

ВЛИЯНИЕ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА СПОСОБНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ К ФОРМИРОВАНИЮ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК

ЗОЛОТОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6775-323X; канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО

«Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. Тел. 8-913-977-77-96. E-mail: azolotov@mail.ru

НОВИКОВ ДМИТРИЙ ГЕОРГИЕВИЧ, ORCID ID: 000-0002-4339-2222; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. 8-381-237-27-25. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

ДЬЯЧЕНКО ЕЛЕНА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0009-0005-3081-3226; ФГБОУ ВО «ОмГПУ», младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биохимии, Россия, 644099 Омск, ул. Набережная Тухачевского 14, Тел. 8-381-223-12-20. E-mail: dyachenko.ea@gkpc.buzoo.ru

МОРДЫК АННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. Тел. 8-913-649-21-10. E-mail: amordik@mail.ru

РОМАНОВА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-1775-607X; канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. Тел. 8-906-992-74-24. E-mail: rmari1@mail.ru

ИНДУТНЫЙ АНТОН ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1951-5824; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. 8-3812-37-20-51. E-mail: anton@indutny.com

КИРИЧЕНКО НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8411-0973; младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. 8-381-237-27-25. E-mail: honomer_1608@mail.ru

ХОЛОДЕНКО АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2830-161X; аспирант кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com

ПЕРЕСКОК АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0009-0009-7622-7627; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО, лаборант-исследователь Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. 8-381-237-27-25. E-mail: alexey.pereskok@gmail.com

Реферат. Введение. Нейтрофильные внеклеточные ловушки играют важную роль в патогенезе туберкулезной инфекции, однако влияние противотуберкулезной химиотерапии на процесс их формирования остается неизученным. **Цель.** Изучить влияние химиотерапии туберкулеза органов дыхания на способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек. **Материалы и методы.** Исследовали способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек после воздействия неспецифического антигенного стимулятора. В исследование вошли 30 здоровых детей (группа «Контроль») и 21 ребенок с туберкулезом органов дыхания (группа «ТОД»). В подгруппе «ТОД (точка 1)» все исследования проводились на момент первичного выявления заболевания, в подгруппе «ТОД (точка 2)» – через 6 мес. после начала курса химиотерапии туберкулеза. **Результаты и их обсуждение.** У детей подгруппы «ТОД (точка 1)» процент клеток раннего нетоза, а также доли облаковидных и нитевидных ловушек, были статистически значимо больше в сравнении с группой «Контроль» ($p=0,0112$, $p=0,0041$ и $p=0,0093$, соответственно). Через 6 месяцев после начала курса химиотерапии туберкулеза, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек изменилась: в подгруппе «ТОД (точка 2)» снижалась доля клеток раннего нетоза, только у одного ребенка были определены облаковидные нейтрофильные ловушки – у остальных детей облаковидные ловушки не формировались, тогда как процент нитевидных нейтрофильных внеклеточных ловушек между группами значимо не различался ($p>0,05$). **Выводы.** Таким образом, после проведения химиотерапии туберкулеза происходит преимущественное снижение доли облаковидных ловушек и клеток раннего нетоза.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, химиотерапия, нетоз, нейтрофильные внеклеточные ловушки, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек.

Для ссылки: Золотов А.Н., Новиков Д.Г., Дьяченко Е.И., [и др.]. Влияние курса химиотерапии туберкулеза органов дыхания на способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 37–42. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).37-42.

