

ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

Л.А. Шовкун¹, Д.А. Кудлай², Н.Ю. Николенко³, Е.Д. Кампос¹

PULMONARY TUBERCULOSIS AND FREE-RADICAL OXIDATION

L.A. Shovkun, D.A. Kudlay, N.Yu. Nikolenko, E.D. Campos

В обзоре представлена роль при туберкулезе легких свободнорадикальных процессов окисления (СРО), которые имеют большое значение для развития клинических симптомов, патоморфологических изменений, исхода заболевания. Показано значение СРО при различном течении тканевой воспалительной реакции, для развития деструктивных изменений в легких, антиоксидантной защиты микобактерий туберкулеза и незавершенного фагоцитоза, а также роль свободнорадикальных процессов в развитии лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез легких, свободнорадикальное окисление

Исследования последних лет показали, что свободнорадикальное окисление (СРО) играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний легких инфекционной и неинфекционной природы (туберкулез, пневмонии, бронхиты, бронхиальная астма, рак легкого и др.) [12].

Первой и главной линией защиты организма против инфекции, после того как микобактерии туберкулеза (МБТ) достигли нижнего отдела респираторного тракта, служат альвеолярные мононуклеарные фагоциты и полиморфноядерные нейтрофилы. Основным бактерицидным механизмом этих клеток является продукция активных форм кислорода (АФК) и выделение в окружающую среду большого количества провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии иммунного воспаления и инициирующих перекисную деструкцию мембранных липидов МБТ [2, 9, 14].

После проникновения в фагосому микобактерии подвергаются действию целого ряда микробицидных факторов: лизосомальных ферментов, активных радикалов кислорода и оксида азота. Кроме того, как моноциты, так и полиморфноядерные нейтрофилы высвобождают в окружающую среду большое количество провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии иммунного воспаления [4]. Активация фагоцитов сопровождается выбросом свободных протеиназ, разрушительную активность которых ограничивает альфа-1-антитрипсин. Однако под влиянием АФК, продуцируемых фагоцитами, осо-

The review presents the role of free radical oxydation (FRO) in patients with pulmonary tuberculosis, which are of great importance for the development of clinical symptoms, pathological changes, and the outcome of the disease. The value of FRO is shown for the development of destructive changes in the lungs at different courses of the tissue inflammatory reaction, for the antioxidant protection of mycobacterium tuberculosis for incomplete phagocytosis, as well as the role of free radical processes in the development of resistance of mycobacteria tuberculosis.

Keywords: pulmonary tuberculosis, free radical oxidation

бенно НОС1 (хлорноватистой кислоты), возникает дефицит а-1-антитрипсина, что приводит к активированию протеиназ и возникновению опасности разрушения окружающих тканей. Так как фагоцитоз МБТ происходит преимущественно через рецепторы для белков системы комплемента и не сопровождается значительной активацией НАДФН-оксидазы фагоцитов, многие исследователи считают, что АФК не играют значительной роли в цитотоксическом действии против МБТ [32, 33].

Свободные радикалы и АФК в основном образуются при последовательном присоединении электронов к кислороду и в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ). В качестве инициирующих факторов ПОЛ могут выступать различные АФК: супероксидный анион-радикал, гидроперекисный радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород и перекись водорода, а также оксид азота – NO. Основным продуцентом АФК являются клетки-фагоциты: гранулоциты и моноциты крови и тканевые макрофаги [3, 18, 19]. Гидроксильный радикал является наиболее агрессивным и реакционно способным. Действуя на SH-группы белков, гистидиновые и другие аминокислотные остатки в молекуле белков, гидроксильный радикал вызывает денатурацию последних и инактивирует ферменты. Именно гидроксильный радикал подвергает атаке ненасыщенные жирные кислоты, входящие в структуру мембранных фосфолипидов, превращая их в алкильные радикалы с последующим образованием гидроперекисей жирных

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра туберкулеза, г. Ростов-на-Дону.

² ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

³ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

кислот, что приводит к повреждению мембран, нарушению их функции и гибели клеток.

