



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

5 (67) 2024

**Сопредседатели редакционной
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (67)

2024

Май

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

UO‘Q 616.98. 616-07. 616.24-002.5-036.3

**SIL KASALLIGI MOHIYATI, PROFILAKTIKASI, NAFAS OLIISH YO‘LLARI
REABILATISATSIYASIGA YANGICHA QARASH**

Abdullayeva Firuza Orzuyevna

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O‘zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy. 1
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Rezyume**

Nafas olish yo'llari - organizmning tashqi muhit bilan aloqa qilish nuqtasi bo'lib, u gazlar almashinuvini amalga oshiradi va o'simlik va hayvonlarning turli xil antigenlari bilan keng ta'sir qiladi. inson organizmida tuberkulyoz mikobakteriyalarini (MBT) yo'q qilishning eng muhim mexanizmi neytrofililar va alveolyar makrofaglar tomonidan ta'minlangan fagotsitozdir. Antigen ta'sirlarga chidamlilik qanday engish haqida hech qanday tasavvur yo'q, qaysi hujayralar darajasida (alveolyar makrofaglar, DC yoki regulyator T hujayralari)) asosiy muvaffaqiyatsizlik sodir bo'ladi va kuchli yallig'lanish silning klinik shakllarini rivojlanishiga moyil bo'lgan infeksiyalangan odamlarning 5-10 foizida sodir bo'ladi. Binobarin, bo'shliq paydo bo'lishining patogeneziga kelsak, hozirda voqealarning ketma-ket zanjirini ochib beradigan etarlicha uyg'un g'oyalar mavjud emas. Bu jarayon o'pka to'qimalarining nekrozi bilan boshlanishi kerakligi aniq, bu matritsani yo'q qiladigan kollagenaz proteazlarini ishlab chiqaradigan turli hujayrali elementlarni o'z ichiga olishi mumkin, masalan, MMP-1 va MMP-8. Dastlabki bosqichlarda, ko'p hollarda, zarur shart HRT talaffuz qilinadi, bu aniq immun reaksiyasining yallig'lanish komponentini kuchaytiradi.

Kalit so'zlar: Sil - insoniyat uchun global tahdid, infeksiyalardan o'lim, sil kasalliklarini davolash.

**THE ESSENCE OF TUBERCULOSIS, PREVENTION, A NEW LOOK AT THE
REABILATIZATION OF THE RESPIRATORY TRACT**

Abdullayeva Firuza Orzuyevna

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi.
1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Resume**

The respiratory tract is the point of contact of the body with the external environment, it carries out the exchange of gases and is widely affected by various antigens of plants and animals. the most important mechanism for the elimination of tuberculous mycobacteria (MBT) in the human body is phagocytosis provided by neutrophils and alveolar macrophages. There is no idea how to cope with resistance to antigenic effects, at which cellular levels (alveolar macrophages, DC or regulatory T cells) the main failure occurs, and strong inflammation occurs in 5-10% of infected people who are prone to the development of clinical forms of tuberculosis. Consequently, as for the pathogenesis of the appearance of emptiness, there are currently not enough harmonious ideas that reveal a sequential chain of events. It is clear that this process should begin with necrosis of lung tissue, which can include various cellular elements that produce collagenase proteases that destroy the matrix, such as MMP-1 and MMP-8. In the early stages, in most cases, the necessary condition is pronounced HRT, which clearly enhances the inflammatory component of the immune response.

Key words: Tuberculosis is a global threat to humanity, death from infections, treatment of tuberculosis diseases.

ТУБЕРКУЛЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА, НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕАБИЛИТАЦИЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Абдуллаева Фируза Орзуевна

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Дыхательные пути-это точка контакта организма с внешней средой, которая осуществляет газообмен и широко взаимодействует с различными антигенами растений и животных. важнейшим механизмом уничтожения микобактерий туберкулеза (МБТ) в организме человека является фагоцитоз, обеспечиваемый нейтрофилами и альвеолярными макрофагами. Толерантность к антигенным воздействиям понятия не имеет, как справиться, на уровне каких клеток (альвеолярных макрофагов, ДК или регуляторных Т-клеток) происходит первичный сбой, а сильное воспаление возникает у 5-10% инфицированных людей, склонных к развитию клинических форм туберкулеза. Следовательно, что касается патогенеза возникновения разрыва, то в настоящее время недостаточно гармоничных представлений, раскрывающих последовательную цепочку событий. Понятно, что этот процесс должен начинаться с некроза легочной ткани, который может включать различные клеточные элементы, продуцирующие протеазы коллагеназы, разрушающие матрикс, такие как MMP-1 и MMP-8. На ранних стадиях в большинстве случаев обязательное условие-выраженная ЗГТ, усиливающая воспалительный компонент выраженного иммунного ответа.