INFLUENCE OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY ON THE ABILITY OF NEUTROPHILS TO FORM EXTRACELLULAR TRAPS

ZOLOTOV ALEXANDER N., ORCID ID: 0000-0002-6775-323X; Cand. sc. med., Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099, Omsk, Russia. E-mail: azolotov@mail.ru

NOVIKOV DMITRIJ G., ORCID ID: 000-0002-4339-2222; Cand. sc. med., Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099, Omsk, Russia. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

DYACHENKO ELENA I., ORCID ID: 0009-0005-3081-3226; Junior Researcher, Biochemistry Research Laboratory, Omsk State Pedagogical University, 14 Tukhachevsky Quay, 644099 Omsk, Russia. E-mail: dyachenko.ea@gkpc.buzoo.ru

MORDYK ANNA V., ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Phthiology, Phthisiologic Surgery and Infectious Diseases of Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia. E-mail: amordik@mail.ru

ROMANOVA MARIYA A., ORCID ID: 0000-0002-1775-607X; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Phthiology, Phthisiologic Surgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia. E-mail: rmari1@mail.ru

INDUTNY ANTON V., ORCID ID: 0000-0003-1951-5824; Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, including Postgraduate Training Courses, Omsk State Medical University, 15/1 20-let RSKA str., 644001 Omsk, Russia. E-mail: anton@indutny.com

KIRICHENKO NIKOLAJ A., ORCID ID: 0000-0002-8411-0973; Junior Researcher at the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 15/1 20-let RSKA str., 644001 Omsk, Russia. E-mail: honomer_1608@mail.ru

HOLODENKO ALEXANDER O., ORCID ID: 0000-0002-2830-161X; Postgraduate Student at the Department of Phthiology, Phthisiologic Surgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia. E-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com

PERESKOK ALEKSEJ V., ORCID ID: 0009-0009-7622-7627; Assistant Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, including Postgraduate Training Courses, Omsk State Medical University, Researcher at the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 15/1 20-let RSKA str., 644001 Omsk, Russia. E-mail: alexey.pereskok@gmail.com

Abstracts. Introduction. Neutrophil extracellular traps (NETs) are essential in the pathogenesis of tuberculosis infection, but the influence of antituberculosis chemotherapy on their formation remains unexplored. **Aim.** The aim of the study was to analyze the effect of respiratory tuberculosis chemotherapy on the ability of neutrophils to form extracellular traps. **Materials and Methods.** The ability of neutrophils to form extracellular traps after being exposed to a nonspecific antigenic stimulant was studied. The study included 51 healthy children (Control Group) and 21 children with respiratory tuberculosis (TB Group). In the "TB (point 1)" subgroup, all studies were performed at the first-time TB diagnosis, while in the "TB (point 2)" subgroup, they were conducted 6 months after the start of tuberculosis chemotherapy. **Results and Discussion.** In the children of the "TB (point 1)" subgroup, the percentage of early NETosis cells and the proportion of cloud-shaped and filamentous neutrophil extracellular traps were significantly higher statistically as compared to the "Control" group ($p=0.0112$, $p=0.0041$ and $p=0.0093$, respectively). Six months after the start of antituberculosis chemotherapy, the ability of neutrophils to form extracellular traps changed: In the "TB (point 2)" subgroup, the proportion of early NETosis cells decreased, only one child had cloud-shaped neutrophil extracellular traps – the other children did not form cloud-shaped neutrophil extracellular traps, while the percentage of filamentous neutrophil extracellular traps was not significantly different between the groups ($p>0.05$). **Conclusions.** Thus, after tuberculosis chemotherapy, there is a preferential decrease in the percentage of cloud-shaped neutrophil extracellular traps and early NETosis cells. **Keywords:** children, tuberculosis infection, chemotherapy, NETosis, neutrophil extracellular traps, ability of neutrophils to form NETs.

For reference: Zolotov AN, Novikov DG, Dyachenko EI, et al. Influence of respiratory tuberculosis chemotherapy on the ability of neutrophils to form extracellular traps. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 37-42. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).37-42.