Перекись водорода не является радикальной формой, так как не имеет неспаренного электрона, но ее относят к АФК, так как она является источником гидроксильного радикала при взаимодействии с ионами двухвалентного железа. Перекись водорода представляет серьезную опасность для организма, так как в связи с небольшими размерами молекулы и отсутствием заряда она способна свободно проходить через биологические мембраны и, взаимодействуя с ионами двухвалентного железа, входящими в структуру важнейших функциональных образований клетки, вызывать значительные повреждения за счет образования гидроксильного радикала и последующего развития свободнорадикальных процессов [12, 18, 19]. Перекись водорода и органические (липидные) гидроперекиси достаточно стабильны, но, так как в присутствии ионов металлов переменной валентности они образуют гидроксильный радикал, обладающий высокой реакционной способностью, вклад их в общую бактерицидность клеток может быть довольно значительным.

Оксид азота также обладает высокой реакционной способностью и вследствие своей липофильности легко преодолевает тканевые барьеры, проникая из клеток в межклеточную среду, оказывая при этом воздействие не только на клетки, его продуцирующие, но и на микроокружение. Оксид азота с большой скоростью связывается с гемовыми белками с образованием негемовых соединений – моно- и динитрозильных железосерных комплексов. Активация макрофагов и нейтрофилов всегда сопровождается усилением синтеза оксида азота. В фагоцитирующих и лимфоидных клетках оксид азота синтезируется под влиянием индуцибельного фермента – NO-синтетазы, активность которой возрастает под действием различных факторов, в том числе и бактериальных. Бактерицидное действие NO обусловлено нитрозилированием железосерных групп активных центров ферментов цикла трикарбонных кислот, в митохондриальной цепи переноса электронов, в железосодержащей супероксиддисмутазе микроорганизмов, в том числе и микобактерий туберкулеза. Последнее также во многом определяет микробицидное действие макрофагов, так как бактериальная супероксиддисмутаза является одним из факторов защиты микроорганизмов от действия фагоцитов. Кроме того, оксид азота участвует в регуляции НАДФН-оксидазной системы, обеспечивая образование перекиси водорода, необходимой для работы миелопероксидазы [1, 11, 25, 32, 33].

Установлено, что активные формы азота (оксид азота, пероксинитрит) более эффективно угнетают жизнеспособность МБТ, чем активные формы кислорода (супероксидный анион-радикал, перекись водорода). Оксид азота оказывает одинаковое бактерицидное действие и на чувствительные и на лекар-

ственно-устойчивые штаммы МБТ. Возможно, что в отношении микобактерий туберкулеза, так же как и в отношении других внутриклеточных бактерий, цитотоксический эффект оксида азота обусловлен нитрозилированием железосерных групп в активных центрах жизненно важных ферментов бактерий, включая Fe-СОД [1, 11, 26, 30, 36].

Защиту от повреждающего действия АФК в организме обеспечивают в первую очередь специальные антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ферменты редокс-системы глутатиона. В норме в системе оксиданты — антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение этого баланса в пользу оксидантов приводит к развитию так называемого оксидативного стресса. Он выражается в избыточной продукции АФК и недостаточности антиоксидантной защиты. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран и в конечном итоге приводит к развитию патологических состояний. Недостаток радикалов также влияет на жизненно важные функции организма. Нарушение стационарности СРО рассматривается в настоящее время как универсальный, неспецифический механизм патогенеза, лежащий в основе различных заболеваний [3, 7, 23, 34].

Любые органы и ткани могут пострадать от оксидативного повреждения. Однако наиболее уязвимы в этом отношении легкие, т. к. в них повышена возможность протекания свободнорадикальных реакций. В отличие от других органов легкие непосредственно подвергаются действию кислорода – инициатора окисления, а также оксидантов, содержащихся в загрязненном воздухе (озон, диоксида азота и серы и т.д.). Ткань легких содержит в избытке ненасыщенные жирные кислоты, которые являются субстратом ПОЛ. На легкие прямо воздействуют оксиданты, образующиеся при курении. Легкие подвергаются воздействию микроорганизмов, содержащихся в воздухе. Микроорганизмы и различные поллютанты активируют фагоцитирующие клетки, которые выделяют АФК, запускающие процессы СРО [8, 18, 23].

Оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, при этом повышается активность эластазы, которая повреждает органы дыхания, разрушая эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта. Таким образом, оксиданты формируют дисбаланс в системе протеолиз — антипротеолиз. Деструкция ткани легких обусловлена и прямой токсичностью АФК. Оксиданты не только повреждают молекулы (белки, липиды, нуклеиновые кислоты), но также опосредуют множество процессов, благоприятствующих развитию туберкулезного процесса: повреждают фибробласты, снижают активность сурфактанта, стимулируют образование тромбоксана, повышают проницаемость эпителия, ухудшают функцию ресничек и т.д. [8, 10].

Однако рассматривать роль свободнорадикальных реакций только с позиции их цитотоксичности не совсем правильно,

т.к. активные кислородные метаболиты участвуют во многих регуляторных процессах и являются важнейшими элементами внутри- и межклеточной коммуникации [6, 17].

АФК участвуют в биоэнергетических процессах, поддержании гомеостаза, окислении и детоксикации экзо- и эндогенных соединений, способны оказывать влияние на иммунные реакции. Однако вследствие неизбирательного действия АФК, к которым относятся супероксиданион-радикал, гидроперекисный радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород, гипохлорит-ион и перекись водорода, способные повреждать собственные клетки организма, превалирование проокислительной над антиоксидантной защитой, обеспечиваемой в первую очередь активностью внутриклеточных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы, ферментов редокс-системы глутатиона, может привести к формированию тяжелого течения туберкулеза с гиперэкссудацией и выраженными некротическими явлениями тканей, сопровождающимися образованием полостей распада и массивным бактериовыделением. АФК способны блокировать ингибиторы протеаз, повышая активность эластазы, разрушающей эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта, что также способствует возникновению деструкции [2, 9, 10].

Защита микобактерий от влияния этих механизмов является ключевым этапом установления очага инфекции, способного позже привести к развитию активного заболевания. Микобактерии туберкулеза способны продуцировать аммиак, который ингибирует слияние фагосом с лизосомами и снижает активность лизосомальных ферментов. Таким же образом действуют и сульфатиды, продуцируемые микобактериями. Вирулентные микобактерии обладают способностью покидать фаголизосому и продолжать внутриклеточное размножение, что также является одним из способов защиты микобактерий от фагоцитоза. Способность возбудителя туберкулезной инфекции противостоять действию продуцируемых фагоцитами активных радикальных форм кислорода во многом связана с наличием мощной липогликопротеидной клеточной стенки, обладающей антиоксидантными свойствами и продукцией собственных высокоактивных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы, нейтрализующих свободнорадикальные бактерицидные факторы. Эта особенность микобактерий туберкулеза обеспечивает во многом незавершенность фагоцитоза и размножение бактерий в инфицированном организме. Установлено, что микобактерии туберкулеза синтезируют две изоформы супероксиддисмутазы: Fe-СОД и Cu,Zn-СОД. Причем Fe-СОД выделяется в окружающую среду, а основная часть Cu,Zn-СОД локализована на периферии поверхности бактериальных клеток. На разных этапах своего роста микобактерии туберкулеза выделяют во внешнюю среду более 30 различных белков с молекулярной массой от 5 до 200 кД, которые необходимы для их роста и защиты. Многие

из этих белков являются ферментами (супероксиддисмутазы, глутаминсинтетаза, фосфолипаза С и др.) и служат для защиты от токсического действия фагоцитов [8, 18, 27].

Одним из токсичных элементов фагоцитирующих клеток является пероксинитрит. Возможно, защиту микобактерий туберкулеза от этих бактерицидных факторов обеспечивают ферменты бактерий, ответственных за метаболизм нитросоединений. Было показано, что, кодируемые геном *ahpC* алкилгидроксиперокси-редуктазы, а также пероксидазы, кодируемые геном *catG*, *in vitro* проявляют пероксинитридную и пероксинитридредуктазную активности. Экспрессия генов *catG* и *ahpC* в определенной степени коррелировала со скоростью размножения разных штаммов микобактерий, их способностью размножиться в моноцитах человека, а также вирулентностью на экспериментальных моделях. Сравнительное исследование диких штаммов возбудителя туберкулеза и штаммов, мутантных по гену *ahpC* выявило прямую взаимосвязь между экспрессией и устойчивостью к действию пероксинитрита. В макрофагальных клетках выживаемость штаммов, экспрессирующих ген *ahpC*, также была выше [1, 11, 28, 30].

