

Экссудативный и продуктивный типы воспалительной тканевой реакции при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких и факторы, их определяющие

А.В. Мордык¹, О.Г. Иванова¹, К.Ю. Самсонов¹, А.Н. Золотов¹, Д.Г. Новиков¹, А.Р. Ароян²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

² БУЗОО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», Омск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В условиях стабильного снижения заболеваемости и смертности населения от туберкулеза особое значение приобретает необходимость повышения эффективности лечения впервые выявленных больных, что обеспечивается не только рациональным выбором стандартных режимов противотуберкулезной химиотерапии, но и обоснованным применением лекарственных средств-адьювантов.

Ц е л ь . Оценка особенностей нетозоформирующей функции нейтрофилов у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких при экссудативном и продуктивном типах воспалительной тканевой реакции.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В рандомизированное проспективное исследование включены 180 больных 18–59 лет с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, которых разделили на две группы: 1-я группа – 120 больных, характеристики патологического процесса у которых соответствовали экссудативному типу воспалительной тканевой реакции; 2-я группа – 60 больных с процессом, характеризующимся преимущественно продуктивным типом воспалительной тканевой реакции. Нетозоформирующую способность нейтрофилов оценивали по авторской методике Д.Г. Новикова с коллегами, в образцах сыворотки периферической крови определяли содержание цитруллинированного гистона Н3.

Р е з у л ь т а т ы . У пациентов с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции отмечено более массивное бактериовыделение (на 34,8 % выше), рост культуры патогена – микобактерии туберкулеза был более быстрым (менее 30 дней) и более массивным (+++), чем при продуктивной тканевой реакции. Способность лейкоцитов периферической крови к формированию облаковидных нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) при экссудативном типе воспалительной тканевой реакции была в 8,5 раз выше, чем при продуктивном типе; нитевидные НВЛ формировались на 10 % чаще, что сопровождалось высоким содержанием цитруллинированного гистона Н3 в сыворотке крови пациентов.

З а к л ю ч е н и е . Выявленные особенности нетозоформирования при экссудативном типе воспалительной тканевой реакции имеют существенное значение и могут служить дополнительным диагностическим критерием активности воспаления при туберкулезе легких, что следует учитывать при создании моделей прогноза – вариантов (благоприятного, неблагоприятного) течения туберкулеза легких и обосновании показаний к проведению и выбору схем адьювантной терапии.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез легких, нейтрофильные внеклеточные ловушки, цитруллинированный гистон Н3.

Образец цитирования: Мордык А.В., Иванова О.Г., Самсонов К.Ю., Золотов А.Н., Новиков Д.Г., Ароян А.Р. Экссудативный и продуктивный типы воспалительной тканевой реакции при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких и факторы, их определяющие // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):7-17. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-7-17

Поступила в редакцию 02.10.2024
Прошла рецензирование 06.11.2024
Принята к публикации 02.12.2024

Автор, ответственный за переписку
Иванова Ольга Георгиевна: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

Received 02.10.2024
Revised 06.11.2024
Accepted 02.12.2024

Corresponding author
Olga G. Ivanova: Omsk State Medical University, 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russia.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

Exudative and productive types of inflammatory tissue response in newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis and factors determining them

A.V. Mordyk¹, O.G. Ivanova¹, K.Yu. Samsonov¹, A.N. Zolotov¹, D.G. Novikov¹, A.R. Aroyan²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . In the context of a steady decline in the tuberculosis morbidity and mortality, the need to improve the effectiveness of treatment of newly diagnosed patients is of particular importance, which is ensured not only by a rational choice of standard anti-tuberculosis chemotherapy regimens, but also by the appropriate use of pharmaceutical adjuvants.

A i m . Evaluation of the features of NET-forming (NETs – neutrophil extracellular traps) function of neutrophils in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis in exudative and productive types of inflammatory tissue response.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The randomized prospective study included 180 patients aged 18–59 years with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis divided into two groups: group 1 – 120 patients whose pathological process characteristics corresponded to the exudative type of inflammatory tissue response; group 2 – 60 patients with a process characterized predominantly by the productive type of inflammatory tissue response. The NET-forming ability of neutrophils was evaluated according to the author's method of D.G. Novikov and colleagues, therefore, the content of citrullinated histone H3 was determined in peripheral blood serum samples.

R e s u l t s . Patients with the exudative type of inflammatory tissue response had more active bacterial shedding (34.8% higher), the growth of *Mycobacterium tuberculosis* culture was faster (less than 30 days) and more massive (+++) than in productive tissue reaction. The ability of peripheral blood leukocytes to form cloud-like NETs in the exudative type of inflammatory tissue response was 8.5 times higher than in the productive type; thread-like NETs formed 10% more often, which was accompanied by a high content of citrullinated histone H3 in the blood serum of patients.

C o n c l u s i o n . The revealed peculiarities of NET-formation in the exudative type of inflammatory tissue response are essential, and can serve as an additional diagnostic criterion of activity and severity of inflammation in pulmonary tuberculosis, which should be considered when developing prognosis models – variants (favorable, unfavorable) of the course of pulmonary tuberculosis and substantiation of indications for adjuvant therapy and choice of its regimen(s).

Keywords: infiltrative pulmonary tuberculosis, neutrophil extracellular traps, citrullinated histone H3.

