

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Монография '2023



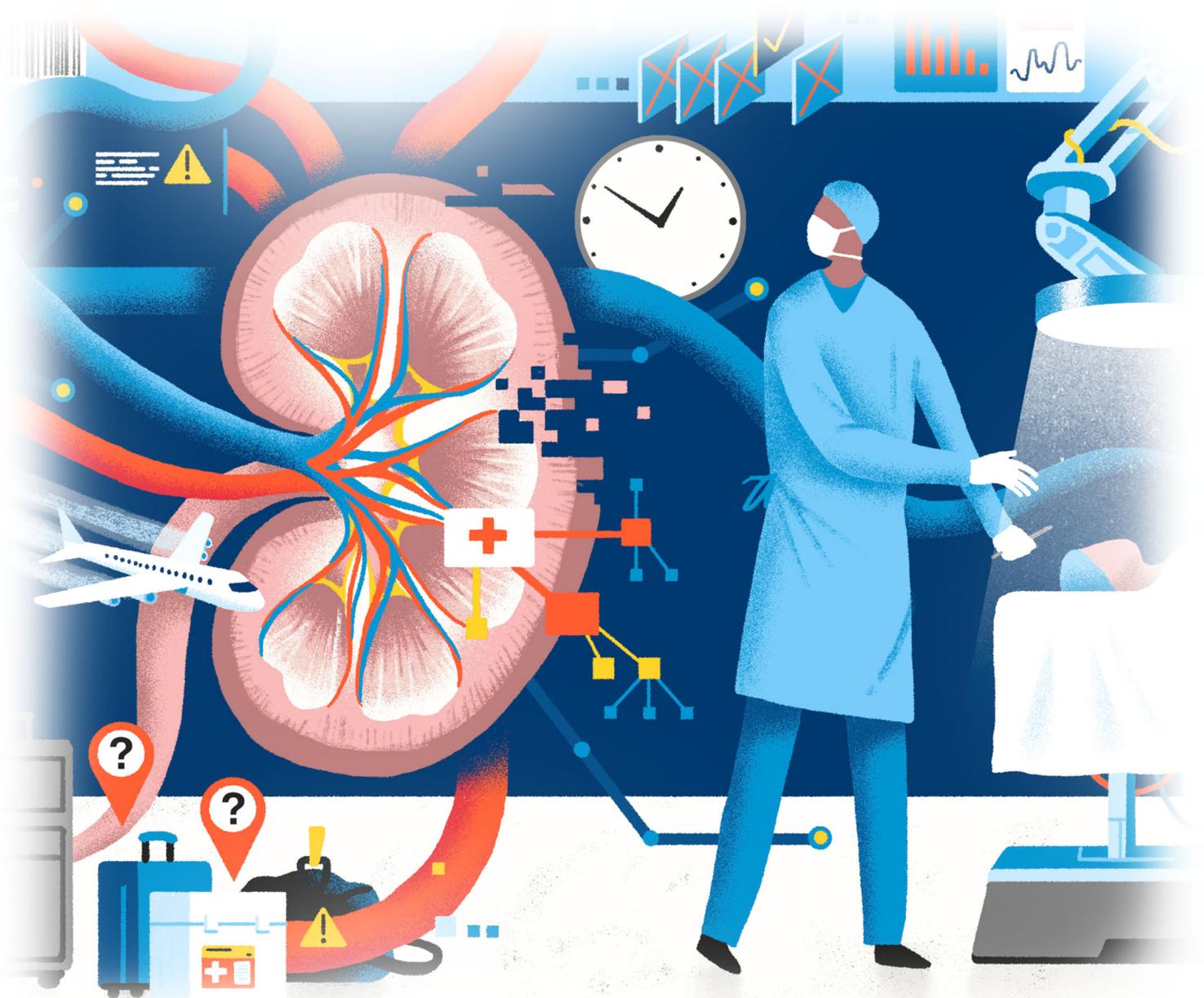


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КЕМЕРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КУЗБАССКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАРКОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИСПАНСЕР ИМЕНИ ПРОФЕССОРА Н. П. КОКОРИНОЙ

МОНОГРАФИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ



Москва 2023

УДК [61:371](082)

ББК 74я43

С 568

Рассмотрено и утверждено:

Ученый Совет Кемеровского государственного медицинского университета
(протокол № 3 от 30.11.2023 г.)

Авторы:

Акименко Г. В., Байкеев Р.Ф., Боровикова З. В., Брюхачева Е. О., Вайленко Д. С., Валиуллина Е. В., Ведерникова А. В., Воронцова Т. Ю., Гашкова Л. А., Головкин О. В., Гукина Л. В., Дьячкова Т. С., Исаков Л. К., Кризская С. С., Кирина Ю. Ю., Кожухова Н. Е., Лавряшина М. Б., Лопатин А.А., Мейер А.В., Миняйлова Н. Н., Нумонова А. А., Побережная Н. В., Прихода И. В., Рахматова Ф. Ю., Ровда Ю. И., Салтанова Е. В., Селедцов А. М., Скляр П. П., Стукалова А. С., Сумбаев Е. А., Тананакина Т. П., Титиевский С. В., Ульянова М. В., Хаджилаева Ф. Д., Хасанов Р. Ш., Хоботкова Т. С., Федосеева И. Ф., Шмакова О. В., Черепков В. Н., Яковлев А. С., Яковлева А. А.

Рецензенты:

Коваленко А. В. - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Перевощикова Н. К. - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

С 568

Современные проблемы медицинской науки и образования: монография / Под общ. ред.: Г. В. Акименко, А. А. Лопатина, А. М. Селедцова, Ю. Ю. Кириной. – Москва: Альпен-Принт, 2023. – 318 с.

ISBN 978-5-6050293-3-5

Практико-ориентированная монография, изданная в новом информационном формате, представляет итоги исследований ученых России и ближнего зарубежья, которые посвящены широкому спектру проблем медицины, психиатрии, медицинской психологии и педагогики. Представлены материалы о концептуальных основах и оценочных критериях образовательного процесса, практике и методах воспитания в медицинском вузе.

Издание предназначено профильным специалистам, как клиницистам, так и научным медицинским работникам, преподавателям, аспирантам и студентам медицинских ВУЗов.

Материалы публикуются в авторской редакции. Ответственность за аутентичность и точность цитат, имен, названий и иных сведений, а также за соблюдение законодательства об интеллектуальной собственности несут авторы публикуемых материалов.

УДК [61:371](082)

На обложках использованы работы польского иллюстратора, художника - Яцека Йерка (Jacek Yerka,) из открытого источника. – URL: <https://zefirka.net/2015/11/24/surrealistichnye-polotna-yaceka-jerka/> (дата обращения 1.10.2023)

© ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, 2023

© Кузбасский клинический наркологический диспансер, 2023

ISBN 978-5-6050293-3-5

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	6
-------------------	---

Раздел 1.

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ДОСТИЖЕНИЯ И ИННОВАЦИИ

Глава 1.1. Влияние эмоционального состояния на здоровье людей с остеохондрозом <i>Хаджилаева Ф.Д.</i>	8
Глава 1.2. Побочные реакции противотуберкулезной терапии у детей и подростков <i>Брюхачева Е. О.</i>	20
Глава 1.3. Избыточная масса тела и ожирение у детей раннего возраста <i>Миняйлова Н. Н., Ровда Ю. И., Шмакова О. В., Хоботкова Т.С., Ведерникова А. В.</i>	46
Глава 1.4. Дифференциальная диагностика клинической депрессии с помощью ЭКГ <i>Байкеев Р.Ф., Карпов А.М., Бильге У., Бикмуллин Т.Г., Ахметзянов И.И., Гурьянова Т.В., Хасанов Р.Ш.</i>	58
Глава 1.5. Потенциал исследований модификации сигнального пути NFκB1 для совершенствования базы прецизионной медицины в решении проблем туберкулезной инфекции <i>Мейер А.В., Лавряшина М. Б., Ульянова М. В.</i>	71
Глава 1.6. Актуальные проблемы современной паразитологии <i>Сумбаев Е. А.</i>	89
Глава 1.7. Эмоциональный статус детей при эпилепсии <i>Федосеева И. Ф.</i>	99

Раздел II.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПСИХИАТРИИ, НАРКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

Глава 2.1. Постпандемическое стрессовое расстройство <i>Титиевский С.В., Гашкова Л.А., Побережная Н.В.</i>	105
Глава 2.2. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии <i>Лопатин А. А., Селедцов А. М., Кирина Ю. Ю.</i>	121
Глава 2.3. The history of development psychopathy: from idea to modern view <i>Numonova A. A. Rakhmatova F. U.</i>	133

Глава 2.4. Организационно-методические основы реформирования регуляции сферы предоставления профессионально-специализированной психотерапевтической помощи населению <i>Прихода И. В., Скляр П. П.</i>	141
Глава 2.5. Клиника и особенности течения туберкулезного процесса у больных наркоманией: обзор литературы <i>Яковлев А. С., Яковлева А. А.</i>	152
Глава 2.6. Формирования суицидальных тенденций у подростков <i>Иванова А. В.</i>	165

Раздел III.

СОВРЕМЕННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Глава 3.1. Воспитание посредством преподавания дисциплин гуманитарного цикла в медицинском вузе <i>Акименко Г. В.</i>	178
Глава 3.2. Современные аспекты патриотического воспитания в восприятии студентов медицинского университета <i>Боровикова З. В.</i>	189
Глава 3.3. Значение научно-исследовательской работы в психолого-педагогическом воспитании студентов медицинского вуза <i>Кожухова Н. Е.</i>	201
Глава 3.4. Воспитательная среда вуза как фактор личностно – профессионального становления студентов <i>Воронцова Т. Ю.</i>	215
Глава 3.5. Нравственно-правовая культура семьи как основа социализации личности <i>Дьячкова Т. С.</i>	225
Глава 3.6. Формирование коммуникативной креативности как результат взаимодействия преподавателя и студента в образовательном процессе медицинского вуза <i>Кирина Ю. Ю., Селедцов А. М.</i>	232
Глава 3.7. Диагностика уровня сформированности патриотизма и гражданственности в студенческой среде <i>Стукалова А. С.</i>	239

Глава 3.8. Инновационные подходы к формированию этико-правовых знаний как фактора развития субъектности у студентов медицинских университетов <i>Тананакина Т. П., Вайленко Д. С., Кризская С. С.</i>	247
Глава 3.9. Педагогическое обеспечение интерактивного взаимодействия преподавателей со студентами на примере медицинского университета <i>Яковлев С. А., Яковлева А. А.</i>	258
Глава 3.10. Компетентностный подход как основа высшего медицинского образования <i>Исаков Л.К.</i>	267
Глава 3.11. Использование практико-ориентированных стратегий при обучении будущих врачей иностранному языку для деловой коммуникации <i>Гукина Л. В.</i>	288
Глава 3.12. Роль сформированной психологической адаптивности и антиципационной состоятельности на начальных этапах обучения в медицинском вузе <i>Валиуллина Е. В.</i>	297
Глава 3.13. Воспитательные аспекты преподавательской деятельности в вузе <i>Головко О. В., Салтанова Е. В.</i>	314

ПРЕДИСЛОВИЕ

Центральной темой монографии стало партнерство и сотрудничество специалистов для решения актуальных проблем сохранения здоровья, психологической и психосоциальной поддержки разных групп населения. Особое внимание уделено помощи в ситуации масштабных психогенных угроз, связанных с пандемией COVID-19, геополитической нестабильностью и иными стрессорами.