Введение. Исследования в области фтизиатрии уделяют особое внимание проблемам детского туберкулеза, что обусловлено социальной значимостью заболевания и диагностическими трудностями, связанными с широким спектром клинических проявлений детского туберкулеза [1]. Проводимая рентгенография грудной клетки не всегда информативна, а бактериологическое исследование мокроты в ряде случаев затруднено в связи со сложностью сбора образцов и низким бактериовыделением, в сравнении с взрослыми [2]. Однако отдельный интерес представляют тесты, которые могли бы использоваться для оценки тяжести заболевания и мониторинга эффективности противотуберкулезной терапии. Достаточно перспективным подходом представляется оценка способности нейтрофильных лейкоцитов к формированию вне-

клеточных ловушек. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) формируются в результате запрограммированного высвобождения нейтрофилом его ДНК и содержимого гранул во внеклеточное пространство, в результате чего образуются сетчатые структуры, в которых сосредоточены гранулярные белки [3]. Физиологическая роль НВЛ заключается в своевременном захвате и уничтожении патогена, поддержании адаптивного иммунного ответа и быстром завершении реакции воспаления [4]. Показана роль НВЛ в патогенезе туберкулезной инфекции [5], однако влияние на процесс формирования НВЛ противотуберкулезной химиотерапии не изучено.

Цель исследования. Изучить влияние химиотерапии туберкулеза органов дыхания на способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек.

Материалы и методы. В исследование случай-контроль вошло 51 детей, разделенных на две группы. Группа «Контроль» составила 30 детей, проходивших наблюдение на педиатрических участках поликлинических учреждений первичного звена здравоохранения, имевших отрицательные результаты реакции на антитела (АТ) (туберкулин) по итогам ежегодной туберкулинодиагностики. Группа «ТОД» составила 21 ребенок с туберкулезом органов дыхания (ТОД). У всех детей была положительная реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и рентгенологические признаки туберкулеза. В группе «ТОД» все исследования проводились в двух исследовательских точках: точка 1 – на момент первичного выявления туберкулеза органов дыхания (подгруппа «ТОД (точка 1)»; точка 2 – через 6 мес. после начала курса химиотерапии туберкулеза (подгруппа «ТОД (точка 2)»). Среди заболевших туберкулезом детей зафиксировано 12 (57,1%) мальчиков и 9 (42,9%) девочек. Дошкольниками были 3 (14,3%) детей, начального школьного возраста 11 (52,4%) и 7 (33,3%) детей среднего школьного возраста. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов диагностирован у 7 (33,3%) детей, первичный туберкулезный комплекс у 10 (47,6%), инфильтративный туберкулез легких у 3 (14,3%), очаговый туберкулез легких у 1 (4,8%) ребенка. Один ребенок имел осложненное течение туберкулеза в виде экссудативного плеврита. У всех детей, участвовавших в исследовании в первой и второй, исследовательских точках была сформирована папула. Медиана размера пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) составила 15мм (10; 18) в 1-й исследовательской точке и 10мм (9; 11) во 2-й ($p=0,107$).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) синдром патологии корня был у 11 (52,4%) детей, ограниченного затемнения у 7 (33,3%) детей, очаговой тени у 7 (33,3%) детей. Правосторонний процесс возник у 8 (38,1%) детей, левосторонний у 5 (23,8%), двусторонний у 3 (14,3%). В патологический процесс были вовлечены бронхопульмональные лимфоузлы у 7 (33,3%) детей, паратрахеальные у 2 (9,5%), трахеобронхиальные у 2 (9,5%), бифуркационные у 2 (9,5%), парааортальные у 2 (9,5%). Несколько групп внутригрудных лимфоузлов было поражено у 4 (19%) детей.

Лечение изониазидом получали 10 детей (47,6%), пипразинамидом – 19 (90,5%), этамбутолом – 12 (57,1%), рифампицином – 10 (47,6%), ПАСК (пара-Аминосалициловая кислота) – 2 (9,5%), протионамидом – 6 (28,6%), фторхинолонами – 6 (28,6%), циклосерином – 3 (14,3%), бедаквилином – 1 (4,8%), теризидоном – 4 (19%). Побочные реакции на прием противотуберкулезных препаратов возникли у 11 детей (52,4%). Гепатотоксичность – это самый распространенный нежелательный эффект, зарегистрированный у 9 детей (42,9%), аллергическая реакция – у 2 детей. Нейротоксическая реакция, диспепсические нарушения и артралгия зафиксированы у 1 ребенка.