Citation example: Mordyk A.V., Ivanova O.G., Samsonov K.Yu., Zolotov A.N., Novikov D.G., Aroyan A.R. Exudative and productive types of inflammatory tissue response in newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis and factors determining them. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):7-17. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-7-17

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современной эпидемической ситуации по туберкулезу, характеризующейся стабильным снижением заболеваемости и смертности населения, особое значение приобретает необходимость повышения эффективности лечения впервые выявленных больных [1]. Последнее обеспечивается не только рациональным выбором стандартных режимов противотуберкулезной химиотерапии на основе результатов тестов на лекарственную чувствительность возбудителя, но и применением лекарственных средств-адьювантов, назначение которых может быть персонализированным с учетом особенностей

INTRODUCTION

In the current epidemic situation of tuberculosis, characterized by a steady decrease in morbidity and mortality, the need to improve the effectiveness of treatment of newly diagnosed patients is of particular importance [1]. The latter is ensured not only by rational choice of standard regimens of anti-tuberculosis chemotherapy based on the results of tests for drug susceptibility of the pathogen, but also by the use of pharmaceutical adjuvants, prescribing of which can be personalized in dependence to the peculiarities of inflammatory tissue responses inherent in the nature of tuberculosis process of a particular patient. These features are determined by a num-

воспалительных тканевых реакций, свойственных характеру туберкулезного процесса конкретного пациента. Эти особенности определяются рядом факторов – степенью нарушения клеточного и гуморального иммунитета, полиморфизмом генов про- и противовоспалительных цитокинов и функций нейтрофильных гранулоцитов, как одной из наиболее обширных групп иммунокомпетентных клеток, стоящих «на первой линии защиты организма от патогенов различного характера» [2].

Основными защитными функциями нейтрофилов являются фагоцитоз, дегрануляция и нетоз [3]. Нетозом (англ. NETosis) называют форму программируемой клеточной гибели, сопровождаемую деконденсацией хроматина, фрагментацией и дезагрегацией ядерных мембран, смешиванием ядерных структур с цитоплазмой и высвобождением их вместе с содержимым гранул во внеклеточное пространство при нарушении целостности цитоплазматической мембраны [4]. Публикации, отражающие особенности нетозоформирующей функции лейкоцитов в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции при туберкулезе, отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

Экссудативный тип воспалительной тканевой реакции при туберкулезе характеризуется выраженным дисбалансом в системе клеточного и гуморального иммунитета, снижением количества CD4+, CD8+ лимфоцитов, индекса CD4+/CD8+, повышением содержания провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, снижением уровня интерферона-гамма (ИФН-γ) [5]. Для продуктивной воспалительной тканевой реакции свойственны минимальные изменения в системе клеточного и гуморального иммунитета, отсутствие выраженного снижения/повышения содержания ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α, ИФН-γ [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка особенностей нетозоформирующей функции нейтрофилов у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным и продуктивным типами воспалительной тканевой реакции как возможных предикторов неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания и определения показаний к проведению адьювантной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рандомизированное проспективное исследование выполнено в рамках научно-исследования

факторов – степенью impairment of cellular and humoral immunity, polymorphism of genes of pro- and anti-inflammatory cytokines and functions of neutrophil granulocytes as one of the most extensive groups of immunocompetent cells which are integrated into the first line of defense of the body against pathogens of different types [2].

The main protective functions of neutrophils are phagocytosis, degranulation, and NETosis (NETs – neutrophil extracellular traps) [3]. NETosis is a form of programmed cell death accompanied by decondensation of chromatin, fragmentation and disaggregation of nuclear membranes, mixing of nuclear structures with the cytoplasm and their release along with the contents of granules into the extracellular space when the the cytoplasmic membrane is compromised [4]. There are no publications about the peculiarities of the NET-forming function of leukocytes depending on the type of inflammatory tissue response in tuberculosis in both domestic and foreign literature.

The exudative type of inflammatory tissue response in tuberculosis is characterized by a pronounced imbalance in the system of cellular and humoral immunity, a decrease in the number of CD4+, CD8+ lymphocytes, the CD4+/CD8+ ratio, an increase in the content of proinflammatory cytokines and inflammatory mediators, a decrease in the level of interferon-gamma (IFN-γ) [5]. The inflammatory reaction of productive type is characterized by minimal changes in the system of cellular and humoral immunity, the absence of a pronounced decrease/increase in the content of IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, TNF-α, IFN-γ [5].

AIM OF THE RESEARCH

Evaluation of the features of the neutrophil NET-forming function in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis with exudative and productive types of inflammatory tissue response as possible predictors of the unfavorable course of pulmonary tuberculosis and determination of indications for adjuvant therapy.

MATERIALS AND METHODS

The randomized prospective study was performed as part of the research work “Technologies for patient-oriented management of various age groups of children and adults with latent tuberculosis infection, drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with various comorbidity indices based on an advanced assessment of the functional characteristics of neutrophil leukocytes and the selection of adjuvants for chemotherapy”, No. GR

тельской работы «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых с латентной туберкулезной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адъювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024, по Государственному заданию Минздрава России № 056-00066-24-00 от 28.12.2023 (Соглашение от 24.01.2024) и одобрено локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 16 от 28.12.2023).