Открывает монографию раздел «Современная медицина и здравоохранение: актуальные вопросы, достижения и инновации». В семи главах рассмотрены проблемы влияния эмоционального состояния на здоровье людей с остеохондрозом, актуальные вопросы современной педиатрии и паразитологии. Особый интерес представляет анализ материалов исследования, проведенного коллективом авторов (А.В. Мейер, М. Б. Лавряшина, М. В. Ульянова) по теме: «Потенциал исследований модификации сигнального пути NFκB1 для совершенствования базы прецизионной медицины в решении проблем туберкулезной инфекции» и работа Е. О. Брюхачевой «Побочные реакции противотуберкулезной терапии у детей и подростков».

Второй раздел «Актуальные проблемы психиатрии, наркологии и медицинской психологии» включает в себя шесть глав, две из которых посвящены проблемам психического здоровья населения в условиях пандемии COVID-19.

В этой связи несомненный интерес представляет работа И. В. Прихода и П. П. Скляр «Организационно-методические основы реформирования регуляции сферы предоставления профессионально-специализированной психотерапевтической помощи населению».

В третьем разделе монографии - «Современное образование в медицинском вузе: теория и практика» представлены теоретические подходы и концепции, аналитические обзоры, практические решения в конкретных сферах

медицинского образования.

В главе «Педагогическое обеспечение интерактивного взаимодействия преподавателей со студентами на примере медицинского университета» (А. С. Яковлев, А. А. Яковлева) на основе анкетирования преподавателей и студентов проанализировано современное состояние интерактивного взаимодействия в социокультурной среде вуза.

Одной из актуальных задач современной высшей школы – освоение новых технологий, к числу которых можно отнести технологии активизации обучения, технологии личностного ориентированного обучения, технологии контроля качества результатов обучения, технологии психолого-педагогического проектирования и технология визуализации учебной информации. В этой связи авторами рассмотрен инструментарий технологий психолого-педагогического проектирования и технология визуализации учебной информации. В ходе экспериментальной работы нашло подтверждение гипотеза исследования и обоснован тот факт, что формирование информационной образовательной среды в медицинских вузах позволяет поднять качество подготовки специалистов на более высокий уровень, повышая активность и самостоятельность студентов в процессе обучения

Монография адресована врачам, психологам, психотерапевтам, преподавателям, социальным работникам, а также представляет интерес для аспирантов, докторантов и студентов. И если ее материалы окажутся полезными соответствующим заинтересованным специалистам в их профессиональной деятельности, авторы смогут считать свою миссию успешно выполненной.

Глава 1.2.

**ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Брюхачева Е. О.

Кафедра фтизиатрии

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, г. Кемерово

Аннотация. Противотуберкулезная терапия у детей и подростков приводит к развитию побочных реакций. Цель: обзор 117 литературных источников, включающий базы данных PubMed, Elibrary за период с 2014 по 2023 года. Наиболее частой побочной реакцией на лечение туберкулеза явился синдром диспепсии, который имел разнообразные причины развития одной, из которых является нарушение микробиоты кишечника. Применение пробиотической терапии может уменьшить риск развития побочных реакций при лечении туберкулеза и уменьшить развитие симптомов туберкулезной интоксикации.

Ключевые слова: туберкулез у детей, побочные реакции, кишечная микробиота, диспептический синдром.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках базового бюджетного источника финансирования работ государственного задания Минздрава РФ (*Соглашение № 056-03-2023-050 от 17.01.2023*).

**ADVERSE REACTIONS OF ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**

Bryukhacheva E. O.

Abstrat. Anti-tuberculosis therapy in children and adolescents leads to the development of adverse reactions. Objective: review of 117 literature sources, including PubMed, Elibrary databases for the period from 2014 to 2023. The most common adverse reaction to tuberculosis treatment was dyspepsia syndrome, which had various causes. One of which is a violation of the intestinal microbiota. The use of probiotic therapy can reduce the risk of adverse reactions during the

treatment of tuberculosis and reduce the development of symptoms of tuberculosis intoxication.

Keywords: tuberculosis in children, adverse reactions, intestinal microbiota, dyspeptic syndrome.

Conflict of interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The work was carried out within the framework of budgetary core funding of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (*Agreement No. 056-03-2023-050 dated 01/17/2023*).

Туберкулез как пандемия во всем мире существует столетия [106, 47]. В 1993 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уже объявила о глобальной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения по туберкулезу [86]. Оценивая эпидемиологическую обстановку, можно сказать, что заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации (РФ) ежегодно снижается, в Сибирском федеральном округе эпидемиологические показатели выше, чем в среднем по РФ [3]. Основой управления туберкулёзной инфекцией является противотуберкулезная химиотерапия, длительность которой составляет не менее 6 месяцев. Нежелательные явления противотуберкулезной терапии могут стать серьёзным препятствием к эффективному ее завершению.

Цель исследования - обзор актуальной информации о побочных реакциях противотуберкулезной терапии у детей больных туберкулезом, частота развития диспептического синдрома и его взаимосвязь с нарушениями микробиоты кишечника.

Материалы и методы. При подборе источников литературы использовали базы данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) и научной электронной библиотеке Elibrary (<https://www.elibrary.ru>). Обзор охватывает 117 источников отечественной и зарубежной литературы. В анализ включены обзоры, клинические исследования, метаанализы по смежным темам.

На общем фоне снижения заболеваемости туберкулезом происходит рост удельного веса пациентов с сочетанной формой туберкулеза и ВИЧ-инфекцией,

в структуре заболевших [14]. Распространение ВИЧ-инфекции, в том числе и среди детей, создает угрозу повышения летальности, низкой эффективностью лечения [5, 108].

Дети, живущие с ВИЧ-инфекцией, подвергаются повышенному риску заболевания туберкулезом и развитию более тяжелых форм [81]. В исследовании, Carroll A, ко-инфекция ТБ/ВИЧ была выявлена у 9,8% от всех детей больных туберкулезом [82]. В подобных исследованиях среди детей в странах Азии и Африки, там показатели ТБ/ВИЧ колебались от 10 до 60% [107]. Регионы Сибири и Дальнего Востока уже на протяжении многих лет являются наиболее неблагоприятными по распространенности сочетанных заболеваний ТБ/ВИЧ-инфекция [56]. Плохой выбор схемы, недостаточное лекарственное обеспечение и плохая приверженность пациентов к противотуберкулезным препаратам (ПТП) могут привести к развитию лекарственно-устойчивых штаммов [73]. Такие факторы как ВИЧ-инфекция и лекарственная устойчивость (ЛУ) меняют клиническую структуру заболевания и влияют на эффективность лечения [10, 79]. По данным исследования Singh A. эффективного окончания лечения достигают 56,9% пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЛУ возбудителя [109].

Целями лечения туберкулеза является излечение пациента и восстановление качества жизни, предотвращение смерти от туберкулеза, развитие рецидива и снижение передачи инфекции, и инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) других людей [21]. Социальная сторона семей, где проживает больной туберкулезом, зачастую имеет неблагоприятную характеристику, в большей степени в таких семьях, проживают дети. Где отмечается нерегулярность питания (15%), отсутствие режима (около 70%), отсутствие гигиенических привычек, формирование асоциального образа жизни, с которым тесно связано пристрастие к вредным привычкам [8]. Для раннего выявления инфицирования детей МБТ наиболее часто используют методы иммунодиагностики (проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным

рекомбинантным (АТР)). Однако результаты иммунодиагностики туберкулеза у детей могут различаться в зависимости от возраста ребенка и применяемого метода диагностики [52], что в свою очередь затрудняет выявление латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и ведет к последующему выявлению уже заболевания туберкулезом. При анализе характера течения заболевания у детей установлено, что 90,5% детей имеют семейный контакт с больными туберкулезом, а каждый третий, контакт с ЛУ формами МБТ [46].

В РФ применяется активное выявление ТБ при массовом скрининге у детей, ежегодно осматривается с целью выявления туберкулеза 85,0-92,5% детского населения [50]. Среди детей и подростков бактериовыделение встречается редко, из-за этих диагностических трудностей необходимы новые инструменты для улучшения диагностики туберкулеза у детей [77]. Следовательно, лечение по ЛУ возбудителя назначается вследствие известного контакта с больным с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, либо после неудачной терапией первой линией [4, 113, 67]. Во время проведения лечения больных туберкулезом без МЛУ используются ПТП основного ряда. Данные препараты, могут вызывать ПР, как диспепсические расстройства, аллергические, нейротоксические и гепатотоксические реакции [32]. При развитии ПР по гепатотоксическому типу ПТП приостанавливается до ликвидации данных реакций, препараты пациентом не принимаются, что способствует увеличению риска развития МЛУ МБТ [33].

В последние годы - доминирующее значение приобретает преодоление ЛУ к ПТП [2]. ЛУ туберкулез представляет собой серьезную проблему для успешной борьбы с этим заболеванием во всем мире [93,110]. МБТ продемонстрировала способность вырабатывать устойчивость ко всем ПТП, которые были разработаны, в том числе к тем, которые в последние годы стали применяться в клинической практике для лечения ЛУ-туберкулеза [84]. Установлено, что знание спектра резистентности к МТБ имеет важное значение для эффективного лечения множественной лекарственной устойчивостью

(МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [107, 65]. В соответствии с обновленными дефинициями туберкулезом с ШЛУ- считается туберкулез, вызванный микобактериями, устойчивыми как минимум к рифампицину и фторхинолону и одному из препаратов группы «А» (бедаквидину и/или линезолиду) [66].

Ликвидация туберкулеза к 2035 году будет возможна только в том случае, если страны будут эффективно бороться с появлением ЛУ штаммов МБТ [102]. Проблема лечения больных туберкулезом с МЛУ-ТБ является ведущей в мировой фтизиатрии с начала 2000-х гг. [19]. Глобальная проблема распространения МЛУ- и ШЛУ-штаммов МБТ приводит к необходимости новых подходов к разработке так называемых «резистентных» препаратов [95]. Лечение туберкулеза у детей является важной задачей мирового здравоохранения, поскольку позволяет снизить бремя заболевания среди населения в ближайшем будущем [20, 114, 31].

По данным научной литературы прием ПТП могут вызывать побочные реакции (ПР), такие как артралгия, аллергические реакции, гепатотоксичность, неврологические и желудочно-кишечные расстройства. Из литературных источников общая частота ПР, вызванных ПТП, колеблется от 5,1% до 83,5% [97], у 30–55% детей и подростков в процессе лечения туберкулеза развиваются ПР [37, 16, 91, 75, 87, 69], которые чаще регистрируются при лечении ЛУ туберкулеза, вероятность их возникновения возрастает до 98,0% [17, 7, 98, 36].

В исследовании Li Y. из 599 детей у 3,51% (21 из 599) развились серьезные ПР, связанные с ПТП [101]. Развитие тяжелых ПР на ПТП требует исключения из схемы одного или нескольких препаратов, а в ряде случаев отмены всех, что увеличивает срок пребывания пациентов в стационаре и снижает качество жизни пациентов [33, 53, 29, 60]. В исследовании Климова Г.В. установлено, что у половины детей ПР регистрировали на первом месяце лечения в срок 14–26 дней, независимо от режима химиотерапии [38].