Критериями включения в группу «Контроль» считались: возраст от 4-х до 7-и лет; отрицательная проба с АТ (пробу Манту с 2 ТЕ) при проведении ежегодной плановой иммунодиагностики; отсутствие контакта с больными туберкулезом в семье; информированное согласие родителей (или законных представителей) ребенка на включение в исследование. Критерии включения в группу «ТОД» были следующими: возраст от 4-х до 14-ти лет; впервые выявленные положительные кожные иммунологические тесты: проба с АТ (Манту с 2 ТЕ) и проба с АТР (диаскинтест), по поводу которых ребенок направлен в противотуберкулезное учреждение; наличие активного туберкулеза по результатам МСКТ ОГК. Для всех групп критериями исключения являлись: наличие ВИЧ-инфекции у ребенка; отсутствие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании. Исследование было единогласно одобрено членами Этического комитета ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет (выписка из протокола №5 от 28.04.2023).

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки проводилась *ex vivo* после выделения нейтрофилов из периферической крови на двойном градиенте плотности фиколла-верографина по запатентованной методике [6]. Предварительно нейтрофилы инкубировали с неспецифическим антигенным стимулятором в течение 30 мин при температуре 37°C. В качестве антигенного стимулятора нетоза использовали смесь *Lactobacillus reutri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosis* и *Bifidobacterium longum* в составе коммерческого пробиотика. Стимулированные нейтрофилы использовали для приготовления препарата предварительно окрашивая клетки и НВЛ, формирующиеся в процессе стимуляции, двумя красителями – пропидия йодидом и моноклональными антителами CD15/FITC (DAKO, США). После этого, при помощи люминесцентной микроскопии в приготовленном *ex tempore* препарате производили подсчет интактных нейтрофилов, активированных нейтрофилов, гиперактивированных нейтрофилов, клеток раннего нетоза, облаковидных НВЛ, нитевидных НВЛ (*рис. 1*).

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft). Анализируемые показатели обрабатывали непараметрическими методами, с использованием медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1-Q3). Уровень статистической значимости различий между группами «Контроль» и «ТОД» оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых выборок между точками 1 и 2 в группе «ТОД» использовали T-критерий Вилкоксона. Предварительно проведена проверка характера распределения и гомогенности дисперсий в группах. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с туберкулезом органов дыхания, определявшаяся до лечения