В исследовании приняли участие 180 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в соответствии с критериями включения: впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст 18–59 лет, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании, отсутствие сопутствующих инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты и др.). Критериями исключения являлись: туберкулез легких, зарегистрированный более одного года назад, возраст моложе 18 и старше 59 лет, отсутствие информированного согласия пациента, отказ от участия в исследовании, наличие ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов. Пациенты были рандомизированы в две группы по результатам стандартного комплексного (клинического, лабораторного, рентгенологического) обследования. В 1-ю группу были включены 120 больных (98 (81,7 %) мужчин, 22 (18,3 %) женщины; средний возраст $44,2 \pm 12,7$ года), клинико-лабораторные характеристики которых соответствовали экссудативному типу воспалительной тканевой реакции (распространенный процесс с поражением, занимающим более 2 сегментов легкого, деструкцией легочной ткани (у 100% больных, включенных в исследование), массивным бактериовыделением и выраженными изменениями клинического и биохимического анализа крови воспалительного характера). Во 2-ю группу вошли 60 больных (42 (70 %) мужчины, 18 (30 %) женщин ($\chi^2 = 3,150$; $p = 0,076$); средний возраст $45,3 \pm 11,9$ года ($t = -0,055$; $p = 0,956$), у которых рентгенолабораторные проявления туберкулеза позволяли предположить наличие продуктивной воспалительной тканевой реакции (ограниченный процесс, не более 1-2 сегментов легкого, отсутствие деструкции легочной ткани, массивного бактериовыделения, умеренные или незначи-

124021500060-1 dated 15.02.2024, according to the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00066-24-00 dated 28.12.2023 (Agreement dated 24.01.2024) and approved by the local Ethics Committee of Omsk State Medical University (Protocol No. 16 dated 28.12.2023).

The study included 180 patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis according to the inclusion criteria: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, age 18–59 years, informed consent of the patient to participate in the study, absence of concomitant infectious diseases (HIV infection, viral hepatitis, etc.). Exclusion criteria were: pulmonary tuberculosis diagnosed more than one year ago, age younger than 18 and older than 59 years, lack of informed consent of the patient, refusal to participate in the study, HIV infection, viral hepatitis. Patients were randomized into two groups according to the results of standard comprehensive (clinical, laboratory, radiological) examination. Group 1 included 120 patients (98 (81,7%) men, 22 (18,3%) women; mean age $44,2 \pm 12,7$ years) whose clinical and laboratory characteristics corresponded to the exudative type of inflammatory tissue response (extensive pathological process with lesions in >2 lung segments, destruction of lung tissue (in 100% of patients included in the study), active bacterial shedding and marked inflammatory changes in complete blood count and blood biochemistry). Group 2 included 60 patients (42 (70%) men, 18 (30%) women ($\chi^2 = 3,150$; $p = 0,076$); mean age $45,3 \pm 11,9$ years ($t = -0,055$; $p = 0,956$) whose radiological manifestations and laboratory findings of tuberculosis suggested the presence of the productive type of inflammatory tissue response (limited pathological process, lesions not more than 1–2 lung segments, absence of lung tissue destruction and active bacterial shedding, moderate or insignificant inflammatory changes in complete blood count and blood biochemistry). The control group consisted of 30 healthy volunteers (20 (70%) men, 10 (30%) women; mean age $44,7 \pm 3,2$ years).

The NET-forming function of neutrophils was evaluated according to the method of D.G. Novikov et al. (2021) [6]. An isolated sample of the neutrophil fraction, with a concentration of 5000 cells/ μ l, that was obtained from a sample of heparinized venous blood no later than 30 min after sampling, was examined. A mixture of *Lactobacillus* (*L.*) *reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* and *Bifidobacterium longum* was used as a promoter of NETosis. The sample of the neutrophil fraction was mixed at 37,0°C for 30 min with a culture of lactobacilli and bifidobacte-

тельные воспалительные изменения в клиническом и биохимическом анализах крови). Контрольную группу составили 30 здоровых волонтеров (20 (70 %) мужчин, 10 (30 %) женщин; средний возраст $44,7 \pm 3,2$ года).

Нетозоформирующую функцию нейтрофилов оценивали по методике Д.Г. Новикова с соавт. (2021) [6]. Исследовали изолированный образец фракции нейтрофилов, концентрация которых составляла 5000 клеток/мкл, полученный из пробы гепаринизированной венозной крови не позднее 30 мин с момента взятия образца. В качестве стимулятора нетоза использовали смесь *Lactobacillus (L.) reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*. Образец фракции нейтрофилов смешивали при температуре $37,0^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин с культурой лакто- и бифидобактерий в соотношении 10:1. Для контроля 10 объемных единиц нейтрофилов инкубировали при тех же температурных условиях в течение 30 мин с 1 объемом 0,9% раствора хлорида натрия. После инкубации образцы фракций нейтрофилов окрашивали раствором ДНК-интеркалирующего красителя иодида пропидия после обработки предметного стекла моноклональными антителами к CD15+, меченными FITC. При люминесцентной микроскопии в препарате «раздавленная капля» подсчитывали процентное соотношение разных стадий активации нейтрофильных клеток и разные типы нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), а также интактных нейтрофилов, не участвующих в процессе формирования НВЛ.

