

Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н.

ИММУННЫЕ АСПЕКТЫ КОЛЛАГЕНОВОГО ОБМЕНА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

ГБОУ ВПО "Астраханская государственная медицинская академия" Минздрава РФ, 414000, Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Тарасова Людмила Геннадьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: tarasova_lg@list.ru

♦ **Казеозный некроз и пневмосклероз — начало и исход туберкулеза — являются крайними состояниями, отражающими коллагеновый обмен в организме больного. В обзоре представлены основные научные данные, характеризующие современные представления об иммунопатогенетической взаимосвязи синтеза и распада коллагена, цитокинов, коллагеназ (MMPs), их ингибиторов и аутоантител к ним при данном заболевании. Приведены особенности коллагенового гомеостаза при фармакорезистентном туберкулезе.**

Ключевые слова: коллаген; цитокины; матриксные металлопротеазы; аутоантитела; туберкулез.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (2): 51—55.

Tarasova L.G., Streltsova E.N.

THE IMMUNE ASPECTS OF COLLAGEN METABOLISM UNDER TUBERCULOSIS

The Astrakhan state medical academy of Minzdrav of Russia, 414000 Astrakhan, Russia

♦ **The caseous necrosis and pneumosclerosis as the onset and the outcome of tuberculosis are extreme conditions reflecting collagen metabolism in organism of patient. The review presents main scientific data characterizing modern ideas about immune pathogenic interrelationship of synthesis and disassimilation of collagen, cytokines, collagenases (matrix metalloproteinases), their inhibitors and autoantibodies to them under the given disease. The characteristics of collagen homeostasis under pharmacologically resistant tuberculosis are presented.**

Keywords: cytokine; collagen; matrix metalloproteinase; auto-antibody; tuberculosis.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (2): 51—55.

For correspondence: Lyudmila Tarasova, MD, PhD; e-mail: tarasova_lg@list.ru

Появление в жидких средах организма любого инфекционного агента (в том числе микробактерий туберкулеза — МБТ) воспринимается сенсорным аппаратом мононуклеаров и нейтрофилов, которые высвобождают в ответ на это первичные медиаторы воспаления — цитокины.

Повышение их уровня способствует усилению синтеза острофазовых белков-реактантов, нарушению равновесия в свертывающей системе крови и развитию синдрома эндогенной интоксикации [1]. Исход инфицирования МБТ во многом определяется антимицобактериальной активностью макрофагов, значительное влияние на которую оказывают Т-лимфоциты 1-го типа, продуцирующие провоспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН- γ , ФНО- α и др.). Так, в случае преимущественной инфильтрации очагов Th-1 прогноз заболевания будет благоприятным, а Th-2 — неблагоприятным [2]. При туберкулезе снижено процентное содержание Т1-лимфоцитов на фоне неизменного количества Т2-клеток. Кроме того, в связи с неэффективной презентацией антигена, ведущей к системному снижению количества CD4⁺- и CD8⁺-клеток, продуцирующих цитокины Т1-типа, и нарушению эффективного специфического Т1-ответа, резко снижено число CD80-экспрессирующих моноцитов, а относительное количество Th1- и Tc1-клеток коррелирует с числом CD80⁺-моноцитов [3]. Повышенная продукция ТФР- β и ИЛ-10 Т-клетками и моноцитами/макрофагами вызывает снижение антигенспецифического иммунного ответа вследствие смещения баланса в сторону Th2-хелперов. Подавляя продукцию Т-лимфоцитов, эти цитокины индуцируют стойкую анергию антигенспецифических CD4⁺-клеток и нейтрофилов. ИЛ-8 и ИЛ-10 оказывают супрессорное воздействие на макрофаги [4]. ИЛ-18 способен индуцировать Th1 или Th2-лимфоциты в зависимости от иммунологической обстановки [5], ИЛ-4 в началь-

ных стадиях воспаления оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, при переходе его в хронический процесс — профибротическое [6, 7].