Международные эксперты и ВОЗ в изданных методических

рекомендациях уделяют большое внимание мониторингу ПР [54, 117]. Целесообразно выявление факторов риска [1, 54], при назначении ПТП в независимости от режима лечения [2, 36]. В ряде случаев зарубежных исследований имеются указания на факторы, влияющие на риск развития ПР противотуберкулезной химиотерапии у детей. К ним отнесены женский пол, прием препаратов для лечения МЛУ и ШЛУ туберкулеза [89], повторные курсы химиотерапии, отсутствие рубчика БЦЖ [97]. Laghari M., Talpur B.A., Syed Sulaiman S.A., Khan A.H., Bhatti Z., говорят что дети раннего возраста подвергаются высокому риску развития ПР, поскольку их способность метаболизировать лекарственное средство полностью не оценена [97].

Доля детей, переведенных на МЛУ-режимы, выросла с 1,3 до 12,0%, возникают трудности в подборе адекватной схемы химиотерапии, что увеличивает риск развития ПР в процессе лечения [1]. В исследовании Ala E. у 60,7% детей при лечении ШЛУ туберкулеза развились ПР, связанные с диспептическим синдромом [76]. В структуре лекарственных осложнений при лечении ЛУ туберкулеза синдром диспепсии занимают ведущие позиции, частота его развития колеблется от 28,5% [91] до 72,4% [49]. Диспептический синдром у больных туберкулезом может иметь разнообразные причины происхождения. На формирование которого влияет как сопутствующая патология, связанная с ЖКТ [115, 13], иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией [61] и сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями [78]. Чаще всего проявления диспептического синдрома удается скорректировать медикаментозно, однако, иногда требуется отмена ПТП [58].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям с 2022 г., в лечении туберкулеза возможно применения препарата деламанид у детей старше 3 лет [43]. В литературе описан опыт применения деламанида в лечении МЛУ ТБ у детей и подростков, однако эффективность и безопасность применения препарата в данных возрастных категориях требуют дальнейшего изучения [15, 103]. Применение бедаквилина, линезолида и деламанида в схемах лечения

МЛУ туберкулеза может способствовать повышению эффективности проводимой химиотерапии, и снижению частоты ПР [72]. Губкина М. Ф., Петракова И. Ю., и др., в своем исследовании утверждает, что при одинаковой эффективности режимов химиотерапии с пятикомпонентной и четырехкомпонентной комбинацией ПТП, четырехкомпонентная - более предпочтительна в связи с меньшей частотой ПР [23].

Вопросы переносимости ПТП при проведении химиотерапии у детей с МЛУ и ШЛУ МБТ в литературе мало изучены, несмотря на важность этого вопроса [63]. В научной литературе есть данные о прогнозировании ПР, но они имеют ряд недостатков. Например, оценивались факторы возникновения побочных реакций у взрослых пациентов [48] и [64], дети не были включены в исследование, также преимущественно все пациенты принимали лечение по поводу лекарственно чувствительного туберкулеза. Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Крушинская Е. А., и другие разработали способ лечения ПР у детей [54]. Проблема прогнозирования ПР у детей является актуальной потребностью, особенно у пациентов, получающих терапию по схемам лечения ЛУ туберкулеза.

Таким образом, при исследовании научной литературы было выяснено, что наиболее частым явился синдром диспепсии [9, 68, 35, 30, 44]. Диспептические реакции у больных туберкулезом имеет свои особенности и многочисленные причины развития, одной из которых является нарушение микробиоты кишечника [88]. Кишечная микробиота осуществляет множество функций: синтетическую, пищеварительную, дезинтоксикационную, антиканцерогенную, участвует в регуляции газового состава кишечника, водно-солевого баланса [4].

Кишечная микробиота за счет своего состава способна оказывать влияние на функции желудочно-кишечного тракта и на формирование иммунитета [88, 112]. Недавние исследования выявили механизмы, взаимодействия между микробиотой и адаптивным звеном иммунной системы [74, 112]. Важной

функцией *Bifidobacterium*, является их участие в формировании иммунного ответа, который имеет достаточно сложные механизмы, благодаря которым активируется как местный, так и общий иммунитет [71]. Наряду с *Bifidobacterium*, *Lactobacillus spp.*, также участвуют в иммунной защите макроорганизма, предотвращая адгезию и размножение условно патогенных микроорганизмов [55]. Недостаточность *Bifidobacterium* или *Lactobacillus spp.*, вызывает рост условно-патогенной флоры, что приводит к избыточному накоплению в кишечнике ребенка промежуточных продуктов метаболизма, газов; те в свою очередь действуют на болевые рецепторы, клиническим проявлением чего являются кишечные колики [59].

В кишечнике здорового человека находится более 300 видов различных микроорганизмов [25]. Микробиота кишечника играет роль в поддержании здоровья детей, ведь она участвует в метаболизме белков, углеводов, липидов, желчных кислот, синтезе витаминов групп К и В [51]. В настоящее время представителей микробиоты принято разделять на три группы: факультативные, транзиторные и облигатные [34]. Большую часть микроорганизмов составляют представители облигатной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus spp.*, непатогенная кишечная палочка и др.) [42]. Транзиторная микробиота не несет за собой никаких функций, а появление ее в просвете кишечника обусловлено попаданием ее извне [11]. Факультативные микроорганизмы представлены условно-патогенной микробиотой, которая заселяет кишечный биотоп и не наносит вреда макроорганизму при нормальном титре, при изменении условий, представители данной группы способны к росту и размножению с переходом в патогенные для человека формы и способны вызвать заболевание [60]. Нарушение нормального состава микробиоты кишечника, характеризуется исчезновением или снижением числа облигатных представителей, и увеличением условно патогенных микробов, отсутствующих в норме [23].

По мнению нескольких авторов, кишечная микробиота детей к концу

первого года жизни, становится приближенной по своему составу к микробиоте взрослого человека [22]. У детей при различных заболеваниях как инфекционных, так и неинфекционных изменяются качественные и количественные показатели микробиоты кишечного тракта [26, 12]. Причинами дисбактериоза могут быть: заболевания органов пищеварения, перенесенные острые кишечные инфекции, длительный прием антибактериальных препаратов, диеты и стрессовые ситуации [6, 105, 57, 94].

В исследовании Захаровой Ю.В. провели сравнение микробиоты детей с ВИЧ-инфекцией и детей без ВИЧ-инфекции, установлены значительные нарушения колонизационной резистентности кишечника у ВИЧ-инфицированных. Вследствие снижения *Bifidobacterium* и лактобацилл [28]. Что свидетельствует о влиянии инфекционных заболеваний на кишечный микробиоту детей.

Клиническую картину дисбиоза кишечной микробиоты можно узнать по таким жалобам как метеоризм, чувство тяжести и боль в животе, неустойчивый стул [18]. При нарушении микробиоты снижается иммунная защита, в том числе и в отношении туберкулезной инфекции [85, 96], что может увеличить восприимчивость организма к МБТ [83, 78]. Также способствуют переходу латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез [80].

Winglee K. Eloe-Fadros E. и др. в 2014 году впервые провели исследование, заразили штаммами МБТ мышей, для оценки микробиоты кишечника, что привело к резкому снижению микробного разнообразия кишечной микробиоты [116]. Практически все исследования указывают на изменение кишечной микробиоты больных туберкулезом по сравнению со здоровыми людьми [99, 90].

Также в литературе имеются данные о негативном воздействии на микробиоту кишечника ПТП, способных вызвать глубокий и стойкий дисбиоз [70, 92, 104]. При сравнении препаратов первого ряда, установлено, что в большей степени рифампицин вызывает отчетливый и длительный

дисбактериоз [92]. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью индуцирует стойкий дисбиоз кишечника, данные изменения после лечения туберкулеза сохраняются до 1,2 года [111].

Холодов А.А. провел исследование в 2022 году, где выявил нарушение у взрослых пациентов со стороны кишечной микробиоты до начала противотуберкулезной терапии. Выраженные микрoэкологические нарушения II и III степени зафиксированы у 73,3% пациентов [86]. В исследовании Комиссаровой О.Г., Шорохова В.А., и др., проведенный анализ показал, что для здоровых людей - характерно наличие чистого бифидоэнтеротипа, а у больных с впервые выявленным туберкулезом частота встречаемости чистого бифидоэнтеротипа была намного ниже [40]. Следовательно, можно предположить, что до начала ПТТ, больные туберкулезом уже имеют нарушения в составе микробиоты кишечника.

Данные исследования проводились только на взрослых пациентах. В настоящее время, несмотря на существенный рост интереса к изучению влияния антибактериальных препаратов на кишечную микробиоту при различных патологиях, существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению длительной ПТТ на микробиоту кишечника больных туберкулезом детей. Кроме того, на наш взгляд, следует с осторожностью интерпретировать результаты ряда исследований из-за малой численности исследуемых выборок, разнородности групп исследования и назначенных схем ПТТ [24].

При нарушении микробиоты, происходит замедление всасывание лекарственных средств, что в последующем приводит к снижению эффективности лечения больных туберкулезом [39]. При исследовании научной литературы установлено, что повысить эффективность лечения могут пробиотики, обладают способностью изменять состав микробиоты в лучшую сторону, модулировать иммунную систему организма, а также усиливать врожденный и адаптивный иммунный ответ [100].

Сбалансированное сочетание *Lactobacillum* и *Bifidobacterium* представляет собой симбиоз бактерий, что способствует становлению кишечной микробиоты и является профилактикой инфекционных заболеваний [41, 27]. Благодаря многочисленным исследованиям пробиотики стали назначаться при лечении туберкулеза, для коррекции диспептических нарушений [62]. Таким образом, применение пробиотиков может уменьшить риск ПР при лечении туберкулеза, уменьшить риск рецидива туберкулеза [45]. Изучение изменений в состоянии микробиоты кишечника у детей при лечении туберкулеза сохранило свою значимость и актуальность, поскольку исследований в этой области, на наш взгляд, недостаточно и они или противоречивы или выполнены без учета режима противотуберкулезной терапии.

Заключение

В последнее время на фоне снижения заболеваемости детей и подростков наблюдается рост доли пациентов, получающих химиотерапию по лечению туберкулеза МЛУ/ШЛУ возбудителя. В процессе противотуберкулезной терапии у детей и подростков нередко возникают побочные реакции, а при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза, вероятность их возникновения возрастает до 98,0%.

Самым частым в процессе лечения явился синдром диспепсии, частота его развития достигает до 72,4%. Практически у всех пациентов, получающих противотуберкулезное лечение, развиваются нарушения микробиоты в кишечном биотопе в виде снижения количества доминантных микроорганизмов и вегетации условно-патогенной микрофлоры. Благодаря применению пробиотиков у детей и подростков в момент лечения туберкулеза, можно восстановить качественно-количественный состав кишечной микробиоты. Это может в последующем уменьшить возникновение побочных реакций на ПТП и увеличить приверженность лечению больных туберкулезом.

Литература/References:

1. Аксенова, В. А., Гордина, А. В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021. № 1 (83). С. 80-84.
2. Аксенова, В. А., Барышникова, Л. А., Бармина, Н. А., и др. Туберкулез у детей : Клинические рекомендации. М.; 2022. 111 с.
3. Аксенова, В. А., Клевно, Н. И., Кавтарашвили, С. М. [и др.]. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96, № 1. С. 11-17.
4. Аксенова, В. А., Клевно, Н. И., Казаков, А. В., Ковалевская, Е. Б. Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. 2021. Т. 99, № 2. С. 34-39.
5. Аксенова, В. А., Русакова, Л. И., Стерликов, С. А. Результаты лечения туберкулеза у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. 2021. Т. 99, № 10. С. 7-13.
6. Ардатская, М. Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета // РМЖ. 2020. № 12. С. 24-29.
7. Ароян, А. Р., Леонтьева, Е. С., Мордык, А. В. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96, № 10. С. 20-22.
8. Ахтичанова, Г. О., Мордык, А. В. Туберкулез у подростков // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. 2022. Т. 2. № 4 (8). С. 31-39.
9. Барканова, О. Н., Гагарина, С. Г., Калуженина, А. А., Попкова, Н.Л. Коррекция неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза // Лекарственный вестник. 2021. Т. 15, № 1 (81). С. 17-23.

