberculosis in BCG-vaccinated individuals / M. Ganachari, J. A. Ruiz-Morales, J. C. Gomez de la Torre Pretell, J. Dinh, J. Granados, P. O. Flores-Villanueva // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 1. e8881. doi: 10.1371/journal.pone.0008881.
13. Ganachari, M. Host gene-encoded severe lung TB : from genes to the potential pathways / M. Ganachari, H. Guio, N. Zhao, P. O. Flores-Villanueva // Genes Immun. – 2012. – Vol. 13, № 8. – С. 605–620. doi: 10.1038/gene.2012.39.
14. Liu, Y. Ambient air pollution exposures and newly diagnosed pulmonary tuberculosis in Jinan, China : A Time Series Study / Y. Liu, L. Cui, L. Hou, C. Yu, N. Tao, J. Liu, Y. Li, C. Zhou, G. Yang, H. Li // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). Article number: 17411. doi: 10.1038/s41598-018-35411-6.
15. Myllyharju, J. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms / J. Myllyharju, K. I. Kivirikko // Trends Genet. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 33–43.
16. Sabir, N. Matrix metalloproteinases : Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis / N. Sabir, T. Hussain, M. H. Mangi, D. Zhao, X. Zhou // Cell Prolif. – 2019. – Vol. 52, № 4. – e12649. doi: 10.1111/cpr.12649.
17. Sbrana, E. Co-morbidities associated with tuberculosis in an autopsy case series / E. Sbrana, J. Grise, C. Stout, J. Aronson // Tuberculosis (Edinb.). – 2011. – Vol. 91, Suppl. 1. – P. S38–S42.
18. Ugarte-Gil, C. A. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis / C. A. Ugarte-Gil, P. Elkington, R. H. Gilman, J. Coronel, L. B. Tezera, A. Bernabe-Ortiz, E. Gotuzzo, J. S. Friedland, D. A. Moore // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 4. – e61333. doi: 10.1371/journal.pone.0061333.
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. – Geneva: World Health Organization, 2019. – Режим доступа : <http://www.who.int/tb/publications/en/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 07.11.2020.
20. Yao, L. Ambient air pollution exposures and risk of drug-resistant tuberculosis / L. Yao, C. Liang, L. Jin Yue, S. Wan Mei, S. Lili, L. Yi Fan, L. Huai Chen. // Environ. Int. – 2019. – Vol. 124, P. 161–169. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.013.

References

1. Batyrshina Ya. R. Krasnov V. A., Petrenko T. I. Rezul'taty lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozbuditelya i effektivnost' rezektsionnoy khirurgii u patsiyentov s faktorami riska neblagopriyatnykh iskhodov [Results of treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis and the effectiveness of resection surgery in patients with risk factors for adverse outcomes]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2016, vol. 94, no. 5, pp. 28–34.
2. Galkin, V. B., Sterlikov S. A., Balasanyants G. S., Yablonskiy P. K. Dinamika rasprostranennosti tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu [Trends in the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 5–12.
3. Zhivechkova E. A., Lapshtaeva A. V. [The role of cytokines in the initiation and course of lung tuberculosis: a modern view] *Sovremennyy vzglyad na rol' tsitokinov v initsiatsii i techenii tuberkuleza legkikh. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 17–28.
4. Nechaeva O. B. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii. [TB situation in Russia]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15–24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
5. Punga V. V. Rusakova L. I. Epidemiologicheskii nadzor za bol'nymi tuberkulezom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozbuditelya v 15 territoriyakh Rossiyskoy Federatsii [Epidemiological surveillance of patients with multidrug-resistant tuberculosis in 15 territories of the Russian Federation]. *Tuberkulez i sotsial'no znachimyye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]*, 2015, no. 2, pp. 44–45.