Казеозный некроз — неизбежный атрибут туберкулеза. Опытным путем установлено, что фибробласты в присутствии культуры вирулентных штаммов МБТ (H37Rv) усиленно синтезируют коллагеназы (матриксные металлопротеазы — MMPs), тогда как авирулентные штаммы МБТ (H37Ra) стимулируют экспрессию коллагена [8]. Иными словами, МБТ способны запускать экспрессию MMPs [8, 9]. Различают 28 типов коллагенов — наиболее распространенных белков у млекопитающих (около 30% от всех белков в организме), составляющих основу соединительной ткани и обеспечивающих ее прочность [10, 11]. MMPs обладают уникальной способностью разрушать фибриллярные коллагены и некоторые другие компоненты матрикса при нейтральном pH среды, что объясняет их обязательное участие в механизме деструкции тканей [9, 12, 13]. Концентрация MMPs в биологических жидкостях человека различна, преобладает в плазме, ликворе или плевральной жидкости, завися в определенной мере от локализации патологического процесса и своего субстрата, которым могут являться фибробласты или макрофаги (MMP-1, MMP-7), нейтрофилы (MMP-8), гладкомышечные клетки сосудистой стенки (MMP-7) и т. д. МБТ индуцируют экспрессию MMP-1, MMP-7 и MMP-10 в моноцитах и MMP-1 и MMP-10 в мононуклеарах периферической крови [14—16]. Продукция собственно MMPs может возрастать под воздействием цитокинов. Например, при экссудативном плеврите отмечается более высокое содержание ряда MMPs и их ингибиторов (MMP-1, TIMP-1 и TIMP-3), а также ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-6 в плевральной жидкости по сравнению с плазмой крови, тогда как для MMP-7, MMP-8, MMP-9 характерна обратная зависимость [15]. Именно разобщенностью в содержании MMPs и их ин-

гибиторов в экссудате при туберкулезном плеврите по сравнению с трансудатом, скопившимся в плевральной полости при сердечной недостаточности, избыточным содержанием MMP-1, MMP-2, MMP-8 и MMP-9 в плевральной жидкости при первом G. Hoheisel и соавт. [17] объясняют повышенное фибрирование при специфическом процессе.

МБТ (штаммы H37Rv или БЦЖ) индуцируют макрофаги, те в свою очередь секретаруют повышенное количество MMP-9 и несколько меньшее — MMP-2. Воздействуя на моноциты, МБТ избирательно активируют экспрессию MMP-1. Ингибция ФНО- α и в меньшей степени ИЛ-8 существенно снижает продукцию данных MMPs. Разнонаправленно участвуют в регуляции коллагенового обмена и другие цитокины. Одни индуцируют синтез других, такая каскадность действия необходима для развития воспалительных и иммунных реакций [18, 19]. Они также могут выступать в качестве антагонистов по отношению друг к другу. Например, при увеличении концентрации ФНО- α происходит образование ИЛ-6, который может угнетать образование этого цитокина [20, 21]. ИФН- γ , ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляют экспрессию MMPs, индуцированную добавлением в культуру штаммов МБТ, но посредством разных механизмов. Так, ИФН- γ увеличивает секрецию ФНО- α макрофагами, но снижает активность MMPs. ИЛ-4 и ИЛ-10, напротив, снижают в макрофагах содержание ФНО- α [22].

Под действием ряда цитокинов (ИФН, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и т. п.) активируется STAT3 (фактор транскрипции), что приводит к повышенному синтезу MMP [23]. СоМБТ-стимуляция приводит к значительному увеличению активности р38 митогенактивирующей протеинкиназы, что при обязательном участии ФНО- α способствует секреции и экспрессии MMP-1, MMP-2, MMP-3 и MMP-9 [12, 24, 25]. ИФН- α , воздействуя на фактор транскрипции STAT1, подавляет каспаза-1-зависимую продукцию ИЛ-1 β и индуцирует выработку ИЛ-10, который также снижает содержание ИЛ-1 β . ИФН- α стимулирует образование ИФН- γ , а ИФН- γ также подавляет ИЛ-1 β [26]. Уровень MMP-9 при микобактериальной инфекции регулируется в основном ФНО- α , ИЛ-18 и ИФН- γ , причем синергизм ИФН- γ и ИЛ-1 β повышает секрецию MMP [12, 22, 27]. ИФН- γ посредством влияния на Sin3B, подавляет транскрипцию гена коллагена I типа [28].