10. Бармина, Н. А. Организация работы с детьми и подростками в очагах туберкулезной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021. № 2. С. 80-83.
11. Кишечная микробиота у детей : норма, нарушения, коррекция / под ред. С. В. Бельмер, А. И. Хавкина. М.: Медпрактика, 2020. 472 с.
12. Бондаренко, В. М., Грачева, Н. М., Мацулевич, Т. В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2018. С.220.
13. Борзакова, С. Н., Рейзис, А. Р. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 3. С. 91-97.
14. Васильева, И. А., Белиловский, Е. М., Борисов, С. Е., и др. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 9. С. 8-18.
15. ВОЗ. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе. Экспертное мнение. 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf> (дата обращения 09.11.2023).
16. Виечелл, Е. А., Овсянкина, Е. С., Панова, Л. В. Характеристика и виды ПР на химиотерапию у подростков больных туберкулезом легких с МЛУ / ШЛУ МБТ // Актуальные проблемы туберкулёза : материалы VII межрегион. науч. - практ. и учеб. - метод. конф. с междунар. участием, 16 марта 2018 г. Тверь, 2018. С. 29-31.
17. Гельберг, И. С., Алексо, Е. Н., Арцукевич, Я. З. и др. Влияние некоторых факторов на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итог. науч.-практ. конф., 24 января 2020 г. Гродно; 2020. С. 145-148.
18. Голошубина, В. В., Трухан, Д. И., Багишева, Н. В. Нарушения

кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики // РМЖ. 2020. Т. 28, № 12. С. 17-22.

19. Голубчиков, П. Н., Крук, Е. А., Мишустин, С. П. и др. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулез и болезни легких. 2019. Т. 97, № 8. С. 38-45.

20. Горбач, Л. А. Деструктивный туберкулез легких у детей // Forcipe. 2022. Т. 5., № S2. С. 144-145.

21. Способ выбора укороченных режимов химиотерапии при лечении туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя : патент № 2784464 С1 РФ, МПК G01N 33/48, A61K 31/536, A61P 31/06. № 2022104643 / М. Ф. Губкина, И. Ю. Петракова, Ю. Ю. Хохлова, и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; заявл. 22.02.2022; опубл. 25.11.2022.

22. Грибакин, С. Г. Значение адекватного питания на ранних этапах развития ребенка. Новые аспекты применения детских молочных смесей на основе козьего молока // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 2, № 6. С. 530-535.

23. Губкина, М. Ф., Хохлова, Ю. Ю., Петракова, И. Ю., Юхименко, Н. В. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. 2021. Т. 99, № 3. С. 29-33.

24. Демидова, Е. С. Патогенетические аспекты дисбактериоза и принципы лечения // Авиценна. 2021. № 91. С. 6-7.

25. Дусмагамбетова, А. М., Дусмагамбетов, М. У., Жусупов, Б. З. Значение грамположительных кокков в развитии дисбактериоза кишечника //

American Scientific Journal. 2020. № 43. С. 21-23.

26. Едгорова, Н. Т. Изучение состояния микрофлоры кишечника у детей при дисбактериозе (Республика Узбекистан) // International scientific review of the problems of natural sciences and medicine : Collection of scientific articles IX International correspondence scientific specialized conference, Boston 03 февр. 2019 г. Boston, USA : PROBLEMS OF SCIENCE, 2019. P. 58-64.

27. Захарова, Ю. В., Леванова, Л. А. Психотропная активность экзометаболитов бифидобактерий // Материалы конгресса. РКММИ 2023 : сб. тез., 02-03 марта 2023 г. М.: ООО «Издательско-полиграфическое объединение «У Никитских ворот», 2023. С. 112.

28. Захарова, Ю. В., Леванова, Л. А. Состояние микробиоценоза кишечника у ВИЧ-инфицированных детей // Медицина в Кузбассе. 2015. Т. 14, № 4. С. 29-33.

29. Иванова, Д. А., Борисов, С. Е. Отменить или подождать? : показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96, № 2. С. 47-54.

30. Иванова, Д. А., Борисов, С. Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 9. С. 40-48.

31. Йитмасова, Т. Д. Основные направления исследований туберкулеза по профилактике, диагностике и лечению // IQRO JURNALI. 2023. Т. 2, №. 1. С. 704-711.

32. Казаков, А. В., Можокина, Г. Н., Аксенова, В. А., и др. Влияние генетического полиморфизма генов ферментов, ответственных за биотрансформацию противотуберкулезных препаратов на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63, № 5-6. С. 24.

33. Казаков, А. В., Аксенова, В. А., Смердин, С. В., и др. Частота развития гепатотоксических реакций при лечении больных туберкулезом с

применением гепатопротективной терапии по результатам генетического исследования // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. С. 142.

34. Кайбышева, В. О., Никонов, Е. Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины // Доказательная гастроэнтерология. 2019. Т. 8, № 3. С. 45-54.

35. Качанова А. А., Пименова Ю. А., Шувев Г. Н., и др. Изучение влияния полиморфных маркеров гена NAT2 на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин // Безопасность и риск фармакотерапии. 2021. Т. 9, № 1. С. 25-33.

36. Клевно Н. И. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021. № 1 (83). С. 5-9.

37. Климов Г. В., Ершова Н. Г., Богданова Е. В. Нежелательные ПР при лечении детей, больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018. № 4. С. 42-47.

38. Климов Г. В., Ершова Н. Г., Алещенкова О. И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты у детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018. № 3. С. 76-77.

39. Комиссарова О. Г., Шорохова В. А., Андреевская С. Н., Абдуллаев Р. Ю. // Влияние корригирующей терапии на состояние кишечной микробиоты и эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2022. № 3. С. 65-73.

40. Комиссарова О. Г., Шорохова В. А., Андреевская С. Н., Абдуллаев Р. Ю. Состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких // Бактериология. 2022. Т. 7, № 1. С. 25-31.

41. Корниенко Е. А. Пищевая аллергия, кишечная микробиота и пробиотики // МС. 2022. № 1. С. 178-183.
42. Котлуков В. К., Антипова Н. В. Нарушения кишечной микробиоты у детей: влияние на состояние здоровья, возможности коррекции // Медицинский совет. 2018. № 2. С. 212-214.
43. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2022 г.) 2022. 32с. URL: <https://base.garant.ru/404807261/> (дата обращения 10.11.2023).
44. Крикова А. В., Крутикова Н. Ю., Тещенков А. В. Риск развития нежелательных реакций при профилактическом приеме противотуберкулезных препаратов у детей с латентной инфекцией // Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 1. С. 34-37.
45. Лазебник Л. Б. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2, № 7. С. 2-6.
46. Маркин Д. А., Николаев В. А. Особенности клинического течения туберкулеза у детей и подростков // Научное обозрение. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 51-55.
47. Мансурова М. Х. Эпидемиологические Аспекты Туберкулезной Инфекции // AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. 2023. Т. 2, №. 2. С. 76-78.
48. Мордык А. В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 2. С. 44-48.
49. Мухамедиев И. К., Абдусаломова М. И. Частота и характер лекарственных осложнений от химиопрепаратов у больных с лекарственно –

устойчивыми формами туберкулеза легких // Молодёжь и медицинская наука : материалы V межвуз. науч.-практ. конф. молодых ученых. 2018. С. 321.

50. Нечаева О. Б. Туберкулез у детей в России // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 11. С. 12-20.

51. Николаева И. В., Царегородцев А. Д., Шайхиева Г. С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. № 63 (3). С. 13-18.

52. Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Хитева А. Ю., Виечелли Е. А. Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 1. С. 76-80.

53. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Панова Л. В. и др. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: научные подходы к решению проблемы // Российский медицинский журнал. 2018. Т. 24, № 5. С. 249-253.

54. Способ лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при возникновении побочных реакций : патент № 2772058 С1 РФ, МПК А61К 31/573, А61Р 31/06: № 2021125745 / Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Крушинская Е. А., и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; заявл. 01.09.2021; опубл. 16.05.2022.

55. Оганезова И. А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG // РМЖ. 2018. № 9. С. 39-44.

56. Павленок И. В., Турсунова Н. В., Нарышкина С. Л., Смолина Е. А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Новосибирск; 2021. 104 с.

57. Пахомовская Н. Л., Татьяна О. Ф., Лазарева Т. Ю. Подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей // Медицинский Совет. 2021. № 17. С. 283-292.

58. Пельтихина О. В., Морозов А. М., Дадабаев В. К., Сядрин М. Г. Влияние микробиоты органов желудочно-кишечного тракта на здоровье детей // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 3. С. 52-56.

59. Перова Н. Н., Батищева Г. А., Музалевская Е. Н., Атякшин Д. А. Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезной терапии // Прикладные информационные аспекты медицины. 2019. Т. 22, № 3. С. 48-53.

60. Перминова Л. А., Белоусова Я. Д., Савченко Е. А., Николаенко А. Ю. Этиологическая структура и клинические особенности бактериальных гастроэнтеритов // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сб. тр. XIII Ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням им. акад. В. И. Покровского. М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2021. С. 128.

61. Попова Д. М., Вознесенский С. Л., Петрова Е. В., Соболева З. А. Особенности микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021. Т. 11, № 1. С. 77-83.

62. Пузанов В. А., Комиссарова О. Г., Никоненко Б. В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. 2020. Т. 98, № 5. С. 37-43.

63. Скрягина Е. М. Эффективность и безопасность противотуберкулезных схем лечения, содержащих деламанид или бедаквилин, у детей и подростков с множественно и широко лекарственно-устойчивым туберкулезом: опыт Беларуси (2015–2020) // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2021. Т. 79, № 4. С. 21-27.

64. Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза легких : патент № 2591615 С2 РФ, МПК

А61В 5/00 : № 2014147541/14 / Н. А. Степанова, Е. Н. Стрельцова, Х. М. Галимзянов, Б. И. Кантемирова; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрав РФ; заявл. 25.11.2014; опубл. 20.07.2016.

65. Стерликов С. А., Аксёнова В. А., Михайлова Ю. В., Кучерявая Д. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном федеральном округе в 2021 году // Тихоокеанский медицинский журнал. 2023. № 4. С. 30-34.

66. Стерликов С. А., Васильева И. А., Михайлова Ю. В., Кудрина В. Г., Тестов В. В. Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году // Туберкулез и болезни легких. 2023. Т. 101, № 2. С. 14-19.

67. Стариннов А. П., Ионов С. Н. Особенности течения туберкулёзной инфекции у детей и подростков // Инновационные научные исследования. 2023. № 1-1 (25). С. 21-30.

68. Сысоев П. Г., Александров А. Ю., Мифтахова Э. Г. Побочные проявления полихимиотерапии туберкулеза // Синергия Наук. 2018. № 20. С. 593-598.

