

Исследование мультинуклеации и апоптоза макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей и продукции ими катепсинов и матриксных металлопротеиназ

Д.А. Ильин

*ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

Актуальность изучения роли макрофагов и их многоядерных форм в патогенезе туберкулезного гранулематоза определяется его широкой распространенностью, наличием тяжелых социально-экономических последствий и некротических осложнений, которые основаны на высоком деструктивном потенциале макрофагов, связанном с ролью гидролаз в деградации компонентов внеклеточного матрикса. Цель исследования – изучить особенности реализации мультинуклеации, апоптоза и экспрессии ряда гидролаз у макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей. **Материал и методы.** В культурах перитонеальных клеток интактных и БЦЖ-инфицированных мышей линии BALB/c изучали интенсивность мультинуклеации и апоптоза макрофагов, особенности экспрессии ими матриксных металлопротеиназ (ММР-1, ММР-9), катепсинов (CatB, CatD), каспазы-3, белка p53. **Результаты.** Численность многоядерных макрофагов увеличивалась соответственно срокам эксперимента, имея максимальное значение на 3 месяца наблюдения, но через 2 месяца практически достигая этого уровня. Реализация апоптоза, мультинуклеации макрофагов имела сложный характер, обуславливая состав их субпопуляций. Динамика экспрессии исследованных гидролаз макрофагами указывала на их неравнозначную роль в некрозе тканей на различных этапах гранулемогенеза. Показана высокая функциональная способность многоядерных макрофагов к продукции ими гидролаз отдельных типов. Отмечена интенсивная экспрессия ММР-1 на ранних сроках гранулемогенеза и ее максимальное значение, как и экспрессии CatD на 3 месяца, и выраженная экспрессия ММР-9 на 6 месяцев. **Заключение.** Стимуляция у макрофагов пластических процессов в условиях БЦЖ-гранулематоза детерминирует формирование многоядерных макрофагов с высоким функциональным потенциалом и интенсивную экспрессию макрофагами гидролаз на 2 и 3 месяца гранулемогенеза. Это периоды высокого риска некротических осложнений туберкулезного гранулематоза, что целесообразно учитывать при разработке методов их профилактики и терапевтической коррекции.

Ключевые слова: макрофаги, мультинуклеация, апоптоз, матриксные металлопротеиназы, катепсины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю академику РАН В.А. Шкурупию.

Финансирование. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Ильин Д.А., email: ilindenis.ilin@yandex.ru

Для цитирования: Ильин Д.А. Исследование мультинуклеации и апоптоза макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей и продукции ими катепсинов и матриксных металлопротеиназ. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(2):52–57. doi: 10.18699/SSMJ20240206

Investigation of multinucleation and apoptosis of macrophages of BCG-infected mice and their production of cathepsins and matrix metalloproteinases

D.A. Il'in

*Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2*

Abstract

The relevance of the study of the role of macrophages and their multinucleated forms in the pathogenesis of tuberculous granulomatosis is determined by its wide prevalence, the presence of severe socio-economic consequences of its morbidity and necrotic complications, which are based on the high destructive potential of macrophages associated with the role of hydrolases in the degradation of extracellular matrix components. Aim of the study was to investigate the features of the multinucleation, apoptosis and expression of a number of hydrolases in macrophages of BCG-infected mice. **Material and methods.** The intensity of macrophage multinucleation and apoptosis, the peculiarities of their expression of matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-9), cathepsins (CatB, CatD), caspase-3, and p53 protein were studied in peritoneal cells cultures of intact and BCG-infected BALB/c mice. **Results.** The number of multinucleated macrophages increased according to the terms of the experiment, having a maximum value for 3 months of observation, but after 2 months almost reaching this level. The realization of apoptosis, multinucleation of macrophages had a complex character, determining the composition of their subpopulations. The dynamics of the expression of the studied hydrolases by macrophages indicated their unequal role in tissue necrosis at various stages of granulomogenesis. The high functional ability of multinucleated macrophages to produce hydrolases of certain types is shown. Intense expression of MMP-1 in the early stages of granulomogenesis and its maximum value, as well as CatD expression for 3 months, and strong expression of MMP-9 for 6 months were noted. **Conclusions.** Stimulation of plastic processes in macrophages under conditions of BCG-granulomatosis determines the formation of multinucleated macrophages with high functional potential and intensive expression of hydrolases by macrophages for 2 and 3 months of granulomogenesis. These are periods of high risk of necrotic complications of tuberculous granulomatosis, which should be taken into account when developing methods for their prevention and therapeutic correction.