6. Salina T. Yu. Morozova T. I., Danilov A. N. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika M. Tuberculosis u bol'nykh s retsidivami i sluchayami povtornogo lecheniya v Saratovskoy oblasti [Molecular-genetic characteristics of M. tuberculosis in patients with relapses and cases of repeated treatment in the Saratov region] *Tuberkulez i sotsial'no znachimyye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]*, 2016, no. 1, pp. 68.
7. Serebryakova, V. A., Vasil'yeva O. A., Urazova O. I., Novitskiy V. V., Voronkova O. V., Strelis A. K., Budkina T. Ye., Khasanova R. R., Naslednikova I. O., Churisha Ye. G., Kolosova A. Ye. Moduliruyushcheye vliyaniye izoniazida i rifampitsina na sekretyu tsitokinov in vitro pri tuberkuleze legkikh [Modulating effect of isoniazid and rifampicin on in vitro cytokine secretion in pulmonary tuberculosis]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2009, no. 7, pp. 58–64.
8. Esmedlyayeva D. S., Titarenko O. T., Pavlova M. V., D'yakova M. Ye., Perova T. L. Sistema matriksnykh metalloproteaz v otsenke destruktivnykh protsessov soyedinitel'noy tkani pri tuberkuleze [System of matrix metalloproteases in the assessment of destructive processes of connective tissue in tuberculosis]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2015, no. 8, pp. 38–42.
9. Agarwal S., Nguyen D. T., Graviss E. A. Homelessness and Mortality Among Persons With Tuberculosis in Texas, 2010–2017 // *Public Health Rep.*, 2019, vol. 134, no. 6, pp. 643–650. doi: 10.1177/0033354919874087.
10. Elkington P. T., Ugarte-Gil C. A., Friedland J. S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 2, p. 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411.
11. Elkington, P., Shiomi T., R. Breen, Nuttall R. K., Ugarte-Gil C. A., Walker N. F., Saraiva L., Pedersen B., Mauri F., Lipman M., Edwards D. R., Robertson B. D., D'Armiento J., Friedland J. S. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1827–1833. <https://doi.org/10.1172/JCI45666>.
12. Ganachari M., Ruiz-Morales J. A., Gomez de la Torre Pretell J. C., Dinh J., Granados J., Flores-Villanueva P. O. 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, e8881. doi: 10.1371/journal.pone.0008881.
13. Ganachari M., Guio H., Zhao N., Flores-Villanueva P. O. Host gene-encoded severe lung TB: from genes to the potential pathways. *Genes Immun.*, 2012, vol. 13, no. 8, pp. 605–620. doi: 10.1038/gene.2012.39.
14. Liu Y., Cui L., Hou L., Yu C., Tao N., Liu J., Li Y., Zhou C., Yang G., Li H. Ambient air pollution exposures and newly diagnosed pulmonary tuberculosis in Jinan, China: A Time Series Study. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8 (1), Article number: 17411. doi: 10.1038/s41598-018-35411-6.
15. Myllyharju J., Kivirikko K. I. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet*, 2004, vol. 20, no. 1, pp. 33–43.
16. Sabir N., Hussain T, Mangi M.H., Zhao D., Zhou X. Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis. *Cell Prolif*, 2019, vol. 52, no. 4, e12649. doi: 10.1111/cpr.12649.
17. Sbrana E., Grise J., Stout C., Aronson J. Co-morbidities associated with tuberculosis in an autopsy case series. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2011, vol. 91, Suppl. 1, pp. S38–S42.
18. Ugarte-Gil C. A., Elkington P., Gilman R. H., Coronel J., Tezera L. B., Bernabe-Ortiz A., Gotuzzo E., Friedland J. S., Moore D. A. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 4, e61333. doi: 10.1371/journal.pone.0061333.
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2019. Available at : <http://www.who.int/tb/publications/en/> (accessed 07 November 2020).
20. Yao L., Liang C., Jin Yue L., Wan Mei S., Lili S., Yi Fan L., Huai Chen L. Ambient air pollution exposures and risk of drug-resistant tuberculosis. *Environ. Int.*, 2019, vol. 124, pp. 161–169. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.013.