69. Ташпулатова Ф. К., Абдусаломова М. И. Частота и характер побочных реакций от противотуберкулезных лекарственных средств у больных детей туберкулезом // Новый день в медицине. 2020. № 2 (30). С. 544-547.

70. Холодов А. А. Характеристика кишечного микробиоценоза больных туберкулезом с различным ВИЧ статусом // Scientist (Russia). 2022. № 3. С. 13.

71. Холодов А. А., Пьянзова Т. В. Взаимосвязь состояния микробиоценоза кишечника и риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом // Сибирское медицинское обозрение. 2023. № 1. С. 22-30.

72. Чумоватов Н. В., Комиссарова О. Г., Черных Н. А. Современные подходы к лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной

устойчивостью с применением новых противотуберкулезных препаратов // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2023. № 1. С. 5-12.

73. Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д., Харсеева Г. Г. Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. 2019. Т. 97, № 6. С. 44-49.

74. Юнусбаева М. М., Бородина Л. Я., Закирова А. М., Шарипов Р. А., Юнусбаев Б. Б. Современные представления о роли кишечной микробиоты в развитии туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2023. Т. 101, № 1. С. 74-82.

75. Abdusalomova, M., Denisiuk, O., Davtyan, H., Gadoev, J., Abdusamatova, B., Parpieva, N., Sodikov, A. Adverse Drug Reactions among Children with Tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019// Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. Vol .18. P. 7574.

76. Ala E. Adverse reactions of tuberculosis treatment in children //MedEspera: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors. May 12-14. 2022. Chisinau, Republic of Moldova.

77. Aketi L., Kashongwe Z., Kinsiona C., Fueza SB., Kokolomami J., Bolie G., Lumbala P., Diayisu JS. Childhood Tuberculosis in a Sub-Saharan Tertiary Facility: Epidemiology and Factors Associated with Treatment Outcome // PLoS One. 2016 Apr 21. № 11 P. 4.

78. Arias L., Goig G. A., Cardona P. et al. Influence of gut microbiota on progression to tuberculosis generated by high fat diet-induced obesity in C3HeB/FeJ Mice // Front. Immunol. 2019. Vol. 10. P. 2464.

79. Bonetto S., Gruden G., Beccuti G., Ferro A., Saracco GM., Pellicano R. Management of Dyspepsia and Gastroparesis in Patients with Diabetes. A Clinical Point of View in the Year 2021 // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10. № 6. P. 1313.

80. Buonsenso D., Autore G., Cusenza F., Passadore L., Bonanno F., Esposito S. Multidrug-resistant tuberculosis in children: Are the same therapy options available worldwide? // *Int J Infect Dis.* 2023 May. № 130 (1). P. 16.
81. Carroll A, Maung Maung B, Htun WPP, Watthanaworawit W, Vincenti-Delmas M, Smith C, Sonnenberg P, Nosten F. High burden of childhood tuberculosis in migrants: a retrospective cohort study from the Thailand-Myanmar border // *BMC Infect Dis.* 2022 Jul 11. № 22 (1). P. 608.
82. Carroll A, Vincenti-Delmas M, Maung BM, Htun WPP, Nosten F, Smith C, Sonnenberg P. TB outcomes and mortality risk factors in adult migrants at the Thailand-Myanmar border // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020 Oct 1. № 24(10). P. 1009–1015.
83. Comberiat P., Di Cicco M., Paravati F., Pelosi U., Di Gangi A., Arasi S., Barni S., Caimmi D., Mastroilli C., Licari A., Chiera F. The role of gut and lung microbiota in susceptibility to tuberculosis // *Int. J. Envir. Res. Publ. Health.* 2021. Vol. 18. № 22. P. 12220.
84. Dookie N., Rambaran S., Padayatchi N., Mahomed S., Naidoo K. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care // *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. № 73. P. 1138–1151.
85. Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis* // *Front Immunol.* 2018. № 9. P. 26–56.
86. Eribo, O.A., du Plessis, N., Ozturk, M. et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? // *Cell Mol Life Sci.* 2020. № 77. P. 1497–1509.
87. Fei C.M., Zainal H., Ali I.A.H. Evaluation of Adverse Reactions Induced by Anti-Tuberculosis Drugs in Hospital Pulau Pinang // *Malays. J. Med. Sci.* 2018. № 25. P. 103–114.

88. Ferretti P., Pasolli E., Tett A., Asnicar F., Gorfer V., Fedi S., Armanini F., Truong D. T., Manara S., Zolfo M., et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome // *Cell Host Microbe*. 2018. № 24. P. 133–145.
89. Gagneux S. Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis* // *Nat Rev Microbiol*. 2018. № 16. P. 202–13.
90. Graciaa DS., Schechter MC., Fetalvero KB., Cranmer LM., Kempker RR., Castro KG. Updated considerations in the diagnosis and management of tuberculosis infection and disease: integrating the latest evidence-based strategies // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2023. № 21(6). P. 595–616
91. Han X.Q., Pang Y., Ma Y.; Liu Y.H., Guo R., Shu W., Huang X.R., Ge Q.P., Du J., Gao W.W. Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China. *Biomed // Environ. Sci*. 2017. № 30. P. 139–142.
92. Hu Y., Yang Q., Liu B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Su H., Yang J., Yang F., Chen X. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs // *J. Infect*. 2019. Vol. 78. № 4. P. 317–322.
93. Iacobino A., Fattorini L., Giannoni F. Drug-Resistant Tuberculosis 2020 // *Where We Stand. Appl. Sci*. 2020. № 10. P. 2153.
94. Iddrisu I., Monteagudo-Mera A., Poveda C., Pyle S., Shahzad M., Andrews S., Walton GE. Malnutrition and gut microbiota in children // *Nutrients*. 2021. Vol. 13. № 8. P. 2727.
95. Jaganath D., Beaudry J., Salazar-Austin N. Tuberculosis in children // *Infectious Disease Clinics*. 2022. Vol. 36. № 1. P. 49–71.
96. Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I. L. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis* // *Mucosal Immunol*. 2019. Vol. 12. № 3. P. 772.
97. Laghari M., Talpur BA., Syed Sulaiman SA., Khan AH., Bhatti Z.

Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis // *Int J Mycobacteriol.* 2020. № 9. P. 281–8.

98. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode SK., Brust JCM., Campbell JR., Chang VWL., Falzon D., Guglielmetti L., Isaakidis P., Kempker RR., Kipiani M., Kuksa L., Lange C, Laniado-Laborín R, Nahid P, Rodrigues D, Singla R, Udwadia ZF., Menzies D. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data metaanalysis // *Lancet Respir. Med.* 2020. № 8. P. 383–394.

99. Li W, Zhu Y, Liao Q, Wang Z, Wan C. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis // *BMC Pediatr.* 2019. Vol. 19. P. 445.

100. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics // *Front Nutr.* 2021. Vol. 7. № 8. P. 626254

101. Li Y., Zhu Y., Zhong Q., Zhang X., Shu M., Wan C. Serious adverse reactions from anti-tuberculosis drugs among 599 children hospitalized for tuberculosis // *The Pediatric infectious disease journal.* 2017. Vol. 36. №. 8. C. 720–725.

102. Migliori GB., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya JM., Wejse C., Muñoz Torrico M., Duarte R., Alffenaar JW., Schaaf HS., Marais BJ., Cirillo DM., Alagna R., Rendon A., Pontali E., Piubello A., Figueroa J., Ferlazzo G., García-Basteiro A., Centis R., Visca D., D'Ambrosio L., Sotgiu G. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network // *International Journal of Infectious Diseases.* 2020. Vol. 92. P. S15–S25.

103. Millikaarjun S., Wells C., Petersen C. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects // *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. № 60 (10). P. 5976–5985.

104. Mori G., Morrison M., Blumenthal A. Microbiome-immune interactions

in tuberculosis // PLoS Pathog. 2021. № 17.

105. Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D. L., Mittereder L. R., Wiperman M. F., Glickman M. S., Dzutsev A., Trinchieri G., Sher A. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy // Microbiome. 2017. Vol. 5. № 1. P. 1 – 17.

106. Nkereuwem E., Agbla S., Sallahdeen A., Owolabi O., Sillah AK., Genekah M., Tunkara A., Kandeh S., Jawara M., Saidy L., Bush A., Togun T., Kampmann B. Reduced lung function and health-related quality of life after treatment for pulmonary tuberculosis in Gambian children: a cross-sectional comparative study // Thorax. 2023. Vol. 78. №. 3. P. 281–287.

107. Oudghiri A., Karimi H., Chetioui F., Zakham F., Bourkadi JE., Elmessaoudi MD., Laglaoui A., Chaoui I., El Mzibri M. Molecular characterization of mutations associated with resistance to second-line tuberculosis drug among multidrug-resistant tuberculosis patients from high prevalence tuberculosis city in Morocco // BMC Infect Dis. 2018. № 18 (1). P. 98.

108. Shrestha S. et al. Perceptions and Challenges among Health Care Providers about HIV-TB Co-infected Children-A Qualitative Study // Indian Journal of Tuberculosis. 2023.

109. Singh A. et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV infection: current perspectives // HIV/AIDS (Auckland, NZ). 2020. Vol. 12. P. 9.

110. Snow KJ., Cruz AT., Seddon JA., Ferrand RA., Chiang SS., Hughes JA., Kampmann B., Graham SM., Dodd PJ., Houben RM., Denholm JT., Sawyer SM., Kranzer K. Adolescent tuberculosis // The Lancet Child & Adolescent Health. 2020. Vol. 4. № 1. P. 68–79.

111. Stelitano G., Sammartino J. C., Chiarelli L. R. Multitargeting compounds: a promising strategy to overcome multi-drug resistant tuberculosis // Molecules. 2020. Vol. 25. № 5. P. 1239.

112. Stewart C. J., Ajami N. J., O'Brien J. L., Hutchinson D. S., Smith D. P., Wong M. C., Ross M. C., Lloyd R. E., Doddapaneni H., Metcalf G. A. Temporal

development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study // Nature. 2018. № 562. P. 583–588.

113. Tong J., Gao M., Chen Y., Wang J. A case report about a child with drug-resistant tuberculous meningitis // BMC Infectious Diseases. 2023. Vol. 23. №. 1.

114. Wang J., Xiong K., Zhao S., Zhang C., Zhang J., Xu L. et al. Long-term effects of multi-drug-resistant tuberculosis treatment on gut microbiota and its health consequences // Front Microbiol. 2020. Vol. 11. P. 53.

115. Wang S., Yang L., Hu H., Lv L., Ji Z., Zhao Y., Zhang H., Xu M., Fang R., Zheng L., Ding C., Yang M., Xu K., Li L. Characteristic gut microbiota and metabolic changes in patients with pulmonary tuberculosis. // Microb Biotechnol. 2022 Jan. № 15 (1). P. 262–275.

116. Winglee K., Eloie-Fadrosch E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol Mycobacterium tuberculosis infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 5. P. 97048.

117. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020. P. 32. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

Глава 1.5.