В препарате идентифицировали:

- 1) интактные нейтрофилы (клетки с прокрашенной цитолеммой без прокрашенного ядра);
- 2) гипоактивированные нейтрофилы (цитолемма прокрашена, ядро слабо прокрашено);
- 3) активированные нейтрофилы (цитолемма прокрашена, ядро обычных размеров и формы);
- 4) гиперактивированные нейтрофилы (цитолемма прокрашена, ядро увеличено в размерах, касается цитолеммы);
- 5) клетки раннего нетоза – гиперактивированные, с начальными признаками нетоза – поверхностные структуры ярко-зеленого цвета и увеличенные в размере, красно-оранжевое ядро с видимым выходом ядерного вещества хотя бы в одной локации, но не окружающим клетку со всех сторон;
- 6) облаковидные НВЛ (неструктурированная ДНК располагается вокруг нейтрофила в виде облака);

рия in a ratio of 10:1. For control, 10 volume units of neutrophils were incubated under the same temperature conditions for 30 min with 1 volume of 0,9% sodium chloride solution. After incubation, samples of neutrophil fractions were stained with a solution of DNA intercalating dye propidium iodide after the glass slide treatment with FITC-labeled monoclonal antibodies to CD15+. During luminescent microscopy the percentage of different stages of neutrophil cell activation and different types of NETs, as well as intact neutrophils not involved in the NET-formation, was calculated in the microscopic slide specimen.

In the preparation were identified:

- 1) intact neutrophils (cells with stained cytolemma without stained nucleus);
- 2) hypoactivated neutrophils (stained cytolemma, weakly stained nucleus);
- 3) activated neutrophils (stained cytolemma, the nucleus of normal size and shape);
- 4) hyperactivated neutrophils (stained cytolemma, enlarged nucleus, touches the cytolemma);
- 5) cells of early NETosis, hyperactivated, with initial signs of NET-formation – the surface structures are bright green in color and enlarged, the red-orange nucleus with a visible release of nuclear matter in at least one location, but not surrounding the cell from all sides;
- 6) cloud-like NETs (unstructured DNA is located around the neutrophil in the form of a cloud);
- 7) thread-like NETs (thread-like-reticulated structure, in several times the size of the involved neutrophil).

The NET capture coefficient was determined using the ratio of the total number of trapped bacteria that are a part of the NETosis promoter (probiotic cultures) to the total number of NETs (both cloud-like and thread-like) found in the preparation studied [6, 7].

The content of citrullinated histone H3 was determined in peripheral blood serum samples in accordance with the instructions of the manufacturer of the Citrullinated Histone H3 (Clone 11D3) ELISA Kit (Cayman Chemical Company, USA).

Statistical processing of the study results was carried out using STATISTICA 12.0. Variables of descriptive statistics (M , m , σ , 95% confidence interval, Me , $Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$) were calculated. The comparison of the values of quantitative variables was preceded by an assessment of the distribution of the trait using the Shapiro-Wilk test. With non-normal distribution, the values of the quantitative variables are represented as Me and interquartile intervals ($Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$); with a normal distribution, as $M \pm m$. The dif-

7) нитевидные НВЛ (нитчато-сетчатая структура, в несколько раз больше размера вовлеченного нейтрофила).

Определяли коэффициент захвата НВЛ по отношению общего числа фиксированных в ловушке бактерий, входящих в состав стимулятора нетоза (культуры пробиотиков), к суммарному количеству НВЛ (как облаковидных, так и нитевидных), обнаруженных в исследованном препарате [6, 7].

Содержание цитруллинированного гистона Н3 определяли в пробах сыворотки периферической крови в соответствии с инструкцией производителя тест-системы Citrullinated Histone H3 (Clone 11D3) ELISA Kit (Cayman Chemical Company, США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Рассчитывали показатели описательной статистики (M , m , σ , 95% доверительный интервал, Me , $Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$). Сравнению величин количественных переменных предшествовала оценка характера распределения признака по результатам теста Шапиро – Уилка. При распределении, отличном от нормального, величины количественных переменных представлены в виде Me и интерквартильных интервалов ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$); при нормальном распределении – в виде $M \pm m$. Различия количественных переменных в двух независимых группах определяли с помощью непарного t -критерия Стьюдента, U -критерия Манна – Уитни, в трех группах (1-й, 2-й и контрольной) – критерия Крускала – Уоллиса. Различия величин качественных переменных определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона, при $n < 5$ использовали точный тест Фишера. Корреляционный анализ включал расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микобактерии туберкулеза (МБТ) в мазке мокроты, выявляемые методом люминесцентной микроскопии, на 64,1 % ($p = 0,0001$) чаще выявлялись у пациентов 1-й группы (табл. 1), как и массивное бактериовыделение с обнаружением более 10 кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в одном поле зрения ($p = 0,00001$).

Анализ сроков появления признаков роста колоний МБТ на среде Левенштейна – Йенсена и его интенсивности представлен в табл. 2. Частота выявления роста культуры МБТ, выделенной у пациентов в группах сравнения в сроки

различий в значениях количественных переменных в двух независимых группах были определены с помощью непарного t -теста, теста Манна-Уитни U -тест, и теста Крускала-Уоллиса в трех группах (1, 2, и контроль). Различия в значениях качественных переменных были определены с помощью теста Пирсона χ^2 ; если $n < 5$, тест Фишера был использован. Анализ корреляции включал расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Различия были рассмотрены как значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Mycobacterium tuberculosis (MBT) in sputum smear detected by luminescent microscopy was 64,1% ($p = 0,0001$) more likely to be found in patients of group 1 (Table 1), as well as active bacterial shedding with the detection of more than 10 acid-fast mycobacteria (AFM) in one field of view ($p = 0,00001$).