Интенсификация процессов ПОЛ у больных активным туберкулезом подтверждается значительным возрастанием уровня диеновых конъюгатов (ДК) и содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, причем степень увеличения количества продуктов ПОЛ коррелирует с тяжестью течения туберкулезного процесса. Одновременно отмечается снижение содержания в сыворотке крови витамина Е, аскорбиновой кислоты и значительное повышение активности церулоплазмينا [18, 19, 34].

Изучение активности микобактериальных ферментных систем представляет интерес и в плане выяснения механизмов развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Изониазид – один из основных противотуберкулезных препаратов – подавляет синтез главного компонента клеточной стенки микобактерий – миколовой кислоты. Но изониазид проявляет свою активность только в окисленном состоянии, что осуществляется в микобактериальных клетках под действием бактериальных ферментов, обладающих каталазной или пероксидазной активностью. Кроме этого, недавно показано, что окисление изониазида сопровождается образованием радикала оксида азота, который также участвует в микробицидном действии. Снижение каталазной активности повышает устойчивость микобактерий к изониазиду. Поэтому микобактериальные ферменты – каталаза и пероксидаза играют двойственную роль в развитии туберкулеза: с одной стороны, они защищают микобактерии от токсического действия перекиси водорода, липидных гидроперекисей и пероксинитрита, с другой – активируют изониазид, оказывающий антимикобактериальное действие. Повышение устойчивости, обусловленное снижением активности каталазы

в изониазидрезистентных штаммах, сопряжено и с другой метаболической перестройкой – компенсаторным повышением активности микобактериальной алкилгидроксипероксидазы С, обладающей, подобно каталазе, способностью разлагать перекись водорода и восстанавливать липидные перекиси [5, 15, 22, 28, 29, 31].

Таким образом, микобактерии туберкулеза обладают уникальной системой ферментативной антиоксидантной защиты, которая в сочетании с антиоксидантными факторами клеточной стенки (углеводы, белковые молекулы и пептиды, содержащие SH-группы, феноловые гликолипиды и др.), делает их весьма устойчивыми к действию бактерицидных радикальных факторов (гидроксильный радикал, гипохлорит-ион, пероксинитрит и др.), генерируемых фагоцитирующими клетками макроорганизма.

Следует отметить, что ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этионамид, протионамид) обладают значительной гепатотоксичностью, и само противотуберкулезное лечение может стимулировать свободнорадикальное окисление [13]. В эксперименте на животных показано, что после 12-недельного приема изониазида с рифампицином в печени возрастает содержание продуктов ПОЛ (МДА), резко нарушается поглотительно-выделительная функция печени, снижается объем печеночного кровотока. Введение в течение двух месяцев рифампицина и изониазида морским свинкам инициировало ПОЛ на фоне неизменных показателей АОС и детоксицирующей функции печени; введение пяти противотуберкулезных препаратов (рифампицин, изониазид, этамбутол, стрептомицин, пиразинамид) стимулировало ПОЛ с одновременным снижением активности АОС и детоксицирующей функции печени. Эти изменения нивелировались дополнительным введением витаминов А, Е, С, белосорба и трюфосана [24].

Не менее важны особенности взаимодействия СРО и системы антиоксидантной защиты, оказывающих влияние на характер воспалительного процесса. У больных с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции отмечали сь более высокая интенсивность хемилюминесценции плазмы крови и активность миелопероксидазы в нейтрофилах, что говорит о преобладании процессов прооксидации и высокой интенсивности воспаления. Низкий уровень супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах, ферментов, нейтрализующих супероксиданион-радикал и перекись водорода, а также высокий уровень каталазы плазмы крови свидетельствуют о повреждении клеточных мембран и снижении уровня антиоксидант-