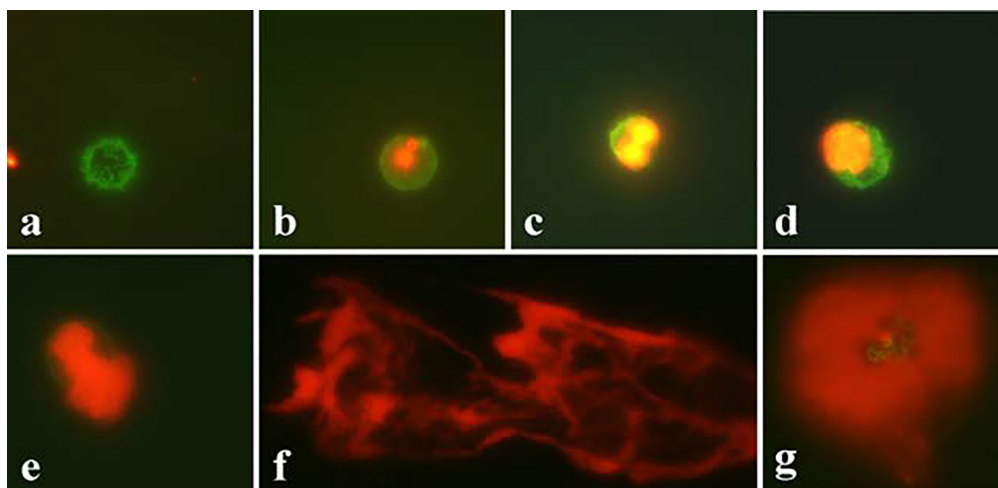


Рисунок 1. Интактный нейтрофил (а), активированный нейтрофил (b), гиперактивированные нейтрофилы (с, d), клетка раннего нетоза (е), нитевидная нейтрофильная внеклеточная ловушка (f), облаковидная нейтрофильная внеклеточная ловушка (g). Люминесцентная микроскопия, x1000.
Figure 1. Intact neutrophil (a), activated neutrophil (b), hyperactivated neutrophils (c, d), early NETosis cell (e), filamentous neutrophil extracellular trap (f), and cloud-shaped neutrophil extracellular trap (g). Luminescence microscopy, x1000.

отличалась от способности к формированию НВЛ после курса химиотерапии туберкулеза. У детей подгруппы «ТОД (точка 1)» отмечалась повышенная реактивность нейтрофилов в ответ на антигенную стимуляцию – процент клеток раннего нетоза, доли облаковидных НВЛ и нитевидных НВЛ были статистически значимо больше в сравнении с группой «Контроль», уровни статистической значимости различий составили $p=0,0112$, $p=0,0041$ и $p=0,0093$, соответственно (рис. 2). Процентное отношение интактных нейтрофилов в подгруппе «ТОД (точка 1)» было статистически значимо ниже ($p=0,0001$) в сравнении с группой «Контроль» (рис. 2), а процент активированных и гиперактивированных нейтрофилов статистически значимо не отличался (рис. 3).

Через 6 месяцев после начала курса химиотерапии туберкулеза, то есть во второй контрольной точке, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек изменилась (рис. 2). После 30 минут инкубации нейтрофилов с неспецифическим стимулятором в подгруппе «ТОД (точка 2)» лишь у одного ребенка были определены облаковидные НВЛ, процент которых составил 28%. Нейтрофилы остальных детей во второй контрольной точке облаковидные НВЛ не формировали (рис. 2). Наблюдалась тенденция к снижению способности нейтрофилов формировать нитевидные НВЛ во второй контрольной точке, однако уровень статистической значимости различий между подгруппами «ТОД (точка 1)» и «ТОД (точка 2)» был выше 0,05, впрочем, и со значениями группы «Контроль» во второй исследовательской точке статистически значимых различий не было, что, вероятно, можно объяснить значительным межквартильным интервалом значений процента нитевидных НВЛ в подгруппе «ТОД (точка 2)» (рис. 2). Процент клеток раннего нетоза в подгруппе «ТОД (точка 2)» был статистически значимо ниже значений группы «Кон-

троль» и подгруппы «ТОД (точка 1)» ($p=0,0423$ и $p=0,0101$, соответственно) (рис. 2). Доля интактных нейтрофилов в препарате подгруппы «ТОД (точка 2)» после антигенной стимуляции статистически значимо возросла в сравнении с долей интактных клеток в подгруппе «ТОД (точка 1)» и не отличалась от значений группы «Контроль» (рис. 2). В подгруппе «ТОД (точка 2)» отмечалось статистически значимое снижение доли активированных нейтрофилов после антигенной стимуляции в сравнении с группой «Контроль» ($p=0,0003$) и подгруппой «ТОД (точка 1)» ($p=0,0303$) и в тоже время значительно вырос процент гиперактивированных нейтрофилов, который имел статистически значимые различия с группой «Контроль» ($p=0,0005$) и подгруппой «ТОД (точка 1)» ($p=0,0479$) (рис. 3).