The analysis of the timing of the appearance of signs of MBT colony growth on Lowenstein-Jensen medium and its intensity is presented in Table 2. The frequency of detection of MBT culture growth isolated from patients in the studied groups for 31–60 days was similar (26,7% in groups 1 and 2, $p = 1,000$). Strains showing culture growth in the period of less than 30 days from the moment of plating on the media were 24,2% more often observed in patients of group 1 ($p = 0,0008$). Massive growth (over 100 CFU) was recorded 28,1% more often in group 1 ($p = 0,0001$). MBT culture growth earlier than 30 days after plating and CFU >100 was more than 3 times common in group 1, but the differences were not statistically significant ($p = 0,668$).

The ability of isolated neutrophil fractions obtained from patients of the compared groups to form NETs is shown in Table 3. As seen from the table, the noted ability of neutrophils to form NETs in patients of groups 1 and 2 had significant differences. Neutrophils of patients in group 1 were statistically significantly more likely (by 27,8%) than in group 2 to form cloud-like NETs ($p = 0,025$); in addition, the proportion of early NETosis cells in the preparations of patients in group 1 after the action of the probiotic promoter was statistically significantly lower (by 7,3%, $p = 0,013$), as well as the proportion of activated neutrophils (by 10,2%; $p = 0,002$). There was a tendency to a decrease in the proportion of thread-like NETs in group 2 compared to group 1: the median proportion of the thread-like NETs in group 2 was 10% less than in group 1 ($p = 0,015$).

Statistically significant ($p = 0,005$, Mann-Whitney U -test) increase in the content of citrullinated

Таблица 1. Бактериовыделение и его массивность по результатам анализа мокроты методом люминесцентной микроскопии на момент подтверждения диагноза туберкулеза, абс. (%)**Table 1.** Bacterial shedding and its activity according to the results of sputum smear microscopy at the time of confirming the tuberculosis diagnosis, abs. (%)

Признак Index	1-я группа Group 1 n = 120	2-я группа Group 2 n = 60	χ^2	p
Бактериовыделение на момент подтверждения диагноза Bacterial shedding at the time of the diagnosis confirmation	88 (73,3)	11 (9,2)	48,89	0,0001
Массивность бактериовыделения: Activity of bacterial shedding:				
10–99 КУМ в 100 п/з (+) 10–99 AFM in 100 f/v (+)	21 (17,5)	5 (8,3)	2,72	0,099
1–10 КУМ в 1 п/з (++) 1–10 AFM in 1 f/v (++)	21 (17,5)	4 (6,7)	3,07	0,003
более 10 КУМ в 1 п/з (+++) more 10 AFM in 1 f/v (+++)	46 (38,3)	2 (3,3)*	23,30	0,00001

П р и м е ч а н и я : КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; п/з – поле зрения.

* Точный тест Фишера.

N o t e : AFM – acid-fast mycobacteria; f/v – field of view.

* Fisher's exact test.

31–60 дней, была одинаковой (26,7 % в 1-й и 2-й группах, $p = 1,000$). Штаммы, дающие рост культуры в интервале менее 30 дней с момента посева на среду, на 24,2 % чаще наблюдали у пациентов 1-й группы ($p = 0,0008$). Массивный рост (свыше 100 КОЕ) регистрировали на 28,1 % чаще у лиц 1-й группы ($p = 0,0001$). Рост культуры МБТ ранее 30 дней с момента посева с количеством КОЕ >100 более чем в 3 раза чаще встречался в 1-й группе, но различия не были статистически значимыми ($p = 0,668$).

histone H3 was detected in the blood serum of patients in group 1 compared with that in group 2. In group 2, the median of this indicator was 1,4 pg/ml, and the interquartile range was 0.8–1.7 pg/ml. In group 1, the median content was 25.8 pg/ml, and the interquartile range was from 2,6 to 34,2 pg/ml. The correlation analysis revealed strong correlations between the content of citrullinated histone H3 in the blood and the percentage of thread-like NET in the preparation after stimulation ($R_s = 0,92$; $p = 0,007$); between the content of citrullinated his-

Таблица 2. Скорость и интенсивность роста культуры микобактерий туберкулеза на среде Левенштейна – Йенсена в группах исследования, абс. (%)**Table 2.** Rate and intensity of *Mycobacterium tuberculosis* culture growth on Lowenstein-Jensen medium in the study groups, abs. (%)

Признак Index	1-я группа Group 1 n = 120	2-я группа Group 2 n = 60	χ^2	p
Скорость роста / Growth rate:				
до 30 дней / up to 30 days	45 (37,5)	8 (13,3)*	11,24	0,0008
от 31 до 60 дней / 31–60 days	32 (26,7)	16 (26,7)	0,001	1,000
более 60 дней / >60 days	15 (12,5)	8 (13,3)*	0,02	0,874
Интенсивность роста / Growth intensity:				
1–20 КОЕ / CFU (+)	18 (14,9)	23 (38,3)	12,38	0,0009
21–100 КОЕ / CFU (++)	17 (14,1)	13 (21,7)	1,62	0,204
более 100 КОЕ (+++) / >100 CFU (+++)	44 (36,4)	5 (8,3)**	14,81	0,0001
Скорость роста менее 30 дней, интенсивность роста более 100 КОЕ (+++)	14 (11,7)	5 (8,3)**	0,18	0,668
Growth rate <30 days, growth rate >100 CFU (+++)				
Отсутствие роста / No growth	14 (11,7)	17 (27,0)	7,79	0,052

П р и м е ч а н и я : КОЕ – колониеобразующая единица.

* χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

** Точный тест Фишера.

N o t e : CFU – colony-forming unit.

* Pearson's χ^2 with Yates' correction.

** Fisher's exact test.

Таблица 3. Доля нейтрофилов в разной степени активации, видов НВЛ в препарате изолированных нейтрофилов, коэффициент захвата НВЛ после воздействия стимулятора нетоза *in vitro* [Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)] в группах
Table 3. The proportion of neutrophils in various stages of activation, the types of NETs in the preparation of isolated neutrophils, the NET capture coefficient after exposure to the NETosis promoter *in vitro* in the groups [Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)]

Показатели Indices	1-я группа Group 1 n = 120	2-я группа Group 2 n = 60	Контрольная группа Control group n = 30
Интактные нейтрофилы, % Intact neutrophils, %	50,2 (46,5; 54,7)	56,9 (38,3; 59,2)	55,2 (42,3; 57,1)
Активированные нейтрофилы, % Activated neutrophils, %	0,9 (0,7; 6,0) $p_{1-3} = 0,002$	11,1 (5,3; 11,5)	6,2 (2,2; 11,3)
Клетки раннего нетоза, % Cells of early NETosis, %	2,8 (1,6; 3,5) $p_{1-3} = 0,013$ $p_{1-2} = 0,005$	10,1 (8,2; 10,6)	6,1 (3,2; 9,7)
Облаковидные НВЛ, % Cloud-like NETs, %	32,2 (24,3; 46,8) $p_{1-2} = 0,025$	4,4 (3,2; 7,9)	4,3 (3,2; 6,3) $p_{1-0} = 0,0006$
Нитевидные НВЛ, % Thread-like NETs, %	27,8 (15,6; 34,3) $p_{1-2} = 0,015$	17,8 (9,1; 21,9)	16,0 (15,8; 19,2)
Коэффициент захвата НВЛ, число объектов на одну НВЛ NET capture coefficient, number of objects per single NET	0,72 (0,58; 0,97)	0,71 (0,22; 1,04)	0,72 (0,58; 0,96)

П р и м е ч а н и я : НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки.

p_{1-3} – статистически значимые различия показателей в группе 1 и контрольной группе (U-критерий Манна – Уитни); p_{1-2} – достоверность различий в группах 1 и 2 (U-критерий Манна – Уитни).

N o t e : NETs – neutrophil extracellular traps.

p_{1-3} – statistically significant differences in indices between groups 1 and the control (Mann-Whitney U-test); p_{1-2} – the significance of differences between groups 1 and 2 (Mann-Whitney U-test).

Способность изолированных фракций нейтрофилов, полученных от пациентов сравниваемых групп, к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек отражена в табл. 3. Как видно из таблицы, указанная способность нейтрофилов к образованию НВЛ у пациентов 1-й и 2-й групп имела значительные различия. Нейтрофилы пациентов 1-й группы статистически значимо чаще (на 27,8 %), чем во 2-й группе, формировали облаковидные НВЛ ($p = 0,025$); кроме того, в препарате пациентов 1-й группы после действия стимулятора-пробиотика доля клеток раннего нетоза была статистически значимо меньше (на 7,3 %, $p = 0,013$), как и доля активированных нейтрофилов (на 10,2 %; $p = 0,002$). Наблюдалась тенденция к уменьшению доли нитевидных НВЛ во 2-й группе по отношению к 1-й группе – медиана доли нитевидных НВЛ во 2-й группе была на 10 % меньше, чем в 1-й ($p = 0,015$).

В сыворотке крови больных 1-й группы определялось статистически значимое ($p = 0,005$, U-критерий Манна – Уитни) повышение содержания цитруллинированного гистона H3 в сравнении с показателями 2-й группы. Во 2-й группе медиана этого показателя составила 1,4 пг/мл, а интерквартильный интервал – 0,8–1,7 пг/мл. В 1-й группе медиана содержания составила

tone in the blood and the proportion of early NETosis cells in the preparation after stimulation ($r = 0,75$; $p = 0,042$).

In patients of group 1 (exudative type of inflammatory tissue response), massive bacterial growth of proliferous MBT strains was observed, which was accompanied by an increase in the content of citrullinated histone H3 in the blood serum, a decrease in the proportion of activated neutrophils and an increase in all types of formed NETs. Studies by several authors conducted earlier in the groups of adult tuberculosis patients showed that a higher concentration of citrullinated histone H3, forming which is closely associated with NETosis [8–10], correlates with the presence of cavities of lung destruction and the low effectiveness of anti-tuberculosis therapy [11]. This is consistent with our results, which showed a statistically significantly higher content of citrullinated histone H3 in the blood serum of patients with the exudative type of inflammatory tissue response compared to patients with the productive type of inflammation. The association of an increased content of citrullinated histone H3 with the proportion of the formed thread-like NETs is probably due to the fact that thread-like NET structures contain DNA and antibodies to myeloperoxidase and citrullinated histone H3 and represent a type of vital NETosis [12].

25,8 пг/мл, а интерквартильный интервал – от 2,6 до 34,2 пг/мл. Корреляционный анализ выявил наличие сильных корреляций между содержанием цитруллинированного гистона H3 в крови и процентом нитевидных НВЛ в препарате после стимуляции ($R_s = 0,92$; $p = 0,007$), а также между содержанием цитруллинированного гистона в крови и долей клеток раннего нетоза в препарате после стимуляции ($r = 0,75$; $p = 0,042$).