Альвеолярные макрофаги человека в норме конститутивно экспрессируют PAR-1 (активированный протеазой рецептор). Низкое или высокое содержание PAR-1 в пораженной инфекционным агентом ткани связано с ферментативной активностью некоторых протеаз, в том числе MMP. По сути MCP-1 (макрофагальный белок хемоаттрактант) стимулирует экспрессию MMP-1, та активирует PAR-1 в моноцитах, что при стимуляции TLR-1 (индуцированных моноцитов) инфекционным агентом (МБТ) приводит к экспрессии MCP-1, MMP-1, MMP-9. Ингибитором PAR-1 является SCH₇₉₇₉₇, который соответственно способен снижать уровень MCP-1, MMP-1, MMP-9 в клетках, инфицированных микобактериями [29]. Учитывая вышеизложенное, для коррекции иммунных нарушений при туберкулезе можно применять ингибиторы MMPs, например 1 α , 25-дигидроксивитамин D₃ [12—29].

Таким образом, в формировании туберкулезной гранулемы участвуют практически все цитокины, а каскадность их действия регулирует воспалительные и иммунные процессы в организме больного. Между тем при туберкулезе среди прочих цитокинов ключевая роль принадлежит ФНО- α , который, как и MMPs, в туберку-

лезной грануле ассоциируется с тканевой деструкцией, причем решающее влияние на формирование гранулемы оказывает аутокринная и паракринная регуляция секреции MMPs.

В настоящее время все шире проводятся исследования генома человека, причем не только крупных хромосомных мутаций, но и полиморфизма различных генов с целью выявить корреляционные взаимосвязи гаплотипов и аллелей с частотой развития определенных заболеваний и тяжестью их течения. Во фтизиатрии пристальный интерес ученых вызывают и генетические предпосылки особенностей метаболизма коллагена у больных туберкулезом. Выявления одного полиморфизма в одном гене обычно оказывается недостаточно для утверждения о его влиянии на синтез как цитокинов, так и коллагеновых белков [30, 31]. Однако установлено, что при сочетании аллелей -308G/-819T или -308G/-592A (ФНО- α /ИЛ-10) риск развития и тяжесть течения туберкулеза у человека достоверно снижаются [32]. Есть данные и о взаимосвязи одновременного наличия гаплотипов ИЛ-1 β (-3954 C/T) и ИЛ-10 (-1082G/A) и восприимчивости к туберкулезу [33]. У пациентов, имеющих аллель -1607G (MMP-1), отмечена большая вероятность образования обширного легочного фиброза к концу 1-го года противотуберкулезной терапии. Возможно, это связано с возрастающей экспрессией MMP-1, что приводит к повышенному разрушению ткани с последующим фиброзом [29, 34, 35].

Содержание MMPs при туберкулезе легких возрастает, прямо коррелируя с тяжестью течения заболевания. В процессе эффективного лечения, на фоне кратковременного повышения уровня их ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2) концентрация металлопротеаз начинает быстро снижаться [36]. У больных туберкулезом независимо от сроков лечения отмечается повышение и уровня провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-1 β и ФНО- α). К 6-му месяцу эффективной терапии уровень ИФН- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-10 снижается, а ФНО- α возрастает, причем наиболее значимы изменения содержания ИФН- γ [37]. Наиболее высокий уровень ФНО- α и MMP-9 (экспрессия которого индуцирует трегалоза-6; 6-димиколат — гликолипид клеточной стенки МБТ) характерен для тяжелого течения туберкулеза независимо от конкретного штамма МБТ [38, 39].