Key words: macrophages, multinucleation, apoptosis, matrix metalloproteinases, cathepsins.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgement. The author expresses deep gratitude to his scientific supervisor, Academician of the Russian Academy of Sciences V.A. Shkurupiy.

Financing. The work was performed using the equipment of the Center for Collective Use «Proteomic Analysis», supported by funding from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Il'in D.A., email: ilindenis.ilin@yandex.ru

Citation: Il'in D.A. Investigation of multinucleation and apoptosis of macrophages of BCG-infected mice and their production of cathepsins and matrix metalloproteinases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):52–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240206

Введение

Сложная эпидемиологическая ситуация в отношении заболеваемости туберкулезным гранулематозом [1–3] обуславливает актуальность изучения аспектов его патогенеза и, в частности, роли в нем макрофагов (МФ) и их многоядерных форм [4]. Основу формирующихся туберкулезных гранул составляют МФ и их многоядерные производные [1], которые характеризуются высокой фагоцитарной активностью, имеющей клиринговое значение. Однако вследствие незавершенности процесса фагоцитоза (нарушения реакций фагосомно-лизосомного слияния) возможна длительная персистенция *Mycobacterium tuberculosis* в вакуолярном аппарате МФ, что лежит в основе активизации их синтетической функции. В этой связи следует упомянуть о продукции обширного комплекса белковых факторов, в частности, цитокинов с провоспалительным и профибротическим эффектами [5], а также гидролитических ферментов, детерминирующих реализацию продеструктивного потенциала ма-

крофагов [1], и структурных протеинов, например, молекул клеточной поверхности [4].

Стимуляция пластических процессов у МФ влечет их мультинуклеацию путем слияния и приобретения выраженного профибротического и продеструктивного потенциала. Мультинуклеация МФ вследствие их слияния играет ведущую роль в образовании гипертрофированных многоядерных МФ в условиях туберкулезного гранулематоза [5]. Другой процесс мультинуклеации МФ, amitotическое деление ядер, имеет при туберкулезном гранулематозе лишь вспомогательное значение в развитии субпопуляции полинуклеарных МФ [5]. Изучение реализации процессов гранулемогенеза [1] и мультинуклеации МФ [5] проясняет роль гистиоцитарных элементов гранулем. Кроме того, поскольку контроль состава субпопуляций МФ и их элиминация из гранул реализуются путем апоптоза, анализ экспрессии его маркеров, в частности каспазы-3 и белка p53 [6], повышает информативность исследования.

При туберкулезном гранулематозе в тканях органов отмечается формирование гранул, со-

державших значительное количество МФ с персистенцией в них *M. tuberculosis*, синтезирующих факторы с продеструктивным эффектом, который обуславливает развитие некроза [1, 7]. К этим факторам относятся гидролитические ферменты различных типов, обладающие протеолитическим эффектом [8, 9] и вовлеченные в деструкцию ткани [10]. Показано значение матриксных металлопротеиназ и катепсинов [11] в патогенезе туберкулезного гранулематоза, что связано с деградацией коллагена [12]. Кроме того, формирование многоядерных МФ производных вследствие мультинуклеации МФ в условиях туберкулезного гранулематоза приводит к гипертрофии этих клеток [4], что позволяет им приобрести высокий продеструктивный потенциал [1]. Но уточнения требует оценка роли субпопуляций МФ в продукции гидролаз отдельных типов в динамике гранулемогенеза для определения периода высокого риска развития некроза.

В качестве модели инфекционного гранулематоза выбрана модель экспериментального БЦЖ-гранулематоза, являющаяся адекватной для изучения молекулярных и клеточных механизмов патогенеза инфекционных гранулематозов [1], ее эффективность подтверждена экспериментальной практикой [4, 5]. Цель работы – изучить особенности реализации мультинуклеации, апоптоза и экспрессии ряда гидролаз у макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей.