Таким образом, при проведении химиотерапии достоверно снижается содержание облаковидных НВЛ, тогда как уровень нитевидных НВЛ изменяется незначительно. Образование НВЛ является физиологическим процессом с высокой степенью организованности [7]. В свою очередь, по мнению отдельных авторов, от процесса образования НВЛ следует дифференцировать нетоз и рассматривать его как проявление иммунопатологии, при котором нарушена всякого рода организация и последовательность реакций образования НВЛ [8]. При этом нейтрофил вместо формирования нитей из ДНК формирует пылевидные ловушки в форме «облачка» [8]. Нетоз может привести к чрезмерному воспалению за счет повреждения близлежащих клеток и аутоиммунной реакции в результате высвобождения молекулярных паттернов [9, 110]. В то же время химиотерапия снижает интенсивность нетоза, что, вероятно, можно рассматривать как признак восстановления нормальной способности нейтрофилов к формированию НВЛ в условиях снижения микробной нагрузки.

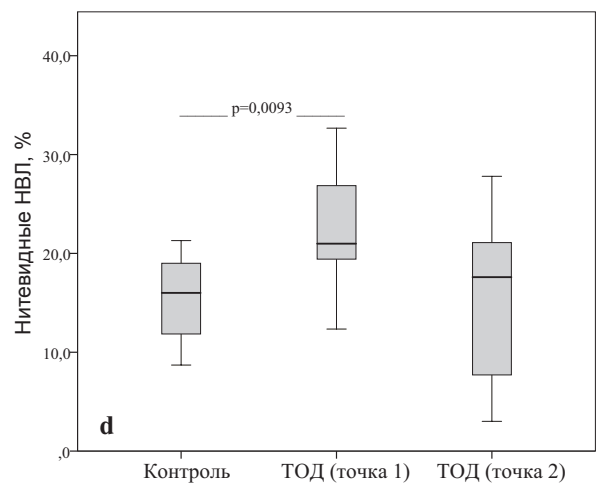
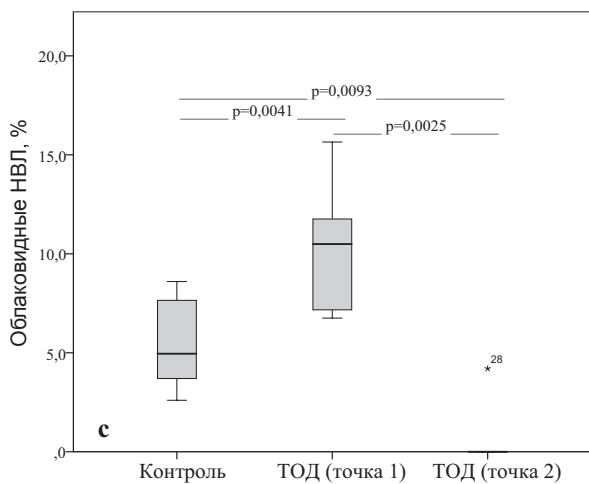
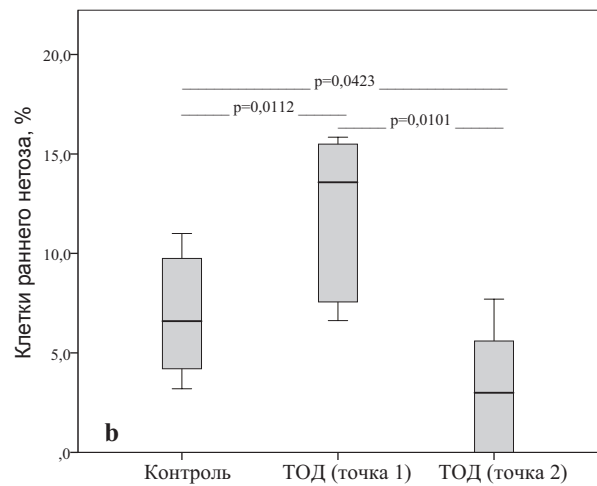
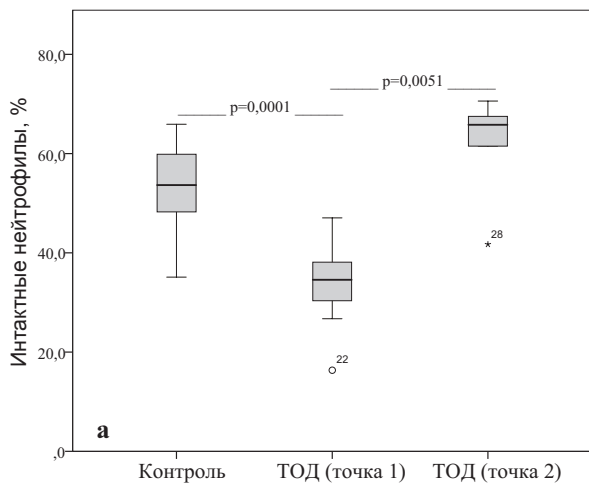