При туберкулезе, вызванном полирезистентными МБТ и МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, наблюдаются сочетание резкого повышения титра антител к МБТ с низкими концентрациями циркулирующих иммунных комплексов, а также повышенная концентрация IgA, IgM, IgG (достоверно различие по концентрации IgM). Резко угнетается продукция ИЛ-2 (угнетение активности Th1) и ИЛ-8 (уменьшается индукция хемотаксиса и дегрануляции нейтрофилов, а также количества внеклеточных катионных белков лактоферрина и миелопероксидазы, которые при лекарственно-чувствительных формах МБТ, напротив, увеличиваются). При нарастании лекарственной устойчивости и степени жизнеспособности микобактерии иммунный ответ развивается преимущественно по гуморальному типу, тогда как клеточный иммунитет, играющий основную протективную роль при туберкулезе, угнетается [40, 41]. Снижение изначально повышенного уровня ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-8 при фармакорезистентном туберкулезе наступает позднее и более плавно, нежели при лекарственно-чувствительном [42]. Среди штаммов МБТ с МЛУ отмечено абсолютное превалирование генотипа Beijing [43]. Добавление в культуру лимфоцитов липидного и белкового микобактериальных антигенов (штам-

мов Beijing) приводит к значительному снижению выработки цитокинов независимо от варианта туберкулезного процесса, а лица с определенным полиморфизмом гена ИЛ-10 (-1082AA) подвержены повышенному риску развития устойчивости к противотуберкулезным препаратам [32, 44]. Для туберкулеза легких, вызванного штаммами МБТ, не обладающими лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, характерно истощение иммунной системы, происходящее в процессе развития заболевания за счет реакции иммунокомпетентных клеток в ответ на внедрение возбудителя. Фармакорезистентному заболеванию свойственна исходная иммунологическая толерантность, индуцированная возбудителем, с сохранением резерва реактивности клеток иммунной системы [45].

Аутоиммунные процессы являются необходимым компонентом поддержания гомеостаза [46]. В организме человека постоянно циркулируют в малых количествах аутоантитела, являющиеся частным механизмом иммунорегуляции. Их основное предназначение — нейтрализация различных продуктов метаболизма. Избыточное, как и недостаточное, образование аутоантител приводит к нарушению гомеостаза [46, 47]. Аутоантитела к ФНО- α классов G, M, A и субклассов IgG определяются и у больных туберкулезом, и у здоровых лиц, причем достоверно значимо содержание только аутоантител субклассов G. По-видимому, при патологии аутоантитела к ФНО- α препятствуют генерализации процесса и соответственно образованию некроза. Для туберкулеза легких характерен дисбаланс между уровнем аутоантител, характеризующим гуморальный иммунитет, и содержанием собственно ФНО- α , отражающим функциональную активность макрофагов. Высокое содержание ФНО- α и низкий уровень антител способствуют тяжелому течению болезни и являются негативным прогностическим признаком [48]. При метаболизме коллагена также образуются типоспецифические аутоантитела, участвующие в процессе элиминации компонентов соединительной ткани. Их уровень отражает состояние иммунной системы, указывая в условиях патологии на степень вовлеченности в процесс определенных типов коллагена [46, 47, 49]. Коллаген III типа обладает более слабыми иммуногенными свойствами по сравнению с I, II, IV и V типами [46]. При выраженном иммунопатологическом процессе у больных туберкулезом легких на фоне резкого возрастания активности MMP-8 отмечается снижение содержания проколлаген-III-N-концевого пропептида [50]. У больных туберкулезом при длительно сохраняющемся высоком титре антитела к коллагену могут выступать в качестве патогенетического фактора, становясь причиной пролонгации воспалительных явлений в легочной ткани, приводящих впоследствии к склеротическим изменениям. Высокий титр антител, стабильно определяемый на протяжении всего курса антибактериальной терапии, является показателем активности туберкулезного процесса, "готовности" к избыточному развитию соединительной ткани в легких [51].

Таким образом, помимо генетически заложенной способности к повышенному синтезу или распаду коллагеновых белков (благодаря полиморфизму генов MCP-1, MMPs, цитокинов), микобактериальная инфекция способствует как непосредственно, так и опосредованно через каскад реакций цитокинов повышенной экспрессии коллагеназ. В условиях пониженной активности TIMP (ингибиторов коллагеназ) нарастают деструктивные изменения в тканях. При метаболизме коллагена образуются типоспецифические аутоантитела, участвующие в процессе элиминации компонентов соединительной