ной защиты, что способствует появлению гиперэкссудативных тканевых реакций и усилению распада легочной ткани [16, 20, 21]. Альвеолярными мононуклеарными макрофагами и полиморфноядерными нейтрофилами, осуществляющими фагоцитоз микобактерий, при помощи ферментных систем, к которым относятся НАДФН-оксидаза, индуцибельная NO-синтаза, миелопероксидаза нейтрофилов и эозинофильная пероксидаза, синтезируется значительное количество АФК. Чрезмерная активация СРО способствует развитию аутоиммунных реакций и иммунного ответа по Th-2 типу, что усиливает гуморальный иммунный ответ и проявляется усиленным распадом легочной ткани и быстрым прогрессированием процесса. АФК также усиливают миграцию и активность нейтрофилов, способствуют их дегрануляции [4]. Генерируемые активные радикалы кислорода и продукты их взаимодействия с оксидом азота, а также протеолитические ферменты нейтрофилов оказывают деструктивное действие на окружающие ткани [9, 35].

При продуктивном типе воспаления отмечается умеренная активация свободнорадикального окисления, более низкие показатели интенсивности хемилюминесценции плазмы крови, активности миелопероксидазы и каталазы плазмы, чем при экссудативном типе. Но при недостаточном уровне антиоксидантной защиты даже в умеренном количестве АФК могут оказывать повреждающее действие на ткани, а также приводить к усиленной активности фибробластов, что способствует развитию фиброза легочной ткани, замедлению процессов рассасывания инфильтративных изменений, ухудшению биодоступности лекарственных препаратов [20, 21].

Различия в состоянии системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, оказывающих влияние на морфологические особенности, необходимо учитывать для индивидуализированного подхода к патогенетическому лечению при разработке комплексных методов терапии туберкулеза [8, 20].

Представленные данные свидетельствуют о сложности взаимоотношений возбудителя туберкулеза и макроорганизма. Очевидно, что активация СРО является, несомненно, защитной реакцией организма, направленной на деструкцию возбудителя. Однако собственные антиоксидантные системы МБТ предотвращают их гибель, что способствует незавершенности фагоцитоза, а продолжающаяся генерация свободных радикалов, уже не причиняя вреда возбудителю, вызывает деструкцию окружающих тканей легкого.

Литература

1. Каминская Г.О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 6. – С. 3-11.
2. Кожин П.М. Влияние индукции сигнальной системы антиоксидант-респонсивного элемента на развитие туберкулезного гранулематоза: Дис. ... канд. мед. наук / Науч.-исслед. ин-т эксперим. и клин. мед. – Новосибирск, 2016.