Рисунок 2. Сравнение процентного отношения интактных нейтрофилов (а), клеток раннего нетоза (б), облаковидных нейтрофильных внеклеточных ловушек (с) и нитевидных нейтрофильных внеклеточных ловушек (д) в препаратах нейтрофилов после антигенной стимуляции в исследуемых группах.

Figure 2. Comparing the percentage of intact neutrophils (a), early NETosis cells (b), cloud-shaped neutrophil extracellular trap (c), and filamentous neutrophil extracellular trap (d) in the neutrophil samples after antigenic stimulation in the studied groups.

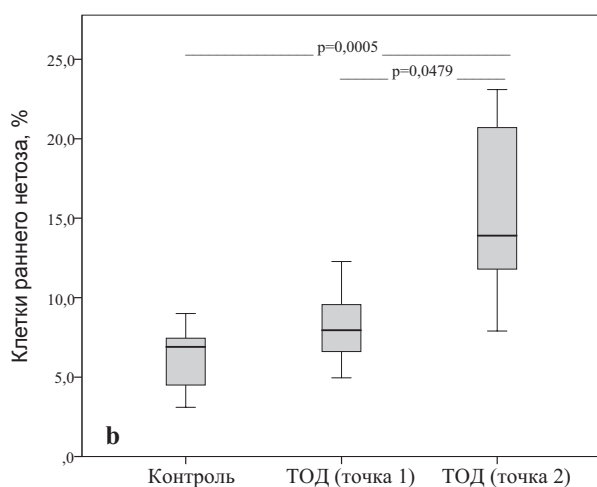
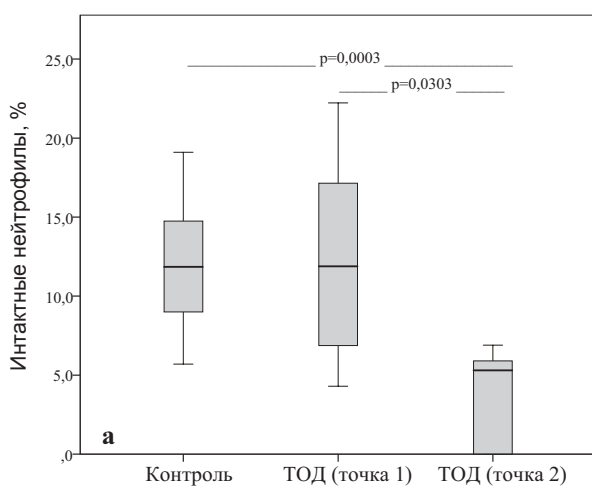


Рисунок 3. Доля активированных (а) и гиперактивированных (б) форм нейтрофилов в препаратах нейтрофилов после антигенной стимуляции в исследуемых группах.

Figure 3: Proportion of activated (a) and hyperactivated (b) forms of neutrophils in the neutrophil samples after antigenic stimulation in the groups studied.