У пациентов 1-й группы (экссудативный тип воспалительной тканевой реакции) наблюдалось массивное бактериовыделение быстроразмножающихся штаммов МБТ, что сопровождалось увеличением содержания цитруллинированного гистона H3 в сыворотке крови, уменьшением доли активированных нейтрофилов и увеличением числа всех типов сформированных НВЛ. В исследованиях ряда авторов, проведенных ранее в группах взрослых больных туберкулезом, было установлено, что более высокая концентрация цитруллинированного гистона H3, процесс образования которого тесно связывают с нетозом [8–10], коррелирует с наличием полостей распада в легких и низкой эффективностью противотуберкулезной терапии [11]. Это согласуется с нашими результатами, показавшими статистически значимо большее содержание цитруллинированного гистона H3 в сыворотке крови больных с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции в сравнении с таковыми, выявленными у пациентов с продуктивным типом воспаления. Связь повышенного содержания цитруллинированного гистона H3 с долей сформированных нитевидных НВЛ, возможно, обусловлена тем, что нитевидные структуры НВЛ содержат ДНК и антитела к миелопероксидазе и цитруллинированному гистону H3 и представляют разновидность витального нетоза [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что у больных туберкулезом инфильтративные процессы с преобладанием экссудативного типа воспалительной тканевой реакции характеризуются массивным бактериовыделением, установленным методом люминесцентной микроскопии, а также быстрым (менее 30 дней) и массивным (+++) ростом возбудителя на плотной питательной среде.

Способность лейкоцитов периферической крови к формированию облаковидных НВЛ при экссудативном типе воспалительной тканевой реакции в 8,5 раз выше, чем при продуктивном

CONCLUSION

The results of the study showed that in tuberculosis patients, infiltrative processes with a predominance of the exudative type of inflammatory tissue response are characterized by active bacterial shedding, determined by luminescent microscopy, as well as rapid (less than 30 days) and massive (+++) growth of the pathogen on a solid medium.

The ability of peripheral blood leukocytes to form cloud-like NETs in the exudative type of inflammatory tissue response is 8.5 times higher than in the productive type. Thread-like NETs are also formed more frequently in this group of patients.

The significant predominance of citrullinated histone H3 in the blood serum of infiltrative pulmonary tuberculosis patients with the mainly exudative type of inflammatory tissue response was explained the abovementioned features of NETosis and can serve as an additional criterion for diagnosing tuberculosis with a tendency to progression, which should be considered when developing models for predicting the course of tuberculosis, substantiation of indications for adjuvant therapy and choice of its regimen(s).

Funding. The study was performed as part of the implementation of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation “Technologies for patient-oriented management of patients of various age groups of children and adults with latent tuberculosis, drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with various comorbidity indices based on an advanced assessment of the functional characteristics of neutrophilic leukocytes and the selection of adjuvants for chemotherapy”, No. GR 124021500060-1 dated 15.02.2024 (Agreement No. 056-03-2024-054 dated 24.01.2024; State Assignment No. 056-00066-24-00 dated 28.12.2023).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

типе. Нитевидные НВЛ также формируются чаще в этой группе больных.

Значительное преобладание содержания цитруллинированного гистона H3 в сыворотке крови больных инфильтративным туберкулезом легких с преимущественно экссудативным типом воспалительной тканевой реакции объясняет вышеуказанные особенности нетозообразования

и может служить дополнительным критерием диагностики туберкулеза с наклонностью к прогрессирующему течению, что следует учитывать при создании моделей прогноза течения туберкулеза, обоснования показаний к проведению и выбору схем соответствующей адъювантной терапии.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Минздрава России «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых

с латентной туберкулезной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адъювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024 г. (Соглашение от 24.01.2024 № 056-03-2024-054; Государственное задание № 056-00066-24-00 от 28.12.2023).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Гудзь П.А., Семенов Д.Ю., Сейтов Е.А., Хруцкий К.С. Фармакологический обзор адъювантных средств в современной фтизиатрии // Вестник Новгородского государственного университета. 2020;4(120):60-69. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69.
3. Воробьева Н.В., Черняк Б.В. NETosis: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии // Биохимия. 2020;85(10):1383-1397. DOI: 10.31857/S0320972520100061.
4. Матосова Е.В., Андрюков Б.Г. Антимикробные механизмы нейтрофилов как перспективные мишени для фармакологической модуляции неспецифической защиты организма // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2018;3:96-105. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-3-96-105.
5. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Константинова А.В., Франчук И.М. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) // Медицинский вестник Юга России. 2016;2:79-81.
6. Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Кириченко Н.А., Мордык А.В. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577: № 2021129097; Заявл.: 06.10.2021; Опубл.: 23.03.2022. 20 с.
7. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г. и др. Нетозформирующая способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом // Туберкулёз и болезни лёгких. 2023;101(3):78-86. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86.
8. Tilley D.O., Abuabed U., Zimny Arndt U. et al. Histone H3 clipping is a novel signature of human neutrophil extracellular traps // *elife*. 2022;11:e68283. DOI: 10.7554/eLife.68283.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 Pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12. (In Russ.)
2. Gudzy P.A., Semenov D.Yu., Seitov E.A., Khroutski K.S. Pharmacological review of adjuvant drugs in the modern phthisiology. *Vestnik NovSU*. 2020;4(120):60-69. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69. (In Russ.)
3. Vorobjeva N.V., Chernyak B.V. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry*. 2020;85(10):1383-1397. DOI: 10.31857/S0320972520100061. (In Russ.)
4. Matosova E.V., Andryukov B.G. Antimicrobial mechanisms of neutrophils as perspective targets for pharmacological modulation of non-specific protection of the organism. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;3:96-105. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-3-96-105. (In Russ.)
5. Shovkun L.A., Kampos E.D., Konstantinova A.V., Franchuk I.M. Differential-diagnostic characteristics of infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the nature of inflammatory tissue reaction (productive or exudative). *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;2:79-81. (In Russ.)
6. Novikov D.G., Zolotov A.N., Kirichenko N.A., Mordyk A.V. Method for detection of neutrophil extracellular traps in supravital stained blood sample. Russian Federation: Patent No. 2768152 C1; G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. No. 2021129097; Application 06.10.2021; Published 23.03.2022. 20 p. (In Russ.)
7. Mordyk A.V., Zolotov A.N., Novikov D.G. et al. NETosis-forming ability of neutrophils in patients with limited and disseminated tuberculous lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(3):78-86. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86. (In Russ.)
8. Tilley D.O., Abuabed U., Zimny Arndt U. et al. Histone H3 clipping is a novel signature of human neutrophil extracellular traps. *elife*. 2022;11:e68283. DOI: 10.7554/eLife.68283.
9. Wang Y., Li M., Stadler S. et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *J. Cell Biol.* 2009;184(2):205-213. DOI: 10.1083/jcb.200806072.