Ключевые слова: Туберкулез - глобальная угроза человечеству, смерти от инфекций, лечения туберкулёзных заболеваний.

Dolzarbligi

Nafas olish yo'llari – organizmning tashqi muhit bilan aloqa qilish nuqtasi bo'lib, u gazlar almashinuvini amalga oshiradi va o'simlik va hayvonlarning turli xil antigenlari bilan keng ta'sir qiladi. O'pkaning mahalliy himoya va immun tizimi tashqi muhitga va yuqori nafas yo'llariga ta'sir qilish bosqichida ko'plab "zararsiz" va kam uchraydigan patogen bilan bog'liq mikroorganizmlarga qarshi antigen stimulyatorlarni susaytiradi, shuningdek, ma'lum darajada ularni bloklaydi. aylanma tomir to'shagida T hujayralari tomonidan tizimli ravishda, umumiy immun javob rivojlanishi bilan. Ushbu mexanizm alveolalarning epiteliy qoplamining ko'plab stimullarga javoban yallig'lanish reaksiyalarini rivojlanishi orqali "nazoratsiz" shikastlanishdan "xavfsizligini" ta'minlaydi va ularga nisbatan bardoshlik yaratadi. Albatta, tabiiy va adaptiv immunitet darajasida sodir bo'ladigan himoya jarayonlarini ajratish qiyin va ikkinchisi, birlamchi infektsiya paytida, xotira hujayralarining shakllanishi bilan parallel ravishda rivojlana boshlaydi, ammo bu juda katta ehtimollik bilan. Sil kasalligining "o'z-o'zini davolash" holatida aniq immun va yallig'lanish reaksiyasining rivojlanishini nazorat qiluvchi cheklash mexanizmlari mavjud. O'tkazuvchi nafas yo'llarining epiteliy qoplamasida havoga kiradigan antigen moddalarni bog'laydigan immunoglobulin (Ig) A ni chiqaradigan siliyer epiteliy hujayralari va goblet hujayralari mavjud. Xuddi shu qatlamda intradermal dendritik hujayralar (IDC) joylashgan bo'lib, ularning psevdopodiyalari bronxlar lümeni bilan bog'langan. IDClar miyeloid va plazmatsitoid subpopulyatsiyalardan iborat bo'lib, birinchi turdagi dendritik hujayralar (DC) ustunlik qiladi, ammo ular aniq antigen taqdim etish qobiliyatiga ega emas, ammo hujayralar orasiga kirib boradigan plazma jarayonlari tufayli bronxial lümen antigenlari bilan aloqa qilishlari mumkin; epiteliy qoplamining [1]. Shu bilan birga, ushbu lokalizatsiyadan olingan DClar, antigen bilan aloqa qilgandan so'ng, kimyokin retseptorlari CCR7 ekspressiyasini oshiradi va afferent limfa yo'llari orqali mintaqaviy limfa tugunlariga ko'chib o'tishlari mumkin, bu erda ular "naif" T hujayralarini boshlang'ich qilish va immun reaksiyasini boshlash qobiliyatiga ega bo'ladilar. . Olingan xotira T hujayralari antigen bilan aloqa qilish joyiga qaytish qobiliyatiga ega (to'qimalarga xos homing deb ataladi), bu ularning yuzasida adezyon molekullari va kimokin retseptorlarining faollashishi bilan yordam beradi [2]. Shundan so'ng, bronxlarining intraepitelial devori va shilliq qavatning lamina propriasi CD4+, CD8+, CD45RO fenotipiga ega bo'lgan etarli miqdordagi T-limfotsitlarni o'z ichiga oladi, bu ularni ham effektor

hujayralar, ham xotira hujayralari sifatida tasniflash imkonini beradi. Mast hujayralari, polimer IgA ajraladigan plazma hujayralari va oz sonli B limfotsitlar ham shu yerda joylashgan [3]. Bronxlar devorlarining ma'lum joylarida T- va B-limfotsitlar, ayniqsa, bolalarda yaqqol ko'zga tashlanadigan, peribronxial yoki bronxlar bilan bog'langan limfoid to'qimalar deb nomlanuvchi agregat to'planishlarni hosil qiladi.