Меньшее количество интактных нейтрофилов у больных туберкулезом до начала химиотерапии вероятно связано с их более высокой способностью к формированию НВЛ, поскольку большая часть нейтрофилов у больных из этой группы переходит в состояние активации. Интересным на наш взгляд является разнонаправленное изменение доли активированных и гиперактивированных нейтрофилов в группах ТОД до и после химиотерапии. Так, в группе ТОД до проведения терапии чаще обнаруживаются активированные нейтрофилы, тогда как наибольшее количество гиперактивированных нейтрофилов наблюдается после проведения химиотерапии. Высокий процент гиперактивированных форм нейтрофилов в препарате после лечения, вероятно, может быть связан со своего рода торможением процесса формирования НВЛ на стадии гиперактивации, что, свидетельствует о снижении пронетотического потенциала нейтрофила. Известно, что некоторые антибиотики способствуют снижению формирования НВЛ и/или деградации уже сформированных внеклеточных ловушек [11]. Возможно, что аналогичные эффекты могут наблюдаться у противотуберкулезных препаратов. Однако, для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования.

Выводы. В проведенном исследовании было показано, что по результатам шестимесячного курса химиотерапии туберкулеза органов дыхания достигается уменьшение способности нейтрофилов к образованию НВЛ. При этом, снижение происходит преимущественно за счет облаковидных НВЛ, ассоциируемых в научных публикациях с иммунопатологией. Таким образом, исследование способности нейтрофилов к образованию НВЛ может в дальнейшем быть использовано в качестве базовой технологии при разработке лабораторного теста для оценки эффективности химиотерапии туберкулеза органов дыхания.

Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-10043, <https://rscf.ru/project/23-25-10043/>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaguthi G, Nduba V, Nyokabi J, et al. Chest Radiographs for Pediatric TB Diagnosis: Interrater Agreement and Utility. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014; 2014: 291841. DOI: 10.1155/2014/291841
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; Module 3: Diagnosis – Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2021; 164 p. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342331/9789240029415-eng.pdf>
3. Yousefi S, Simon HU. NETosis – Does It Really Represent Nature’s “Suicide Bomber”? *Front Immunol.* 2016; 7: 328. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00328
4. Malachowa N, Kobayashi SD, Freedman B, et al. Staphylococcus aureus leukotoxin GH promotes formation of neutrophil extracellular traps. *J Immunol.* 2013; 191 (12): 6022-6029. DOI: 10.4049/jimmunol.1301821
5. Cavalcante-Silva LHA, Almeida FS, Andrade AG, et al. *Mycobacterium tuberculosis* in a Trap: The Role of Neutrophil Extracellular Traps in Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (14): 11385. DOI: 10.3390/ijms241411385.
6. Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Кириченко Н.А., Мордык А.В. Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: № 2021129097: заявл. 06.10.2021: опублик. 23.03.2022 / заявитель ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. – 20 с. [Novikov DG, Zolotov AN, Kirichenko NA, Mordyk AV. Patent № 2768152 С1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577: Sposob obnaruzheniya neytrofil'nykh vnekletochnykh lovushek v supravital'no okrashennom preparate krovi: № 2021129097 : yayavleniye 06 oktyabrya 2021 : opublikovano 23 marta 2022 [Patent № 2768152 С1 Russian Federation, IPC G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577: Method for detecting neutrophil extracellular traps in a supravitally stained blood preparation : No. 2021129097 : application 06 October 2021 : published 23 March 2022]. Omskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Omsk State Medical University]. 2022; 20 p. (in Russ.)].
7. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303 (5663): 1532-1535. DOI: 10.1126/science.1092385
8. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol.* 2012; 198 (5): 773-783. DOI: 10.1083/jcb.201203170
9. Fu X, Liu H, Huang G, Dai SS. The emerging role of neutrophils in autoimmune-associated disorders: effector, predictor, and therapeutic targets. *Med Comm (2020).* 2021; 2 (3): 402-413. DOI: 10.1002/mco2.69
10. Zhao Y, Marion TN, Wang Q. Multifaceted Roles of Neutrophils in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res.* 2019; 2019: 7896738. DOI: 10.1155/2019/7896738
11. Duan Z, Xie T, Chu C, et al. De-escalation antibiotic therapy alleviates organ injury through modulation of NETs formation during sepsis. *Cell Death Discov.* 2021; 7 (1): 345. DOI: 10.1038/s41420-021-00745-0