**ПОТЕНЦИАЛ ИССЛЕДОВАНИЙ МОДИФИКАЦИИ СИГНАЛЬНОГО
ПУТИ NFκB1 ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ БАЗЫ
ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ****Мейер А. В., Лавряшина М. Б., Ульянова М. В.***Кафедра молекулярной и клеточной биологии**ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»**Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Аннотация. Обсуждаются актуальные научные данные о механизмах взаимодействия *Mycobacterium tuberculosis* с клетками организма-хозяина по ряду ключевых аспектов: связь врожденного и адаптивного иммунитета при микобактериальной инфекции; изученность отдельных этапов внутриклеточного сигнального пути NFκB при туберкулезе; исследованность влияния эффекторных компонентов *M. tuberculosis*, взаимодействующих с клетками-хозяевами, на активацию сигнального пути NFκB1; вклад полиморфных вариантов гена NFκB1, а также генов протеасомы 20S в развитие заболеваний воспалительного генеза, в частности – туберкулеза; модификации эффективности протеасомного процессинга NFκB1 p105→p50. Приведенные данные могут быть полезны при выборе молекул-мишеней и планировании исследований NFκB1-сигнального пути с целью внедрения полученных данных при реализации подходов прецизионной медицины в отношении туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: NFκB1, воспаление, туберкулез, полиморфизмы генов, протеасомный процессинг, прецизионная медицина.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках базового бюджетного источника финансирования работ государственного задания Минздрава РФ (Соглашение № 056-03-2023-050 от 17.01.2023).

**THE POTENTIAL OF NFKB1 PATHWAY MODIFICATION
STUDIES TO IMPROVE THE FOUNDATION OF PRECISION
MEDICINE IN ADDRESSING ISSUES OF TREATING THE TB
INFECTION****Meyer A. V., Lavryashina M. B., Ulyanova M. V.**

Abstract. Current scientific data on the mechanisms of interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with host cells are discussed in a number of key aspects: the relationship between innate and adaptive immunity in mycobacterial infection; the study of individual stages of the intracellular NFKB signaling pathway in tuberculosis; the study of the effect of *M. tuberculosis* effector components interacting with host cells on the activation of the NFKB1 signaling pathway; the contribution of the NFKB1 gene polymorphic variants, as well as 20S proteasome genes to development of diseases of inflammatory genesis, tuberculosis in particular; modifications in the effectiveness of NFKB1p105/p50 proteasome processing. The collected data can be useful in selecting target molecules and planning NFKB1 signaling pathway studies in order to apply the obtained data in the implementation of precision medicine approaches to tuberculosis infection.

Keywords: NFKB1, inflammation, tuberculosis, gene polymorphisms, proteasome processing, precision medicine.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The work was carried out within the framework of budgetary core funding of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (*Agreement No. 056-03-2023-050 dated 17.01.2023*).

Введение

Эффективность воспаления, как системы защитной реакции организма на любое флогогенное воздействие, детерминируется на генетическом уровне и модифицируется широким спектром факторов экзогенной природы. Молекулярные механизмы, регулирующие индукцию, развитие и контроль воспаления, требуют всестороннего изучения, так как любой их «сбой» – патогенетическая основа широкого спектра заболеваний, в том числе, социально значимых.

Туберкулез – общемировая проблема здравоохранения. Разнообразные формы иммунной эвазии, практикуемые *M. tuberculosis*, в комплексе с изоэцренными молекулярными механизмами модификации клеток человека, в том числе, иммунной системы, поддерживают распространенность данного патогена в популяциях человека и способствуют появлению все более совершенных смертоносных форм.

Эволюционным изменениям в патогене, повышающим инфекционность, противодействуют эволюционные изменения в хозяине, обеспечивающие устойчивость к инфекции. Данные о территориальной эндемичности отдельных сублиний *M. tuberculosis* отражают эффекты коэволюции «патоген-хозяин» и свидетельствуют о необходимости проведения масштабных исследований популяционно-генетической структуры одновременно и человека, и микробактерии. Получение их «генетических портретов» можно рассматривать как шаг к выявлению затронутых коэволюцией механизмов и процессов. Следующим – должно стать исследование всего разнообразия молекулярных механизмов иммунной эвазии *M. tuberculosis*, в том числе, через адаптацию к защитным реакциям, развиваемым иммунной системы, и модификацию внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих экспрессию широкого спектра генов, вовлеченных в иммунный ответ.

Ген *NFKB1* кодирует белок p105 (968 аминокислот), который процессируется в активную форму p50 (433 аминокислоты) протеасомой 20S. В каноническом пути p50 формирует гетеромерный транскрипционный фактор, преимущественно с RelA, который образует комплекс с IκBα. При стимуляции канонического пути цитокинами (TNFα и IL-1), бактериальными продуктами, антигенными рецепторами или CD40L, активируется кВ-киназа (IKK) комплекса NEMO-IKK, что приводит к фосфорилированию ингибирующего белка IκBα, полиубиквитинированию и деградации протеасомой 26S. Затем активный димер p50/RelA высвобождается, транслоцируется в ядро и связывается с промоторами своих генов-мишеней. Активация транскрипции по

каноническому пути характеризуется мгновенной и обратимой экспрессией генов-мишеней, кодирующих воспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и другие [13].

Эффективность процессинга NF κ B1 в протеасоме, приводящего к формированию активной формы p50 из белка предшественника p105 может быть модифицирована геномными (полиморфными вариантами как самого гена NF κ B1, так и генов, кодирующих субъединицы протеасом) и негеномными (PAMPs и др.) факторами. Изменение соотношения NF κ B1 p105, способного выступать в качестве репрессора димеров NF κ B, и p50, как компонента основного гетеродимера NF κ B1 p50/RelA, участвующего в активации генов иммунного ответа при воспалении, может изменять уровень экспрессии генов-мишеней NF κ B1 и, следовательно, влиять на течение заболевания (туберкулеза) и эффективность применяемой терапии.

Таким образом, исследование роли геномных и негеномных факторов в процессинге NF κ B1 и, следовательно, в содержании, соотношении форм NF κ B1/p105 и NF κ B/1p50, а также изучение влияния баланса или дисбаланса p105/p50 NF κ B1 на экспрессию генов-мишеней данного транскрипционного фактора, представляется перспективным в рамках прецизионной медицины, которая наряду с ранним врачомьм вмешательством и новыми терапевтическими подходами, направленными на предотвращение развития болезней, базируется на глубоком понимании природы заболеваний и новейших достижений в их диагностике.

Цель исследования – проанализировать и систематизировать актуальные научные данные о роли пути NF κ B при микобактериальной инфекции, а также геномных и негеномных факторах, способных модифицировать пострансляционный процессинг транскрипционного белка NF κ B1.

Материалы и методы. Источником информации послужили статьи, аккумулированные в научных библиотеках eЛайбрани и PubMed. По ключевым словам, найдено и проанализировано более 170 публикаций за период с 1990 по

2023 г., 50 из которых обсуждено в предлагаемом материале.

Результаты. Иммунные реакции, индуцируемые микобактериальной инфекцией, многочисленны, сложны и включают работу арсенал и реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В рамках врожденного ответа макрофаги и дендритные клетки обеспечивают эндоцитоз и деградацию бактерий, а также экспрессируют белки – сигнальные рецепторы, для распознавания патогена [25]. Адаптивный иммунный ответ запускается через стимуляцию Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками (АПК), что способствует дифференцировке лимфоцитов в CD4+ Т-хелперы (Th) либо в CD8+ цитотоксические Т-клетки. CD8+ лимфоциты и CD4+ хелперы 1 типа (Th1) в ответ на синтезированный макрофагами и дендритными клетками при микобактериальной инфекции IL-12 секретируют гамма-интерферон (IFN- γ) [16, 45]. IFN- γ участвует в процессе стимуляции и привлечения макрофагов к очагу инфекции и функционирует как один из ключевых регуляторов образования гранулемы [38].

В ходе врожденного ответа альвеолярные макрофаги продуцируют активные формы кислорода (АФК) и оксиды азота (NO), вызывающие гибель инфицированных клеток, в том числе, в составе гранулем [39]. Данные клетки важны не только в антибактериальной защите от внутриклеточных патогенов, но и являясь АПК, в свою очередь усиливают клеточный воспалительный и цитотоксический ответ. Этот момент подчеркивает взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунного ответа при инфицировании организма человека *M. tuberculosis* [24].

Однако инициируемое и поддерживаемое провоспалительными цитокинами образование гранулемы не только отграничивает патоген, но и может в последствие обеспечивать его выживание в организме хозяина и, следовательно, поддержание инфекции в латентной форме [30]. Для гранулем установлен казеозный характер, частично обусловленный присутствием нагруженных липидами макрофагов и продукцией IL-10 [33]. В отличие от IL-

12, IL-10 наряду с трансформирующим фактором роста β (TGF- β) функционирует как противовоспалительный цитокин [38]. Он ингибирует фактор транскрипции NF κ B, обеспе­чивающий транскрипцию преимущественно провоспалительных цитокинов. Вышесказанное отражает наличие динамического баланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами, что необходимо для надлежащего иммунного ответа на микобактериальную инфекцию и контроля над ней [8].

Белок NF κ B – плейотропный фактор транскрипции, играет критически важную роль в опосредовании врожденного и адаптивного иммунитета, а также, в развитии провоспалительных реакций. В настоящее время NF κ B рассматривается как ключевой медиатор воспалительного процесса, в том числе, и при инфицировании *M. tuberculosis*.

Семейство факторов транскрипции NF κ B/Rel представлено пятью структурно сходными белками: RelA, RelB, c-Rel (Rel), p50 (его предшественник p105) (NF κ B1) и p52 (его предшественник p100) (NF κ B2) [50]. Все белки данного семейства функционируют в гомо- либо в гетеродимерном состояниях. Основным гетеродимером, содержащимся почти во всех клетках организма, является p50/RelA [26].

Содержание NF κ B контролируется двумя основными путями, которые считаются каноническими и неканоническими, с их соответствующими механизмами действия для облегчения последующих эффектов [5, 23]. Канонический путь манипулирует его динамикой путем деградации ингибитора I κ B комплексом ИКК на уровне фосфорилирования [32], таким образом, активируя NF κ B и индуцируя провоспалительный ответ [26]. I κ B α является наиболее изученным представителем семейства белков I κ B и обладает всеми определяющими характеристиками ингибитора NF κ B. Канонический гетеродимер RelA/ p50 в первую очередь связан с I κ B α , и быстрая, индуцируемая стимулом деградация I κ B α имеет решающее значение для ядерной транслокации и связывания NF κ B RelA/p50 с ДНК. Неканонический

путь облегчает передачу сигналов через NIK (NF-κB-индуцирующую киназу), которая ингибирует IKK, активируя путь NFκB через индуцируемое убиквитинирование p100 [40].

Активация NFκB любым путем зависит от экспрессии различных классов рецепторов распознавания образов патогена (PRR), таких как TLR. Последние работают путем узнавания лигандов в составе клеточной стенки *M. tuberculosis* – липопротеинов и гликолипидов, индуцируя NFκB через хорошо изученный MyD88-зависимый внутриклеточный каскад [17] и способствующие высвобождение различных провоспалительных цитокинов и хемокинов [16; 38]. Так, экспериментальные данные демонстрируют повышение уровня фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина-1 beta (IL-1β), IL-6, IL-12p70 и IL-10 при воспалении легких у мышей после инъекции липополисахарида (LPS) *M. tuberculosis* [34].

Активация посредством TLR нижестоящего сигнального пути NFκB и стимуляция секреции TNF-α для активации макрофагов, в свою очередь, может приводит к экспрессии рецептора витамина D (VDR) и гена витамин D-1-гидроксилазы, индуцируя высвобождение кателицидинов [22]. Например, после стимуляции лигандами TLR4 активирует факторы регуляции транскрипции путем соединения и передачи сигналов через молекулы трансдукции, такие как NFκB, побуждая инфицированные клетки секретировать факторы воспаления и IFN I типа, что в конечном итоге инициирует врожденные и приобретенные иммунные реакции [42].