Bu yoshda nafas yo'llarining mahalliy immunologik gomeostazi uchun zarur, deb taxmin qilinadi, boshqa limfoid tuzilmalar hali ma'lum bir funktsional etuklikka erishmagan.

Hozirgi vaqtda o'pka parenximasi hujayralari populyatsiyalarining fiziologik rolini tushunishga imkon beradigan ba'zi ma'lumotlar to'plangan. Alveolyar epiteliya hujayralari o'pka gomeostazini tartibga solishda asosiy rol o'ynaydi va kiruvchi antigenik material uchun zarur to'siq bo'lib xizmat qiladi. Ushbu sohaning muhim tarkibiy qismi ikki turdagi alveolotsitlardir. Alveolotsitlar orqali I qonni kislorod bilan ta'minlash turi [5]. II tip alveolsitlar o'pkaning immun gomeostazida faol ishtirok etadi. Ular havo yo'llarining birinchi himoya chizig'ini tashkil etuvchi keng ko'lamlı efektor molekularini ajratib turadilar. Bular yuqumli agentlarni bog'laydigan musin va sirt faol moddasi C; sirt faol moddalar A va D (kollektinlar) opsoninlar va turli xil immunologik reaksiyalarning faollashtiruvchilari, shuningdek, mikroblarga qarshi peptidlar (defensin, katelisin, lizozim, laktoferrin va sekretor leykoproteaza inhibitori, bakteriya devorining o'tkazuvchanligini oshiradigan oqsil). Ularning turli xil kemokinlar va sitokinlar (har xil turdagi interferonlar, G-CSF, GM-CSF va ICAM1) ishlab chiqarish orqali DC, silliq mushak hujayralari, xotira T hujayralari va B hujayralarining faoliyatini tartibga solish qobiliyati ko'rsatilgan [6-8].

Bu davrda inson organizmida tuberkulyoz mikobakteriyalarini (MBT) yo'q qilishning eng muhim mexanizmi neytrofillar va alveolyar makrofaglar tomonidan ta'minlangan fagotsitozdir. Shuni ta'kidlash kerakki, sil infeksiyasida neytrofillarning roli to'liq aniq emas. Shunday qilib, neytrofillarning mikobakteriyalarning o'sishini bostirish qobiliyatining zaifligini hisobga olgan holda, sil kasalligining yallig'lanish o'chog'ida neytrofillarning to'planishi patologiyaning rivojlanishiga olib kelishi aniqlandi. Shu munosabat bilan, bu hujayralar, ehtimol, ularning hayotiy faoliyatini rag'batlantiradigan rol o'ynaydi [9].

Shu bilan birga, inson neytrofillarining MBT H37Rv va H37Ra bilan infeksiyasi M. tuberculosisning TLR2 retseptorlari bilan o'zaro ta'siridan kelib chiqqan apoptoz orqali hujayralarning tez o'limiga olib kelishi mumkinligi aniqlandi [10]. O'z navbatida, makrofaglar tomonidan napoptozga kiradigan neytrofillarning fagotsitozi sil kasalligidan himoya qilishda muhim rol o'ynaydigan yallig'lanishga qarshi sitokin o'simta nekroz omil-a (TNF-a) ishlab chiqarishni oshiradi. Shunday qilib, infeksiyalangan neytrofillarning apoptozi, ma'lum sharoitlarda, yallig'lanish joyidan infeksiyalangan hujayralarni tanlab olib tashlashga va to'qimalar makrofaglarining funktsional faolligini oshirishga olib keladigan muhim himoya mexanizmi bo'lishi mumkin.