ткани, и чем более выражен коллагеногенез, тем выше уровень аутоантител. Для фармакорезистентного туберкулеза характерна исходная иммунологическая толерантность, индуцированная возбудителем, с сохранением резерва реактивности клеток иммунной системы, что выражается длительной цитокинемией, в свою очередь способствующей повышенной экспрессии MMPs.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 5—19, 22—29, 31—36, 38, 39, 49, 50 в REFERENCES)

1. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В., Серебряная Б.А., Комиссарова О.Г. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2009; 9: 40—7.
3. Темчура О.В., Сеноков В.В., Пронкина Н.В., Романов В.В., Петренко Т.Н., Кожевников В.С. Ассоциирование уменьшения количества Т-клеток 1-го типа в периферической крови больных туберкулезом легких со снижением экспрессии костимуляторных CD80-молекул на моноцитах. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007; 2: 25—8.
4. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 11: 48—55.
20. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Л. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
21. Черноусова Л.Н., Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Афанасьева Е.Г., Тимофеев А.В. Уровень цитокинов при инфицировании *ex vivo* макрофагов мыши микобактериями туберкулезного комплекса. *Туберкулез и болезни легких*. 2009; 8: 46—8.
30. Поспелов А.Л., Авербах М.М., Губкина М.Ф., Поспелов Л.Е. Влияние полиморфизма генов IFN- γ и IL-10 на синтез цитокинов при туберкулезе легких у детей и подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 3: 52—6.
37. Поспелов А.Л., Авербах М.М., Губкина М.Ф. Уровень синтеза IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 8: 36—40.
40. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И., Воронкова О.В., Ткаченко С.Б., Сеницына В.А. и др. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких. *Иммунология*. 2006; 27(2): 76—9.
41. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Кноринг Б.Е., Скворцова Л.А., Васильева Г.Ю., Вишневский Б.И. и др. Некоторые закономерности иммунного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственноустойчивыми штаммами микобактерий. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 12: 22—7.
42. Шкарин А.В., Белоусов С.С., Аникина О.А. Уровень цитокинов в плазме крови у больных активным инфильтративным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 8: 34—7.
43. Маркелов Ю.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий и причины его распространения в Карелии. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 8: 11—7.
44. Хасанова Р.Р., Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К., Колосова А.Е. и др. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 3: 31—5.
45. Серебрякова В.А., Васильева О.А., Уразова О.И., Новицкий В.В., Воронкова О.В., Стрелис А.К. и др. Модулирующее влияние изониазида и рифампицина на секрецию цитокинов *in vitro* при туберкулезе легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2009; 7: 58—64.
46. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Медицинская иммунология*. 2007; 9(1): 61—8.
47. Покровский В.И., ред. *Руководство по клинической иммунологии и аллергологии, иммуногенетике, иммунофармакологии (для врачей общей практики)*. М.: Триада; 2005.
48. Аутеншлюс А.И., Соснина А.В., Поддубная Л.В., Зырянова Т.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Классы и субклассы антител к ФНО- α у больных туберкулезом легких*. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 11: 57—60.

51. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н. *Репарация легочной ткани при туберкулезе*. Элби-СПб; 2010.