Материал и методы

Исследование проводили *in vitro* на клетках перитонеального экссудата мышей-самцов линии BALB/c (массой 20 г), выделенных от интактных (контроль, $n = 6$) и БЦЖ-инфицированных животных ($n = 24$, по 6 животных в каждой группе). Мышам внутрибрюшинно однократно вводили вакцину БЦЖ в дозе 0,5 мг в 0,25 мл изотонического водного раствора NaCl. Эксперименты проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Мышей содержали при свободном доступе к пище и воде и выводили из эксперимента дислокацией шейных позвонков под эфирным наркозом через 1, 2 и 3 (период формирования типичных гранул) и 6 месяцев (элиминация МФ из гранул) после введения вакцины БЦЖ. Культуры перитонеальных клеток (10^6 клеток в 2 мл среды 199) инкубировали на покровных стеклах в течение 48 ч в планшетах для культуральных исследований, затем фиксировали 4%-м водным раствором формальдегида.

Цитологический анализ культур перитонеальных клеток проводили методами световой микроскопии при увеличении в 400 раз, используя микроскоп Axiostar Plus (Zeiss AG, Германия). Оценивали относительную численность (%) многоядерных (с двумя и более ядрами) МФ. Для оценки интенсивности процессов клеточной мультинуклеации определяли относительную численность МФ с цитоморфологическими признаками клеточного слияния (фузия) и амитотического деления ядер, затем – соотношение этих параметров (фузиоамитотический индекс, ФАИ). Экспрессию каспазы-3, p53, матриксных металлопротеиназ-1 (ММР-1) и -9 (ММР-9), катепсинов В (CatB) и D (CatD) в МФ определяли непрямым иммуноцитохимическим методом. Активность апоптоза МФ оценивали по относительной численности МФ с экспрессией каспазы-3 и белка p53. Относительную численность МФ, содержащих ММР-1, ММР-9, CatB, CatD, определяли дифференцированно в субпопуляциях моно- (О) и полинуклеаров (М).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Относительная численность многоядерных МФ транзитивно возрастала в течение трех месяцев эксперимента с максимальным значением на третий месяц от его начала (табл. 1). Относительная численность МФ, реализующих процессы клеточного слияния и амитоза, также увеличивалась с максимальным значением на третий месяц от начала эксперимента (в 17,7 и 2,8 раза соответственно) при отсутствии достоверных различий относительно контрольных значений этих параметров через 6 месяцев наблюдения. Аналогичным образом повышался ФАИ, что свидетельствует о преобладании процессов клеточного слияния над амитотическим делением ядер в образовании полинуклеарных МФ. Относительная численность МФ с экспрессией каспазы-3 и белка p53 в культурах всех экспериментальных групп была выше по сравнению с контролем соответственно в 8,5–41,0 и в 12,5–48,0 раза соответственно (см. табл. 1).

Относительная численность одно- и многоядерных МФ с экспрессией ММР-1, ММР-9, CatB и CatD постепенно возрастала, достигая максимальных значений к третьему месяцу, к

Таблица 1. Показатели интенсивности реализации процессов мультинуклеации и апоптоза МФ в культурах перитонеальных клеток мышей линии BALB/c**Table 1.** Indicators of the intensity of the implementation of the processes of macrophage multinucleation and apoptosis in peritoneal macrophage cultures of line BALB/c mice

Время после инъекции БЦЖ	Численность МФ, %			ФАИ	Численность МФ, %	
	Многоядерные	Фузия	Амитоз		Экспрессирующие каспазу-3	Экспрессирующие p53
Контроль	5,0 ± 0,4	0,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,30 ± 0,06	1,0 ± 0,1	0,4 ± 0,1
1 мес.	6,6 ± 0,5*	3,8 ± 0,4*	1,9 ± 0,2*	2,00 ± 0,2*	41,0 ± 2,0*	5,0 ± 0,8*
2 мес.	8,6 ± 0,7* [#]	4,3 ± 0,4*	2,3 ± 0,4*	1,87 ± 0,2*	35,0 ± 1,0* [#]	13,8 ± 1,1* [#]
3 мес.	8,8 ± 0,5*	5,3 ± 0,4*	2,8 ± 0,4*	1,89 ± 0,2*	8,5 ± 1,0* [#]	19,3 ± 2,0* [#]
6 мес.	6,5 ± 0,7 [#]	0,6 ± 0,2 [#]	1,3 ± 0,4 [#]	0,46 ± 0,1 [#]	35,0 ± 1,0* [#]	6,0 ± 0,7* [#]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – контроля, # – предыдущего срока наблюдения.