Bundan tashqari, R. Martineau va boshqalarning klinik kuzatuvlari. Sil kasalligi infeksiyasiga tug'ma qarshilik ko'rsatishda neytrofillarning muhim roli ularning katyonik antimikrobiyal peptidlarni (CAPs) ishlab chiqarish qobiliyati bilan ham bog'liq degan xulosaga kelishimizga imkon berdi [11]. Asosiy immunomodulyatsion faollikka ega bo'lgan CAPning peptid qismlari IDR (tug'ma mudofaa regulyatorining qisqartmasi, ruscha transkripsiyada - REI - tabiiy immunitet regulyatorlari) deb belgilandi [12]. REIlar to'g'ridan-to'g'ri antimikrobiyal ta'sirning yo'qligi bilan tavsiflanadi, ammo ular makrofaglar va neytrofillarning Mycobacterium tuberculosisga qarshi sitostatik ta'sirini o'zgartirishga qodir. Rossiyada klinik foydalanish uchun tasdiqlangan IDR - REI sifatida tasniflangan birinchi dori-darmonlardan biri glutoksimdir (sintetik analog). Glyutoksimning ta'siri in vitro sharoitida infeksiyalangan makrofaglarining omon qolishiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi va ulardagi mikobakteriyalarning aniqroq nobud bo'lishi bilan bog'liqligi ko'rsatilgan [13]. Mikobakteriyalarni o'z ichiga olgan makrofaglarga (ex vivo) CAP hosil qiluvchi polimorfonukulyar neytrofillarning qo'shilishi ham xuddi shunday ta'sirga ega. Aerogen yoki intranazal infeksiya paytida infeksiyaning dastlabki bosqichlarida makrofaglar bilan bir qatorda gd retseptorlari bo'lgan T-limfotsitlar birinchi bo'lib o'pka to'qimalariga ko'chiriladi. Ushbu hujayralar ESAT6 va CPF10 kabi virulent MBT ning erta past molekulyar og'irlikdagi oqsillari yoki sintetik monoetilfosfatga o'xshash kimyoviy tuzilishga ega bo'lgan "fosfoantigenlar" deb ataladigan oqsil bo'lmagan antigenlar tomonidan faollashtiriladi [14, 15].

T hujayralarining ushbu subpopulyatsiyasining funktsional ahamiyati to'liq tushunilmagan, chunki ularning soni faqat sil kasalligining dastlabki bosqichlarida ko'payadi va sil kasalligining rivojlanishi bilan bog'liq emas. Granzim B ushbu hujayralarning ko'pchiligida mavjud va shuning uchun