Установлено, что TLR4 участвует в индуцированной LPS активации альвеолярных эпителиальных клеток II типа (АЕС II). Это приводит к активному синтезу TNF-α и IL-6. Избыточная экспрессия белка, связанного с рецептором IL-1 (SI-GIRR), ингибирует передачу сигнала TLR4 в АЕС II, ослабляя воспалительную реакцию [3]. Отметим, что для пациентов с туберкулезом фиксируется значительное повышение относительного уровня экспрессии мРНК TLR2, TLR4 и TLR8 [10], а также установлена связь ряда

полиморфизмов в генах *TLR2* и *TLR4* с повышенной восприимчивостью к микобактериальной инфекции [35].

Одним из косвенных эффектов угнетения иммунного ответа при активации NFκB под действием *M. tuberculosis* является индукция экспрессии моноцитами рецепторов к IL-2 (IL-2Ra), секретируемого CD4+Т-лимфоцитами, наряду с IFN-γ, во время развития инфекционного процесса. Таким образом, происходит «сдерживание» данного цитокина в передаче сигналов Т-клеткам о пролиферации и усилении лимфоцитарного ответа. В то же время установлена несомненная роль активированного NFκB в усилении иммунной защиты во время микобактериальной инфекции. Запуск пути NFκB приводит к активации макрофагов M1 и M2, которые продуцируют цитокины IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α и IL-10, IL-13 соответственно. Кроме того, макрофаги M1 индуцируют дифференцировку воспалительных Th1 (Т-хелпер 1) и Th17 (Т-хелпер 17), дополнительно опосредуя продолжающийся воспалительный ответ [47]. В клетках легких было установлено, что IL-1β, стимулируемый NFκB, индуцирует выработку простагландинов, как ключевых медиаторов проницаемости сосудов во время воспалительной реакции.

Другой провоспалительный цитокин – TNF-α, способствует образованию и поддержанию гранулем, взаимодействуя с рецептором TNFR1 (канонический путь активации NFκB), индуцирует внутриклеточный сигнал для активации IκB-киназы (IKK), который стимулирует протеасомно-опосредованную деградацию IκB, высвобождение NFκB, его транслокацию в ядро и активацию экспрессии генов-мишеней. В результате происходит синтез дополнительного TNF-α, хемокинов (IL-1, IL-6, IL-12), а также молекул, активирующих макрофаги [15].

Кроме того, выявлены механизмы отрицательной обратной связи, направленные на сдерживание чрезмерной активации иммунного ответа, способной привести к усилению патологического воспаления ткани. В качестве негативных регуляторов активности NFκB, одновременно являющихся его

генами-мишенями, выступают гены, кодирующие I κ B α и A20, снижающие активность TNFR1 и, как следствие продолжительность ответа NF κ B [12].

В экспериментах на клеточных линиях изучалась динамика активации NF κ B при стимуляции различными дозами TNF- α . Наличие механизмов обратной связи указывает на необходимость поддержания клеткой баланса активации NF κ B для формирования адекватного T-клеточно-опосредованного иммунного ответа при микобактериальной инфекции, а ингибиторы I κ B-киназы (IKK) и их роль в предотвращении фосфорилирования I κ B α являются в настоящее время одной из таких мишеней в противовоспалительной терапии [14].

В отношении изучения влияния отдельных компонентов и эффекторных молекул *M. tuberculosis* на работу различных сигнальных путей, включая путь NF κ B, фиксируется значительный и усиливающийся интерес. Установлено, что липополисахарид (LPS) и липоарабиноманнан (LAM) в клеточной стенке *M. tuberculosis* может быть распознан гетеродимерами TLR2 /TLR1 или TLR2 /TLR6 на мембране иммунных клеток хозяина, которые активируют экспрессию NF κ B и цитокинов, что приводит к повреждению клеток хозяина [48]. Для лейцин зависимого регуляторного белка (LRP) микобактерии показана способность ингибировать сигнальный путь PI3K/Akt, активируемый TLR2. А для дегидрогеназы Rv0927c – ингибирование NF κ B-пути [49]. Корд-фактор TDM (трегалоза-6,6'-димиколат) внешнего слоя бактериальных клеток – способен связываться с рецептором лектина макрофагального C-типа (CLR), активируя в макрофагах путь SYK/ CARD9 / BCL10 для выработки цитокинов [28]. Исследования также подтверждают, что мурамилдипептид (MDP) *M. tuberculosis* может стимулировать макрофаги через пути взаимодействующей с цитоплазматическим Nod-подобным рецептором (NLR) протеинкиназы 2 (PIP2) и регуляторного фактора интерферона 5 (IRF5). Это продуцирует передачу сигналов IFN I типа, таких как IFN- α / β , которые противодействуют роли защитных IL-1 β и IFN- γ сигнальных путей хозяина [36].

В отношении эффекторных белков, секретируемых *M. tuberculosis* для совместной регуляции некоторых сигнальных путей и функций хозяина – белков семейства MCE (Mce2E и Mce3E), играющих важную роль в проникновении, внутриклеточном выживании и патогенезе – показана способность специфически воздействовать на сигнальный путь ERK и JNK [21], а для протеинтирозинфосфатазы (PtPA) – ингибировать активацию сигнальных путей JNK/p38 [19] и NFκB [44; 27].

Как было отмечено ранее, основным гетеродимером NFκB является p50/RelA, в котором ключевая роль отводится p50 (NFκB1). Анализ современных данных указывает на высокий интерес к исследованию вклада различных полиморфных вариантов в промоторной и интронных областях гена *NFκB1* (rs28362491, rs230521, rs4648068, rs3774937, rs3774959 и др.) в развитие и тяжесть течения широкого спектра заболеваний воспалительного генеза [1]. При этом в качестве основных подходов к применению анализа частот выявления различных SNV (single nucleotide variation) в группах Случай/Контроль с последующим расчетом показателей OR (odd ratio), либо анализ в рамках метагеномных исследований.

В отношении туберкулеза, данные, полученные в этом ключе немногочисленны, а их результаты противоречивы. Тем не менее, исследование полиморфных вариантов гена *NFκB1* представляется перспективным не только в рамках ассоциативных исследований, но и в качестве потенциальных факторов, модулирующих посттрансляционный протеасомный процессинг p105→p50.

NFκB1 p50 – процессированная форма p105. Посттрансляционный процессинг p105→p50 Ub-независимым способом с участием протеасомы 20S рассматривается как основной механизм образования активной субъединицы NFκB1 [29]. Имеются данные о том, что непротессированный p105, благодаря наличию в составе карбоксиконцевых анкириновых повторов, способен ингибировать ядерную локализацию и транскрипционную активность димеров

NFKB, с которыми он связан [6].

Субъединичный состав, биохимические и структурные особенности, лежащие в основе протеолитического механизма 20S-протеасом, достаточно хорошо изучены [37]. Имеются данные по созданию модельных рекомбинантных 20S протеасом человека сконструированных для уточнения механизмов функционирования и их регуляции [43]. Учитывая, важную роль протеасом в деградации и процессинге белков [11, 20], исследование факторов, модифицирующих количество и каталитическую активность комплекса, его сродство к субстратам или его взаимодействие с регуляторами протеасом, представляется крайне перспективным направлением. Однако в этом аспекте впечатляющий уровень сложности представляет разнообразие отдельных субъединиц из-за генетических вариаций, альтернативного сплайсинга и многочисленных посттрансляционных модификаций [9]. Одним из подходов в оценке протеолитической активности 20S протеасом является измерение методом флуоресцентной спектроскопии с использованием специфических субстратов для протеолитических субъединиц $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$: карбоксибензил-Leu-Leu-Glu-7-амино-4-метилкумарина (Z-LLE-AMC), трет-бутилоксикарбонил-Leu-Arg-Arg-7-амино-4-метилкумарин (Boc-LRR-AMC) и N-сукцинил-Leu-Leu-Val-Tyr-7-амино-4-метилкумарин (Suc-LLVY-AMC), соответственно [43].

В целом, анализ литературных данных фиксирует высокий исследовательский интерес к изучению влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих субъединицы 20S протеасомы, в связи с заболеваниями различного профиля: аутоиммунные [4], онкологические [31], сердечно-сосудистые [46] и другие. Тем не менее, проведенный поиск по проблеме выявил явный дефицит работ, связанных с изучением молекулярных механизмов эффектов полиморфных вариантов в контексте процессинга белков. В рамках данного направления исследований нами был проведен аналитический скрининг полиморфных вариантов, кодирующих субъединицы протеасомы 20S (14 генов). С использованием данных геномного браузера

Ensembl было выявлено 283 потенциально перспективных к изучению SNV (MAF>0,1 европеоиды), 10 из которых локализованы в экзонах, 8 – в 5'-НТО, 14 – в 3'-НТО, 251 – в интронах.

На основании анализа опубликованных данных об ассоциациях отобранных SNV с различными заболеваниями была сформирована предварительная панель из 42 вариантов, 19 из которых вовлечены в исследования патологических состояний, в том числе, с элементами воспалительного генеза [2]. В отношении полиморфизмов гена NFKB1 проведенный поиск позволил обнаружить только одну работу, в которой отмечалось нарушение эффективности процессинга p105→p50 в результате мутации с.730+4A>G в донорском сайте сплайсинга интрона 8 [13].

Заключение

Туберкулез сегодня – это заболевание с хорошо известной этиологией, но до сих пор недостаточно изученной молекулярной биологией патогенеза. Несмотря на высокую интенсивность исследований данные о молекулярно-биологических предикторах прогрессирования туберкулеза зачастую неоднозначны. Тем не менее, опубликованные данные позволяют утверждать, что выявление и анализ особенностей молекулярных механизмов на популяционном и индивидуальном уровне необходим для детализации представлений о молекулярных механизмах патогенеза туберкулеза, так как будет способствовать совершенствованию диагностических процедур, терапевтических стратегий и поиску путей разработки новых лекарственных препаратов.

Решение проблемы, обозначенной в статье, несомненно, повысит эффективность мероприятий по снижению заболеваемости туберкулезом и распространенности микобактериальной инфекции в популяциях человека. Учет данных об индивидуальных особенностях посттрансляционного протеасомного процессинга NFKB1 (содержание и соотношения белка предшественника p105, его процессированного активного продукта p50

NFKB1), а также геномных и негеномных факторах, модифицирующих этот процесс – вклад в «копилку» подходов прецизионной медицины не только в отношении туберкулеза, но и широкого спектра заболеваний воспалительного генеза.