шестому месяцу наблюдения показатели, за исключением MMP-9, достоверно не отличались от контрольных значений (табл. 2). Так, экспрессия MMP-1, выполняющей противифибротическую функцию, через 3 месяца в одно- и многоядерных МФ увеличилась соответственно в 2,75 и 1,6 раза, MMP-9, участвующей в ремоделировании коллагенового матрикса на поздних сроках гранулемогенеза, – соответственно в 1,4 и 1,3 раза. Доля одно- и многоядерных МФ, содержащих CatB, который играет существенную роль в деградации коллагена, что влечет развитие некротических изменений в тканях, через 3 месяца повысилась соответственно в 1,8 и 1,4 раза, CatD, ответственного за гидролиз фагоцитированных белковых компонентов клеточного и тканевого детрита, – соответственно в 1,2 и 1,3 раза (см. табл. 2). Наи-

больший рост экспрессии выявлен в отношении MMP-1 и CatB, что, очевидно, связано с исходно более низкими ее значениями (в контроле) по сравнению с MMP-9 и CatD соответственно. Кроме того, многоядерные МФ являются признаком компенсаторной гипертрофии и поэтому обладают высоким функциональным потенциалом, что позволяет им играть значимую роль в продукции гидролаз отдельных типов. Например, интенсивность экспрессии MMP-1 и CatB в многоядерных МФ выше, чем у мононуклеарных МФ соответственно на первом и втором месяце наблюдения (см. табл. 2).

Таким образом, в условиях БЦЖ-гранулематоза происходит интенсификация клеточной фузии и амитотического деления ядер у МФ (см. табл. 1), обуславливающих образование их

Таблица 2. Доля одноядерных и многоядерных МФ, экспрессирующих MMP-1, MMP-9, CatB и CatD, в культурах перитонеальных клеток мышей линии BALB/c**Table 2.** The proportion of mononuclear and multinucleated macrophages expressing MMP-1, MMP-9, CatB and CatD in PC cultures of line BALB/c mice

Время после инъекции БЦЖ	Число ядер МФ	Доля МФ, %			
		MMP-1	MMP-9	CatB	CatD
Контроль	О	32,0 ± 3,0	61,3 ± 2,4	46,3 ± 3,8	78,0 ± 3,0
	М	55,4 ± 4,2 [^]	63,2 ± 1,9	58,3 ± 5,0	64,7 ± 4,2 [^]
1 мес.	О	54,8 ± 2,6*	68,3 ± 2,9	59,8 ± 2,9*	76,5 ± 2,6
	М	72,1 ± 2,5* [^]	70,3 ± 3,7	72,2 ± 5,6	68,1 ± 0,8 [^]
2 мес.	О	69,3 ± 2,2* [#]	70,8 ± 1,9*	64,3 ± 2,3*	79,8 ± 3,9
	М	75,2 ± 4,9*	70,1 ± 4,3	79,7 ± 2,8* [^]	70,7 ± 2,5
3 мес.	О	88,0 ± 2,0* [#]	84,0 ± 3,2* [#]	83,3 ± 3,4* [#]	91,0 ± 2,0* [#]
	М	88,9 ± 3,4*	83,1 ± 4,8*	82,3 ± 3,0*	83,6 ± 1,8* [#]
6 мес.	О	37,3 ± 3,0 [#]	74,8 ± 1,9* [#]	48,8 ± 2,6 [#]	69,3 ± 4,2 [#]
	М	60,7 ± 5,1 ^{#,^}	76,6 ± 4,7*	59,1 ± 4,3 [#]	68,3 ± 4,9 [#]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – контроля, # – предыдущего срока наблюдения; ^ – одноядерных МФ; О – одноядерные МФ, М – многоядерные МФ.