fosfoantigenlarning keng doirasini taniydigan bu hujayra elementlari tug'ma immun tizimining bir qismi bo'lishi mumkin, deb taxmin qilinadi, boshqacha aytganda, ular maqsadli hujayralarga sitotoksik ta'sir ko'rsatadigan limfotsitlardir. hujayralar. Keyinchalik ular granuloma hujayralari orasida davom etishi mumkin, diffuz joylashgan, ularning soni ko'paymaydi, lekin ularning ko'pchiligida granzim granulari mavjud. Funktsional jihatdan bu hujayra turi interleykin (IL) 2 ni ham ishlab chiqarishga qodir. Makrofaglarga kiradigan MBT har doim ham buzilmaydi va fagosomalarda saqlanib qolishi va hatto fagosoma-lizosoma sintezi sodir bo'lmagan hollarda ko'payishda davom etishi mumkin, bu holda fagotsitoz to'liq bo'lmaydi. MBT ning hazm qilish jarayoni bloklangan hollarda nima bo'ladi? makrofaglarning yo'q qilinishi va ularni so'rgan hujayralardan MBT ning chiqarilishi, keyinchalik ular boshqa makrofaglar tomonidan yana fagotsitozlanadi. Shuni qo'shimcha qilish mumkinki, ko'plab mikobakterial genlar, xususan, virulentlik omillari, hujayra devori biosintezi va lipidlar almashinuvini boshqaradigan, shuningdek, ularning xost makrofaglarida omon qolishini ta'minlashga qodir [16]. Boshqa tomondan, odamlar va hayvonlarda mikobakterial infeksiyalarga sezgirlik va qarshilikning genetik nazorati ham poligenik xususiyatga ega va tabiiy qarshilikning turli mexanizmlariga, shuningdek, adaptiv immun javobga ta'sir qiladi [17, 18]. Shu munosabat bilan, hujayra va hujayra darajasida antimikobakterial himoya samaradorligidagi farqlar bilan infeksiyaga moyillikdagi genetik farqlar o'rtasidagi bog'liqlikni tahlil qilganda, ma'lum bir himoya mexanizmining fiziologik ahamiyati bo'lishi mumkin bo'lgan sharoitlarni juda aniq aniqlash kerak. qayd qilinishi. Yuqorida keltirilgan ma'lumotlarni umumlashtirib, shuni aytishimiz mumkinki, birlamchi infeksiya paytida makroorganizmda silning klinik shakllarining rivojlanishidan himoya qilishni ta'minlaydigan juda ko'p mexanizmlar mavjud. Bunga nafas olish yo'llarida mikobakteriyalar koloniyalarining shakllanishiga to'sqinlik qiluvchi va ularning tozalanishiga yordam beradigan keng o'ziga xos IgA mavjudligini qo'shishimiz mumkin. INFEKTSION rivojlanishini cheklaydigan va o'pkada mavjud bo'lgan hujayra populyatsiyalari mast hujayralari va tabiiy qatil hujayralarni (NK hujayralari) ham o'z ichiga oladi. Mastositlar yuqori nafas yo'llarining shilliq osti qatlamida aniq ko'rinadi va interalveolyar septalarda bitta hujayralar kuzatilishi mumkin. Oddiy o'pka to'qimalarining gomeostazasida mast hujayralarining aniq roli aniq emas, ammo bu biologik faol moddalarning keng doirasini (TNF-a, katelitsinlar, gistamin, prostaglandinlar, kimokinlar, erkin radikallar va o'sish) chiqarish orqali sodir bo'ladi deb taxmin qilinadi. omillar) ular mikroorganizmlarning hujayra devoriga zarar etkazishi mumkin, shuningdek, adaptiv immunitetning keyingi rivojlanishini, DC funktsiyasini, tartibga soluvchi T hujayralarini (Treg) va neytrofillar va B hujayralarining kirib kelishini tartibga soladi [19].

O'pkadagi NK hujayralari T-hujayra retseptorlari a zanjirining tabiati bo'yicha keng tarqalgan NK subpopulyatsiyasidan farq qiladigan o'zgarma NK hujayralarining subpopulyatsiyasi bilan ifodalanadi. Ushbu zanjir uchun sichqonlarning nokautlari turli bakterial va virusli infeksiyalarga juda sezgir va allergenlarga yomon javob beradi, ya'ni, ehtimol, o'zgarma NK hujayralari o'pka to'qimalarida CD1d retseptorlari orqali tan olingan ma'lum antigenik tuzilmalarga javobni tartibga soladi va interferon (IFN) ishlab chiqarishga qodir.)-g, bu bosqichda T-helper (Th) 1 tipidagi immun javobning keyingi rivojlanishini boshlashi va mikobakteriyalarga qarshi sitotoksik mexanizmlarni kuchaytirishi mumkin [20, 21]. Antigen ta'sirlarga chidamlilik qanday engish haqida hech qanday tasavvur yo'q, qaysi hujayralar darajasida (alveolyar makrofaglar, DC yoki regulyator T hujayralari) asosiy muvaffaqiyatsizlik sodir bo'ladi va kuchli yallig'lanish silning klinik shakllarini rivojlanishiga moyil bo'lgan infeksiyalangan odamlarning 5-10 foizida sodir bo'ladi. Ehtimol, bu shaxslar ushbu kasallikka genetik jihatdan aniqlangan yuqori sezuvchanlikka ega bo'lib, himoya immunologik funktsiyalarni boshqaruvchi genlarning polimorfizmi orqali amalga oshiriladi, bu oxir-oqibatda tabiiy immunitet darajasida sil kasalligidan himoyalanihnining shakllanishida nomutanosiblikka olib keladi. Boshqa hollarda, yuqorida tavsiflangan himoya mexanizmlarining mavjudligi MBTni bostirish va immunologik xotirani yaratish uchun etarli. Ko'pincha MBT va makroorganizmning qarshilik mexanizmlarining o'zaro ta'siri natijasida mikobakteriyalar uzoq vaqt davomida uyqu holatida qolishi mumkin bo'lgan cheklangan fibroz yoki kalsifikatsiya shaklida minimal qoldiq o'zgarishlar sodir bo'ladi.