REFERENCES

- Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Martynova E.V., Serebryanaya B.A., Komissarova O.G. Systemic inflammatory response syndrome with pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh*. 2009; 9: 40—7. (in Russian)
- Schluger N.W., Rom W.N. The host immune response to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157(3): 679—91.
- Temchura O. V., Senyukov V. V., Pronkina N. V., Romanov V. V., Petrenko T.I., Kozhevnikov V.S. Associating reduce the number of T-cell type 1 in peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis with reduced expression of costimulatory molecules on CD80-monocytes. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*. 2007; 2: 25—8. (in Russian)
- Tyul'kova T.E., Chugaev Yu.P., Kashuba E.A. Features of functioning of the immune system in TB infection. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*. 2008; 1: 48—55. (in Russian)
- Han M., Yue J., Lian Y.Y., Zhao Y.L., Wang H.X., Liu L.R. Relationship between single nucleotide polymorphism of interleukin-18 and susceptibility to pulmonary tuberculosis in the Chinese Han population. *Microbiol. Immunol*. 2011; 55(6): 388—93.
- Hernandez-Pando R., Aguilar D., Hernandez M.L., Orozco H., Rook G. Pulmonary tuberculosis in BALB c mice with non-functional IL-4 genes: changes in the inflammatory effects of TNF-alpha and in the regulation of fibrosis. *Eur. J. Immunol*. 2004; 34(1): 174-83.
- Huax F., Liu T., McGarry B. Ullenbruch M., Phan S. H. Dual roles of IL-4 in lung injury and fibrosis. *J. Immunol*. 2003; 170(4): 2083—92.
- González-Avila G., Sandoval C., Herrera M.T., Ruiz V., Sommer B., Sada E. et al. Mycobacterium tuberculosis effects on fibroblast collagen metabolism. *Respiration*. 2009; 77(2): 195—202.
- Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J. Clin. Invest*. 2011; 121(5): 1686—8.
- Gordon M.K., Hahn R.A. Collagens. *Cell Tissue Res*. 2010; 339(1): 247—57.
- Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2011; 3(1): a004978.
- Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *Eur. Respir. J*. 2011; 38(2): 456—64.
- Elkington P., Shiomi T., Breen R., Nuttall R.K., Ugarte-Gil C.A., Walker N.F. et al. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *J. Clin. Invest*. 2011; 121(5): 1827—33.
- Coussens A., Timms P.M., Boucher B.J., Venton T.R., Ashcroft A.T., Skolimowska K.H. et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology*. 2009; 127(4): 539—48.
- 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; 73(10): 985—91.
- Tadokera R., Meintjes G.A., Wilkinson K.A., Skolimowska K.H., Walker N., Friedland J.S. et al. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur. J. Immunol*. 2014; 44(1): 127—36.
- Hoheisel G., Sack U., Hui D.S., Huse K., Chan K.S., Chan K.K. et al. Occurrence of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in tuberculous pleuritis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2001; 81(3): 203—9.
- Price N.M., Gilman R.H., Uddin J., Recavarren S., Friedland J.S. Unopposed matrix metalloproteinase-9 expression in human tuberculous granuloma and the role of TNF-alpha-dependent monocyte networks. *J. Immunol*. 2003; 171(10): 5579—86.
- Wright K.M., Friedland J.S. Regulation of monocyte chemokine and MMP-9 secretion by proinflammatory cytokines in tuberculous osteomyelitis. *J. Leukoc. Biol*. 2004; 75(6): 1086—92.
- Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Clinical Immunology and Allergology with the Basics of General Immunology*. Moscow. GEOTAR-Media; 2012. (in Russian)
- Chemousova L.N., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Afanas'eva E.G., Timofeev A.V. Cytokine levels during infection ex vivo mouse macrophage Mycobacterium tuberculosis complex. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh*. 2009; 8: 46—8. (in Russian)
- Quiding-Järbrink M., Smith D.A., Bancroft G.J. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection. *Infect Immun*. 2001; 69(9): 5661—70.
- O'Kane C.M., Elkington P.T., Jones M.D., Caviedes L., Tovar M., Gilman R.H. et al. STAT3, p38 MAPK, and NF-kappaB drive unopposed monocyte-dependent fibroblast MMP-1 secretion in tuberculosis. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2010; 43(4): 465—74.
- Green J.A., Dholakia S., Janczar K., Ong C.W., Moores R., Fry J. et al. Mycobacterium tuberculosis-infected human monocytes down-regulate microglial MMP-2 secretion in CNS tuberculosis via TNF-alpha, NFkB, p38 and caspase 8 dependent pathways. *J. Neuroinflammation*. 2011; 8: 46.
- Green J.A., Rand L., Moores R., Dholakia S., Pezas T., Elkington P.T. et al. In an *in vitro* model of human tuberculosis, monocyte-microglial networks regulate matrix metalloproteinase-1 and -3 gene expression and secretion via a p38 mitogen activated protein kinase-dependent pathway. *J. Neuroinflammation*. 2013; 10: 107.
- Elkington P.T., Green J.A., Emerson J.E., Lopez-Pascua L.D., Boyle J.J., O'Kane C.M. et al. Synergistic up-regulation of epithelial cell matrix metalloproteinase-9 secretion in tuberculosis. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2007; 7(4): 431—7.
- Ma J., Yang B., Yu S., Zhang Y., Zhang X., Lao S. et al. Tuberculosis antigen-induced expression of IFN-alpha in tuberculosis patients inhibits production of IL-1beta. *FASEB J*. 2014; 28(7): 3238—48.
- Harris J.E., Fernandez-Vilaseca M., Elkington P.T., Homcastle D.E., Graeber M.B., Friedland J.S. IFN-gamma synergizes with IL-1beta to up-regulate MMP-9 secretion in a cellular model of central nervous system tuberculosis. *FASEB J*. 2007; 21(2): 356—65.
- Weng X., Cheng X., Wu X., Xu H., Fang M., Xu Y. Sin3B mediates collagen type I gene repression by interferon gamma in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2014; 447(2): 263—70.
- 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; 13(8): 605—20.
- Pospelov A.L., Averbakh M.M., Gubkina M.F., Pospelov L.E. Effect of gene polymorphisms IFN-gamma and IL-10 on cytokine synthesis in pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh*. 2011; 3: 52—6. (in Russian)
- Zhang J., Chen Y., Nie X.B., Wu W.H., Zhang H., Zhang M. et al. Interleukin-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2011; 15(5): 594—601.
- 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; 38(8): 5413—9.
- Meenakshi P., Ramya S., Shruthi T., Lavanya J., Mohammed H.H., Mohammed S.A. et al. Association of IL-1beta +3954 C/T and IL-10-1082 G/A cytokine gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis. *Scand. J. Immunol*. 2013; 78(1): 92—7.
- 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; 14(5): 627—34.
- 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; 5(1): e8881.
- Ugarte-Gil C.A., Elkington P., Gilman R.H., Coronel J., Tezera L.B., Bernabe-Ortiz A. et al. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61333.
- Pospelov A.L., Averbakh M.M., Gubkina M.F. Level synthesis of IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1beta and IL-10 in various stages of treatment of tuberculosis in children and adolescents. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh*. 2011; 8: 36—40. (in Russian)
- Yorsangskamol J., Chairprasert A., Palaga T., Prammananan T., Faksri K., Palittapongpim P. et al. Apoptosis, production of MMP9, VEGF, TNF-alpha and intracellular growth of M. tuberculosis for different genotypes and different pks5 l genes. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2011; 29(3): 240—51.
- Sakamoto K., Kim M.J., Rhoades E.R., Allavena R.E., Ehrh S., Wainwright H. C. et al. Mycobacterial trehalose dimycolate reprograms macrophage global gene expression and activates matrix metalloproteinases. *Infect. Immun*. 2013; 81(3): 764—76.
- Novitskiy V.V., Strelis A.K., Urazova O.I., Voronkova O.V., Tkachenko S.B., Simitsyna V.A. et al. Features functional activity of lymphocytes in patients with pulmonary tuberculosis. *Immunologiya*. 2006; 27(2): 76—9. (in Russian)