многоядерных форм; ведущий способ мультинуклеации МФ – клеточное слияние. Причиной наблюдаемых феноменов является увеличение продукции МФ цитокинов с фузогенным эффектом, обуславливающих регуляцию процесса слияния МФ [5]. Активация amitotического деления ядер МФ может иметь приспособительное значение, поскольку опосредованно служит оптимизации процессов белкового синтеза.

Интенсификация апоптоза МФ, возможно, обусловлена его индукцией проапоптогенными факторами, продукция МФ которых в условиях БЦЖ-гранулематоза должна существенно возрастать. Однако в период формирования зрелых гранул активность апоптоза МФ снижается, о чем свидетельствует суммарное количество МФ, содержащих каспазу-3 и p53. В этом плане наибольшее значение имеет уменьшение числа МФ с экспрессией фактора необратимого апоптоза (каспазы-3), а экспрессия p53 может иметь обратимый характер. Не исключено, что ингибирование апоптоза у МФ на данный срок, вероятно, обусловлено усилением продукции клетками антиапоптотических факторов либо связано с уменьшением интенсивности продукции проапоптогенных факторов, что требует последующего уточнения.

Сложный характер продукции МФ и их полинуклеаров MMP-1, MMP-9, CatB и CatD, вовлеченных в процессы деградации коллагенового матрикса, свидетельствует о неравнозначной роли этих факторов в реализации некроза тканей в динамике гранулемогенеза, требуя дальнейшего уточнения роли субпопуляций МФ в патогенезе туберкулезного гранулематоза. Значение матриксных металлопротеиназ и катепсинов не ограничивается их непосредственной ролью в образовании казеозного некроза вследствие деградации компонентов коллагенового матрикса, но в результате ее реализации возможен периферический рост гранул, что, приводя к увеличению их размеров, обуславливает нарушение трофических процессов в гранулах, детерминируя образование некроза. Следовательно, значение гидролаз в образовании некроза предопределено их участием в двух различных механизмах его формирования.

В этой связи заметим, что значения CatD и MMP-1 в патогенезе туберкулезного гранулематоза обусловлены высоким уровнем их антифибротической активности, причем активность MMP-1 реализуется вне зон деструкции, но в зонах сформированной волокнистой соединительной ткани [13]. В то же время интерес представляет роль матриксных металлопротеиназ и катепсинов других типов в процессах кавитации ткани [9, 11], поэто-

му был изучен характер экспрессии у МФ CatB и MMP-9 в связи с их значением соответственно в ремоделировании и в деградации коллагенового матрикса в сочетании с вышеуказанной ролью CatD и MMP-1 в гидролизе белковых компонентов коллагенового матрикса в динамике гранулемогенеза.

Другой патогенетический аспект связан с профибротическим эффектом продуктов деградации коллагена, присутствующих в ткани вследствие деструкции компонентов экстрацеллюлярного матрикса гидролазами. В этой связи подчеркнем наличие профибротического эффекта гидролитических ферментов различных типов. Так, комплексная регуляция матриксных металлопротеиназ дополняется действием провоспалительных цитокинов [9], обладающих противоположным эффектом в осуществлении процесса фиброобразования [14, 15]. Поэтому при проведении будущих исследований целесообразно сравнительное изучение характера продуцирования МФ отдельных субпопуляций гидролитических ферментов и цитокинов с профибротическим эффектом, поскольку процессы фиброобразования и некроза тканей патогенетически взаимосвязаны.

Заключение

Стимуляция пластических процессов в МФ в условиях БЦЖ-гранулематоза детерминирует формирование многоядерных МФ с высоким функциональным потенциалом. Наиболее высоким гидролитическим потенциалом обладают МФ через 2–3 месяца развития гранул. Полученные в используемой экспериментальной модели данные могут служить принципиальному пониманию общих патогенетически значимых аспектов развития инфекционного гранулематоза. Это имеет значение, например, в том отношении, что вышеуказанный период является наиболее опасным в гранулемогенезе в плане развития обширных некротических осложнений при туберкулезном гранулематозе, что целесообразно учитывать при разработке методов коррекции и профилактики этих осложнений.