9. Wang Y., Li M., Stadler S. et al. Histone hypercitru-
lination mediates chromatin decondensation and
neutrophil extracellular trap formation // J. Cell Biol.
2009;184(2):205-213. DOI: 10.1083/jcb.200806072.
10. Cuthbert G.L., Daujat S., Snowden A.W. et al. His-
tone deimination antagonizes arginine methyla-
tion // Cell. 2004;118(5):545-553. DOI: 10.1016/j.
cell.2004.08.020.
11. De Melo M.G.M., Mesquita E.D.D., Oliveira M.M. et al.
Imbalance of NET and alpha-1-antitrypsin in tuber-
culosis patients is related with hyper inflammation
and severe lung tissue damage // Front. Immunol.
2019;9:3147. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03147.
12. Guillotin F., Fortier M., Portes M. et al. Vital NETosis
vs. suicidal NETosis during normal pregnancy and pre-
eclampsia // Front. Cell Dev. Biol. 2023;10:1099038.
DOI: 10.3389/fcell.2022.1099038.
10. Cuthbert G.L., Daujat S., Snowden A.W. et al. His-
tone deimination antagonizes arginine methyla-
tion. Cell. 2004;118(5):545-553. DOI: 10.1016/j.
cell.2004.08.020.
11. De Melo M.G.M., Mesquita E.D.D., Oliveira M.M.
et al. Imbalance of NET and alpha-1-antitrypsin in
tuberculosis patients is related with hyper inflamma-
tion and severe lung tissue damage. Front. Immunol.
2019;9:3147. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03147.
12. Guillotin F., Fortier M., Portes M. et al. Vital NETo-
sis vs. suicidal NETosis during normal pregnancy and
preeclampsia. Front. Cell Dev. Biol. 2023;10:1099038.
DOI: 10.3389/fcell.2022.1099038.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, про-
фессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, пуль-
монологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО
«Омский государственный медицинский универ-
ситет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID:
0000-0001-6196-7256.

Иванова Ольга Георгиевна – д-р мед. наук, доцент,
профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и
инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский госу-
дарственный медицинский университет» Мин-
здрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0003-
0208-3017.

Самсонов Кирилл Юрьевич – канд. мед. наук,
доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и
инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский госу-
дарственный медицинский университет» Мин-
здрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-
7029-812X.

Золотов Александр Николаевич – канд. мед.
наук, старший научный сотрудник центральной
научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО
«Омский государственный медицинский универ-
ситет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID:
0000-0001-7029-812X.

Новиков Дмитрий Георгиевич – канд. мед.
наук, заведующий центральной научно-исследо-
вательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский
государственный медицинский университет» Мин-
здрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0002-
4339-2222.

Ароян Анна Робертовна – заведующий по орга-
низации деятельности стационарных структурных
подразделений БУЗОО «Областной клинический
противотуберкулезный диспансер», Омск, Россия.
ORCID: 0000-0001-7029-812X.

ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Mordyk – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head,
Department of Phthisiology, Pulmonology and Infec-
tious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk,
Russia. ORCID: 0000-0001-6196-7256.

Olga G. Ivanova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor,
Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology
and Infectious Diseases, Omsk State Medical Univer-
sity, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0208-3017.

Kirill Yu. Samsonov – Cand. Sci. (Med.), Associate Pro-
fessor, Department of Phthisiology, Pulmonology and
Infectious Diseases, Omsk State Medical University,
Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7029-812X.

Alexander N. Zolotov – Cand. Sci. (Med.), Senior
Researcher, Central Research Laboratory, Omsk State
Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-
0001-7029-812X.

Dmitry G. Novikov – Cand. Sci. (Med.), Head, Central
Research Laboratory, Omsk State Medical University,
Omsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4339-2222.

Anna R. Aroyan – Executive in Charge of the organi-
zation of the activities of in-patient structural units,
Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Rus-
sia. ORCID: 0000-0001-7029-812X.