42. Sakharova I.Ya., Ariel' B.M., Knoring B.E., Skvortsova L.A., Vasil'eva G.Yu., Vishnevskiy B.I. et al. Some regularities of the immune response in patients with pulmonary tuberculosis with drug-resistant strains of mycobacteria. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*. 2008; 12: 22—7. (in Russian)
43. Shkarin A.V., Belousov S.S., Anikina O.A. Cytokine levels in the blood plasma of patients with active infiltrative pulmonary tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*. 2008; 8: 34—7. (in Russian)
44. Markelov Yu.M. Clinical and epidemiological features of multidrug-resistant mycobacteria and causes its expansion in Karelia. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh*. 2011; 8: 11—7. (in Russian)
45. Khasanova R.R., Voronkova O.V., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Strelis A.K., Kolosova A.E. et al. The role of cytokines in the modulation of blood lymphocyte subpopulations in patients with pulmonary tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*. 2008; 3: 31—5. (in Russian)
46. Serebryakova V.A., Vasil'eva O.A., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Voronkova O.V., Strelis A.K. et al. Modulating effect of isoniazid and rifampicin on cytokine secretion in vitro in pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh*. 2009; 58—64. (in Russian)
47. Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Autoimmune disorders aspects of collagen homeostasis in undifferentiated connective tissue dysplasia. *Meditinskaya Immunologiya*. 2007; 9(1): 61—8. (in Russian)
48. Pokrovskiy V.I. ed. *Manual of Clinical Immunology and Allergy, Immunogenetics, Immunopharmacology (general practitioners)*. Moscow: Triada; 2005. (in Russian)
49. Autenshlyus A.I., Sosnina A.V., Poddubnaya L.V., Zyryanova T.V., Lopatnikova Yu.A., Sennikov S.V. Classes and subclasses of antibodies to TNF- α in patients with pulmonary tuberculosis*. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh*. 2010; 11: 57—60. (in Russian)
50. Capossela S., Schlafl P., Bertolo A., Janner T., Stadler B.M., Potzel T. et al. Degenerated human intervertebral discs contain autoantibodies against extracellular matrix proteins. *Eur. Cell Mater*. 2014; 27: 251—63.
51. Seddon J., Kasprovicz V., Walker N.F., Yuen H.M., Sunpath H., Tezera L. et al. Procollagen III N-terminal propeptide and desmosine are released by matrix destruction in pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis*. 2013; 208(10): 1571—9.
52. Tarasova L.G., Strel'tsova E.N. *Repair of Lung Tissue in Tuberculosis*. Petersburg: Elbi-SPb; 2010 (in Russian).