Список литературы / References

1. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: РАМН, 2007. 536 с.
Shkurupiy V.A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and address therapy. Moscow: RAMS, 2007. 536 p. [In Russian].
2. Dhali A., Das K., Dhali G.K., Ghosh R., Sarkar A., Misra D. Abdominal tuberculosis: Clinical profile and

- outcome. *Int. J. Mycobacteriol.* 2021;10(4):414–420. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_195_21
3. Saldaña N.G., Parra M.M., Olguín H.J., Bejarano J.I.C., Soto M.P., Jiménez F.T. Tuberculosis in children in a pediatric hospital in Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021;106(1):75–79. doi: 10.4269/ajtmh.20-1482
4. Il'in D.A., Shkurupy V.A., Akhramenko E.S. *In vitro* study of the expression of CD1, CD14, CD25, CD30, CD35, CD95 receptors by macrophages of mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;172(1):42–45. doi: 10.1007/s10517-021-05327-9
5. Iljine D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. *In vitro* expression of IL-1 α , GM-CSF, and TNF- α by multinucleated macrophages from BCG-infected mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;155(5):663–666. doi: 10.1007/s10517-013-2220-3
6. El-Aal A.A., El-Gebaly N.S., Al-Antably A.S., Hassan M.A., El-Dardiry M.A. Post-immunization immunohistochemical expression of Caspase 3 and p53 apoptotic markers in experimental hydatidosis. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* 2016;25(3):333–340. doi: 10.1590/S1984-29612016058
7. Stephenson L., Byard R.W. An atlas overview of characteristic features of tuberculosis that may be encountered at autopsy. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2020;16(1):143–151. doi: 10.1007/s12024-019-00161-y
8. Hwang K.E., Shon Y.J., Cha B.K., Park M.J., Chu M.S., Kim Y.J., Jeong E.T., Kim H.R. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is responsible for residual pleural thickening in pleural tuberculosis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2015;235(4):327–333. doi: 10.1620/tjem.235.327
9. Ong C.W., Elkington P.T., Friedland J.S. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190(1):9–18. doi: 10.1164/rccm.201311-2106PP
10. Li Y.J., Wilkinson K.A., Wilkinson R.J., Figgaji A.A., Rohlwick U.K. Elevated matrix metalloproteinase concentrations offer novel insight into their role in pediatric tuberculous meningitis. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020;9(1):82–86. doi: 10.1093/jpids/piy141
11. Kubler A., Larsson C., Luna B., Andrade B.B., Amaral E.P., Urbanowski M., Orandle M., Bock K., Ammerman N.C., Cheung L.S., ... Bishai W.R. Cathepsin K contributes to cavitation and collagen turnover in pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2016;213(4):618–627. doi: 10.1093/infdis/jiv458
12. Squeglia F., Ruggiero A., Berisio R. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: the biochemical consequences of hosting an undesired guest. *Biochem. J.* 2018;475(19):3123–3140. doi: 10.1042/BCJ20180482
13. Il'in D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. Analysis of IL-1 α , bFGF, TGF- β 1, IFN γ , MMP-1, and CatD expression in multinuclear macrophages *in vitro*. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;164(4):456–458. doi: 10.1007/s10517-018-4011-3
14. Poosti F., Bansal R., Yazdani S., Prakash J., Post E., Klok P., van den Born J., de Borst M.H., van Goor H., Poelstra K., Hillebrands J.L. Selective delivery of IFN- γ to renal interstitial myofibroblasts: a novel strategy for the treatment of renal fibrosis. *FASEB J.* 2015;29(3):1029–1042. doi: 10.1096/fj.14-258459
15. Zhang L., Yan J.W., Wang Y.J., Wan Y.N., Wang B.X., Tao J.H., Chen B., Li B.Z., Yang G.J., Wang J. Association of interleukin 1 family with systemic sclerosis. *Inflammation.* 2014;37(4):1213–1220. doi: 10.1007/s10753-014-9848-7

Сведения об авторе:

Ильин Денис Александрович, к.м.н., ORCID: 0009-0006-5410-8393, e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru

Information about author:

Denis A. Il'in, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0006-5410-8393, e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru,

Поступила в редакцию 04.07.2023

После доработки 10.01.2024

Принята к публикации 28.01.2024

Received 04.07.2023

Revision received 10.01.2024

Accepted 28.01.2024