Литература / References:

1. Мейер, А. В., Толочко, Т. А., Астафьева, Е. А., Ульянова, М.В., Имекина, Д.О., Лавряшина, М.Б. Вклад полиморфных вариантов гена транскрипционного фактора NFKB1 в развитие многофакторных заболеваний с воспалительным компонентом // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022. Т. 7. № 2. С. 112–124. doi: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124
2. Мейер, А.В., Ульянова, М.В., Имекина, Д.О., Падюкова, А.Д., Толочко, Т.А., Астафьева, Е.А., Лавряшина, М.Б. Аналитический скрининг полиморфных вариантов генов 20S протеасомы при планировании исследования патогенетических эффектов модификации посттрансляционного процессинга NFKB1 // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023. Т. 8. № 2. С. 53–66. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-53-66
3. Alemnew B., Hoff S. T., Abebe T. et al. Ex vivo mRNA expression of toll-like receptors during latent tuberculosis infection // *BMC Immunol*. 2021. Vol. 22 (9). doi: 10.1186/s12865-021-00400-4
4. Bakutenko I.Y., Hileuskaya I.D., Nikitchenko N.V. et al. Polymorphism of Proteasomal Genes Can Be a Risk Factor for Systemic Autoimmune Diseases in Children // *J. Ped. Genet*. 2021. Vol. 10(2). P. 98–104. doi: 10.1055/s-0040-1714697
5. Baltimore D. NF-κB is 25 // *Nat. Immunol*. 2011. Vol. 12. P 683–685. doi: 10.1038/ni.2072.
6. Beinke S., Deka J., Lang V. et al. NF-kappaB1 p105 negatively regulates TPL-2 MEK kinase activity // *Mol. Cell. Biol*. 2003. Vol. 23(14). P. 4739–4752. doi: 10.1128/MCB.23.14.4739-4752.2003
7. Catley M.C., Chivers J.E., Cambridge L.M. et al. IL-1beta-dependent activation of NF-kappaB mediates PGE2 release via the expression of

cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase // FEBS Lett. 2003. Vol.547. P. 75–79. doi: 10.1016/S0014-5793(03)00672-0.

8. Cicchese J.M., Evans S., Hult C. et al. Dynamic balance of pro- and anti-inflammatory signals controls disease and limits pathology // Immunol. Rev. 2018. Vol. 285. P. 147–167. doi: 10.1111/imr.12671.

9. Dahlmann B. Mammalian proteasome subtypes: Their diversity in structure and function // Arch. Biochem. Biophys. 2016. Vol. 591. P. 132–140. doi: 10.1016/j.abb.2015.12.012.

10. Davila S., Hibberd M.L., HariDass R. et al. Genetic association and expression studies indicate a role of toll-like receptor 8 in pulmonary tuberculosis // PloS Genet. 2008. Vol. 4, e1000218. doi: 10.1371/journal.pgen.1000218

11. Demasi M., da Cunha F.M. The physiological role of the free 20S proteasome in protein degradation: A critical review // Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj. 2018. Vol. 1862. P. 2948–2954. doi: 10.1016/j.bbagen.2018.09.009.

12. Fallahi-Sichani M., Kirschner D.E., Linderman J.J. NF- κ B Signaling Dynamics Play a Key Role in Infection Control in Tuberculosis // Front. Physiol. 2012. Vol. 3. P. 170. doi: 10.3389/fphys.2012.00170.

13. Fliegau M., Bryant V.L., Frede N. et al. Haploinsufficiency of the NF- κ B1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency // Am J Hum Genet. 2015. Vol. 97(3). P. 389-403. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.07.008.

14. Gamble C., McIntosh K., Scott R. et al. Inhibitory kappa B Kinases as targets for pharmacological regulation // Br. J. Pharmacol. 2012. Vol. 165. P. 802–819. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01608.x.

15. Gutierrez M.G., Mishra B.B., Jordao L. et al. NF-kappa B activation controls phagolysosome fusion-mediated killing of mycobacteria by macrophages // J. Immunol. 2008. Vol. 181. P. 2651–2663. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2651.

16. Harding C.V., Boom W.H. Regulation of antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis: A role for Toll-like receptors // Nat. Rev. Microbiol. 2010. Vol. 8. P. 296–307. doi: 10.1038/nrmicro2321.

17. Hayden M.S., Ghosh S. NF- κ B in immunobiology // *Cell Res.* 2011. Vol. 21. P. 223–244. doi: 10.1038/cr.2011.13.
18. Hayden M.S., Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling // *Cell.* 2008. Vol. 132. P. 344–362. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.020.
19. Jing W., Teng J.L.L., Zhao D. et al. The ubiquitin ligase TRIM27 functions as a host restriction factor antagonized by mycobacterium tuberculosis PtpA during mycobacterial infection // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P.34827. doi: 10.1038/srep34827
20. Kumar Deshmukh F., Yaffe D., Olshina M.A. et al. The Contribution of the 20S Proteasome to Proteostasis // *Biomolecules.* 2019 Vol. 9(5). P. 190. doi: 10.3390/biom9050190.
21. Li J., Chai Q.-Y., Zhang Y. et al. Mycobacterium tuberculosis Mce3E suppresses host innate immune responses by targeting ERK1/2 signaling // *J. Immunol.* 2015. Vol. 194(8). P. 3756–3767. doi: 10.4049/jimmunol.1402679
22. Liu L., Zhai K., Chen Y. et al. Effect and mechanism of mycobacterium tuberculosis lipoprotein LpqH in NLRP3 inflammasome activation in mouse ana-1 macrophage // *BioMed. Res.* 2021. 8239135. doi: 10.1155/2021/8239135
23. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2017. Vol.2. P. 802–819. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23.
24. Matta S.K., Kumar D. Hypoxia and classical activation limits Mycobacterium tuberculosis survival by Akt-dependent glycolytic shift in macrophages // *Cell Death Discov.* 2016. Vol. 2. 16022. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.22.
25. Mayer-Barber K.D., Barber D.L. Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to Mycobacterium tuberculosis Infection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015. Vol. 5. a018424. doi: 10.1101/cshperspect.a018424.
26. Mitchell S., Vargas J., Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system // *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2016. Vol. 8(3). P. 227–241. doi: 10.1002/wsbm.1331

27. Mohd S., Neha Q., Javaid Ahmad S. et al. Post translational modifications in tuberculosis: ubiquitination paradox // *Autophagy*. 2021. Vol. 17(3). P. 814–817. doi: 10.1080/15548627.2020.1850009
28. Mohlopheni J.M., Graham L.M., Brown G.D. The role of Syk/CARD9-coupled c-type lectin receptors in immunity to mycobacterium tuberculosis infections // *Clin. Dev. Immunol.* 2010. 567571. doi: 10.1155/2010/567571
29. Moorthy A.K., Savinova O.V., Ho J.Q. et al. The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner // *EMBO J.* 2006. Vol. 25(9). P. 1945–56. doi: 10.1038/sj.emboj.7601081
30. Ndlovu H., Marakalala M.J. Granulomas and Inflammation: Host-Directed Therapies for Tuberculosis // *Front. Immunol.* 2016. Vol. 7. P. 434. doi: 10.3389/fimmu.2016.00434.
31. Nguyen J.D.U., Lamontagne M., Couture C. et al. Susceptibility loci for lung cancer are associated with mRNA levels of nearby genes in the lung // *Carcinogenesis*. 2014. Vol. 35(12). P. 2653–2659. doi: 10.1093/carcin/bgu184
32. Oeckinghaus A., Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2009. Vol. 1. a000034. doi: 10.1101/cshperspect.a000034.
33. Pagán A.J., Ramakrishnan L. Immunity and Immunopathology in the Tuberculous Granuloma // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014. Vol. 5. a018499. doi: 10.1101/cshperspect.a018499.
34. Piergallini T.J., Scordo J.M., Pino P.A. et al. Acute Inflammation Confers Enhanced Protection against Mycobacterium tuberculosis Infection in Mice // *Microbiol. Spectr.* 2021. Vol. 9. e0001621. doi: 10.1128/Spectrum.00016-21.
35. Rook G.A., Dheda K., Zumla A. Opinion: immune responses to tuberculosis in developing countries: Implications for new vaccines // *Nat. Rev. Immunol.* 2005. Vol. 5. P. 661–667. doi: 10.1038/nri1666
36. Sabir N., Hussain T., Shah S. Z. A. et al. IFN-beta: A contentious player in host-pathogen interaction in tuberculosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18(12). P.

2725. doi: 10.3390/ijms18122725.

37. Sahu I., Glickman M.H. Structural Insights into Substrate Recognition and Processing by the 20S Proteasome // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11(2). P. 148. doi: 10.3390/biom11020148.

38. Sasindran S.J., Torrelles J.B. Mycobacterium tuberculosis Infection and Inflammation: What is Beneficial for the Host and for the Bacterium? // *Front. Microbiol.* 2011. Vol. 2. P. 2. doi: 10.3389/fmicb.2011.00002.

39. Shields H.J., Traa A., Van Raamsdonk J.M. Beneficial and Detrimental Effects of Reactive Oxygen Species on Lifespan: A Comprehensive Review of Comparative and Experimental Studies // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P. 628157. doi: 10.3389/fcell.2021.628157.

40. Sun S.C. The noncanonical NF- κ B pathway // *Immunol. Rev.* 2012. Vol. 246. P. 125–140. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01088.x.

41. Tay S., Hughey J.J., Lee T.K. et al. Single-cell NF- κ B dynamics reveal digital activation and analogue information processing // *Nature*. 2010. Vol. 466(7303). P. 267–271. doi: 10.1038/nature09145.

42. Thada S., Horvath G.L., Muller M.M. Interaction of TLR4 and TLR8 in the innate immune response against mycobacterium tuberculosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22(4). P. 1560. doi: 10.3390/ijms22041560

43. Toste Rêgo A., da Fonseca P.C.A. Characterization of Fully Recombinant Human 20S and 20S-PA200 Proteasome Complexes // *Mol Cell*. 2019. Vol. 76(1). P. 138–147. doi: 10.1016/j.molcel.2019.07.014.

44. Valérie P., Bach H., Av-Gay Y. Mycobacterium tuberculosis promotes anti-apoptotic activity of the macrophage by PtpA protein-dependent dephosphorylation of host GSK3 α // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289(42). P. 29376–29385. doi: 10.1074/jbc.M114.582502

45. Vesosky B., Rottinghaus E.K., Davis C., Turner J. CD8 T Cells in old mice contribute to the innate immune response to Mycobacterium tuberculosis via interleukin-12p70-dependent and antigen-independent production of gamma

interferon // *Infect. Immun.* 2009. Vol. 77. P. 3355–3363. doi:10.1128/IAI.00295-09.

46. Wang H., Jiang M., Zhu H. et al. Quantitative assessment of the influence of PSMA6 variant (rs1048990) on coronary artery disease risk // *Mol. Biol. Rep.* 2013. Vol. 40 (2). P. 1035–41. doi: 10.1007/s11033-012-2146-2

47. Wang N., Liang H., Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance // *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 614. doi: 10.3389/fimmu.2014.00614.

48. Wong K. W. The role of ESX-1 in mycobacterium tuberculosis // *Pathogenesis Microbiol. Spectr.* 2017. Vol. 5(3). doi: 10.1128/microbiolspec.TB2-0001-2015.

49. Xia A., Li X., Quan J. et al. Mycobacterium tuberculosis Rv0927c Inhibits NF- κ B Pathway by Downregulating the Phosphorylation Level of I κ B α and Enhances Mycobacterial Survival // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 721370. doi: 10.3389/fimmu.2021.721370.

50. Zinatizadeh M.R., Schock B., Chalbatani G.M. et al. The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases // *Genes Dis.* 2020. Vol. 8(3). P. 287–297. doi: 10.1016/j.gendis.2020.06.005

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Монография

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ
НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ**

Под общ. ред.:

Г. В. Акименко, А. А. Лопатина, А. М. Селедцова, Ю. Ю. Кириной.

16+

Формат 60x84/16. Усл. печ. лист. 19,8

Тираж 500 экз. Зак. №m23-ru3.

Издано и отпечатано:

ООО Альпен-Принт,

125476, г. Москва, ул. Маршала Бирюзова, 18-25

Издано в авторской редакции.

ISBN 978-5-6050293-3-5