Поступила (received) 23.09.14

Рецензия

© СОЛУН М. Н., 2015

УДК 616.43(049.32)

РЕЦЕНЗИЯ НА РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ "ЭНДОКРИНОЛОГИЯ" ПОД РЕДАКЦИЕЙ В.В. ПОТЕМКИНА (М.: Медицинское информационное агентство, 2013, 771 с.)

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, 410012, Саратов, Россия

Для корреспонденции: Солун Мирра Наумовна, доктор мед. наук, профессор кафедры эндокринологии.
E-mail: evgenia@gmail.ru

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (2): 55—56.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (2): 55—56.

For correspondence: Mirra Solun, MD, PhD, DSc; e-mail: evgenia@gmail.ru

Руководство состоит из 11 глав, 1-я из которых посвящена принципам организации и функционирования эндокринной системы организма, 2-я — патологии гипоталамо-гипофизарной системы, последующие — заболеваниям различных эндокринных желез. Отдельная глава 9 посвящена синдромам множественных эндокринных неоплазий, глава 10 — полигландулярной недостаточности.

Во 2-й главе "Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы" дано подробное описание болезни Иценко—Кушинга, гипофизарного гигантизма и акромегалии, несахарного диабета, а также синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, "пустого" турецкого седла, нервной анорексии. Наряду с вопросами клиники и диагностики различных форм патологии гипоталамо-гипофизарной системы авторы подробно рассматривают современные методы лечения.

Глава 3-я содержит подробную информацию о структуре, функциях и заболеваниях щитовидной железы. Особое внимание уделено вопросам метаболизма, механизма действия тиреоидных гормонов на организм в целом и отдельные системы и органы (прежде всего на

ЦНС, сердце, печень), а также регуляции функций щитовидной железы в возрастном аспекте.

Специально рассматриваются особенности функционального состояния щитовидной железы во время беременности.

Большое внимание уделено синдрому тиреотоксикоза. Приведена классификация тиреотоксикоза, которая широко используется и поныне и мне представляется удачной и удобной для применения. Диффузионный токсический зоб (ДТЗ) — наиболее частая причина тиреотоксикоза. Современное определение ДТЗ таково: "это аутоиммунное заболевание, сопровождающееся синтезом антител к рецепторам тиреотропного гормона, которые стимулируют синтез щитовидной железой избытка тиреоидных гормонов". В чем же суть этого заболевания, чем опасен для организма избыток тиреоидных гормонов? Почему необходима ранняя диагностика и длительное лечение ДТЗ?

Выступая в роли рецензента, я позволю себе дать следующее определение: "ДТЗ — аутоиммунное заболевание щитовидной железы, характеризующееся ее диффузной гиперплазией, гипертрофией и гиперфункцией.