3. Краснов В.А., Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 9. – С. 9-17.
4. Лядова И.В., Цыганов Е.Н., Костюкевич М.В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология? // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 7. – С. 12-21.
5. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 9. – С. 6-9.
6. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Ткаченко С.Б. и др. Активность ПОЛ и апоптоза при туберкулезе легких // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 140. – № 11. – С. 497-499.
7. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
8. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
9. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций // Биохимия. – 2007. – Т. 72. – Вып. 2. – С. 158-174.
10. Сабадаш Е.В., Скорняков С.Н., Павлов В.А. и др. Активные формы кислорода и высокоактивные соединения азота лейкоцитов крови в механизмах защиты и повреждения при туберкулезе легких // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60. – № 4. – С. 101-106.
11. Сахно Л.В., Хонина Н.А., Норкина О.В. и др. Участие оксида азота в развитии туберкулиновой анергии у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2001. – № 8. – С. 42-46.
12. Семечкина В.С., Воробьева О.А., Кочкин А.В. Процессы липопероксидации у больных туберкулезом на территориях экологического риска // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – № 2 (78). – С. 215-219.
13. Семянин И.А., Семянин М.Н., Шепетюк И.А., Гресько А.С. Окислительная модификация белков и ограниченный протеолиз в гепатоцитах больных с впервые диагностированным туберкулезом легких // Фундаментальная наука в современной медицине 2017: материалы сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых / Под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной, Т.В. Горлачевой, Ф.И. Висмонта. – 2017. – С. 274-278.
14. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. – №4. – С. 207-213.
15. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А. и др. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 45-50.
16. Шейфер Ю.А. Особенности кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса в зависимости от характера туберкулезного процесса // Журнал Гродненского гос. мед. университета. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 28-34.
17. Шейфер Ю.А., Зинчук В.В. Кислородтранспортная функция крови и активность свободнорадикальных процессов при туберкулезе легких // Здоровоохранение (Минск). – 2017. – № 7. – С. 5-11.
18. Шепелев А.П., Шовкун Л.А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и патологии. – Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО Ростовский гос. мед. ун-т, 2012. – 364 с.
19. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопалов А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней // Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 2. – С. 34-40.
20. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Константинова А.В., Франчук И.М. Влияние различных способов патогенетического лечения на процессы свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких // Мед. вестник Юга России. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 46-52.
21. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Франчук И.М., Константинова А.В. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) // Мед. вестник Юга России. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 79-81.
22. Babu D., Morgan A.G., Reiz B. et al. Eosinophil peroxidase oxidizes isoniazid to form the active metabolite against M. tuberculosis, isoniazid-NAD // Chem. Biol. Interact. – 2019. – N. 305. – P. 48-53.
23. Bata J., Arora V.K. Oxidative stress and tuberculosis // Indian J. Tuberc. – 2014. – Vol. 61. – N. 3. – P. 183-185.
24. Bulatovic V.M., Wengenack N.L., Uhl J.R. et al. Oxidative stress increases susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46. – P. 2765-2771.
25. Deffert C., Cachat J., Krause K.H. Phagocyte NADPH oxidase, chronic granulomatous disease and mycobacterial infections // Cell Microbiol. – 2014. – Vol. 16. – N. 8. – P. 1168-1178.
26. Dussurget O., Stewart G., Neyrolles O. et al. Role of Mycobacterium tuberculosis copper-zinc superoxide dismutase // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69. – P. 529-533.
27. Firmani M.A., Riley L.W. Mycobacterium tuberculosis CDC1551 is resistant to reactive nitrogen and oxygen intermediates in vitro // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70. – P. 3965-3968.
28. Heym B., Alzari P.M., Honore N., Cole S.T. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, katG, are associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis // Mol. Microbiol. – 1995. – Vol. 15. – P. 235-245.

29. Hillas P.J., del Alba F.S., Oyarzaba J. et al. The AhpC and AhpD antioxidant defense system of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 18801-18809.
30. Jamaati H., Mortaz E., Pajouhi Z. et al. Nitric Oxide in the Pathogenesis and Treatment of Tuberculosis // *Front. Microbiol.* – 2017. – N. 8:2008.
31. Ohno H., Zhu G., Mohan V.P. et al. The effects of reactive nitrogen intermediates on gene expression in *Mycobacterium tuberculosis* // *Cell Microbiol.* – 2003. – Vol. 5. – P. 637-648.
32. Piddington D.L., Fang F.C., Laessig T. et al. Cu, Zn superoxide dismutase of *Mycobacterium tuberculosis* contributes to survival in activated macrophages that are generating an oxidative burst // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69. — P. 4980-4989.
33. Rajaram M.V., Dodd C.E., Schlesinger L.S. Macrophage immunoregulatory pathways in tuberculosis // *Semin. Immunol.* – 2014. – Vol. 26. – N. 6. – P. 471-485.
34. Shastri M.D., Shukla S.D., Chong W.C. et al. Role of oxidative stress in the pathology and management of human tuberculosis // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2018. – 7695364. DOI.org/10.1155/2018/7695364.
35. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D. et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases // *Eur. Resp. J.* – 2013. – Vol. 42. – Suppl. 57. – P. 1995.
36. Yhi J.Y., Park D.W., Min J.H. et al. Measurement of levels of fractional exhaled nitric oxide in patients with pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20. – N. 9. – P. 1174-1180.

Сведения об авторах

Шовкун Людмила Анатольевна – заведующая кафедрой туберкулеза ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Тел. +7 (928) 188-60-82

e-mail: Lshovkun@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич – ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Тел. +7 (985) 761-02-37

e-mail: D624254@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич – научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (916) 970-61-16

e-mail: nko_mnrc@mail.ru

Кампос Елена Диеговна – ассистент кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д.29

Тел. +7 (906) 429-20-36

e-mail: campos84@mail.ru