Yallig'lanish reaksiyasining rivojlanishi va adaptiv immunitet mexanizmlarining intensiv faollashishi, birlamchi infeksiyadan himoyalanihnining tabiiy mexanizmlari darajasidagi himoya ta'siri muvaffaqiyatsizlikka uchraganda sodir bo'ladi. MBT, nafas olayotgan havo oqimi bilan alveolalarga kiringandan so'ng, ESAT/ESX eksretor molekularidan foydalanib, ular atrofida yallig'lanish o'chog'i hosil bo'lgan interstitium va o'pka parenximasiga kira boshlaydi. U erda ular makrofaglar va DClar tomonidan tutiladi, ular asosan o'z antigenlarini drenajlovchi limfa tugunlariga olib boradi, bu erda

antigenga xos T-hujayra immun javobi boshlanadi [22]. Yallig'lanish zonasida o'pkaning interstitsial qatlamining makrofaglari tezda to'planadi, qon oqimidan monotsitlar, neytrofililar va gd-T hujayralari qo'shimcha ravishda bu zonaga ko'chib o'tadi va har xil turdagi hujayralardan bir qator gumoral omillar ishlab chiqariladi (IL-1); , IL-6, TNF-a, IL-17, kimyokinlar CXCL-10, IL-8).

MBT bilan uchrashganda, mikobakterial antigenlarni asosiy gistokompozitsiya kompleksi (MHC) sinf II va MHCHI sinf molekulari kontekstida taniydigan CD4-salbiy va CD8-musbat T hujayralari hosil bo'ladi. Makrofaglarga kiradigan MBTlar asosan fagosomalarda lokalizatsiya qilinadi, bu MHC II yo'li bo'ylab mikobakterial antigenlarni qayta ishlash dasturiga mos keladi. Shu bilan birga, MBT ning sitozolga chiqarilishi va shunga mos ravishda MHCH I molekularida uning antigenlari taqdim etilishi haqida dalillar mavjud [23]. T-hujayralarning ikkala populyatsiyasini (CD4 va CD8) samarali rag'batlantirishning boshqa mexanizmlari, masalan, o'zaro taqdimot va ksenofagiya [24-26].

TNF va IL-2 kabi sitokinlarni ishlab chiqaruvchilar Th 1 (Th-1) ga tegishli . IFN-g makrofaglarning tuberkulostatik faolligining asosiy induktori hisoblanadi. Th-1 bilan bir qatorda sil kasalligining dastlabki yallig'lanish bosqichida himoya immunitetini shakllantirishda vaqtinchalik rol o'ynaydigan Th-17 hujayralari paydo bo'ladi. Th-17 IL-17 ni sintez qiladi, bu neytrofililar va IFN-g-ishlab chiqaruvchi CD4+ T hujayralari oqimini rag'batlantiradi, MTB bilan kurashda Th-1 tipidagi javobni harakatga keltiradi [27].

Th-1 va Th-17 dan farqli o'laroq, Th-2 javobi sil kasalligida salbiy rol o'ynaydi. CD4+ Th-2 hujayralarining faollashishi IL-4, IL-5 va IL-10 sekretsiyasini kuchayishiga va shunga mos ravishda Th-1 javobini bostirishga olib keladi [28]. Xuddi shunday, tartibga soluvchi T hujayralari (Tregs) IL-10 va o'sish omili-b (TGF-b) ni ishlab chiqaradi, bu Th-1 va Th-17 ning shakllanishi va funksiyasini bostiradi [28]. Treglar (tartibga soluvchi T hujayralari) ko'pincha sil kasalligining faol shakllari bilan og'rigan bemorlarda yallig'lanish joylarida to'planadi, ular kasallikning borishiga salbiy ta'sir qiladi [29]. Umuman olganda, CD4+ T hujayralarining MTBga ijobiy munosabati Th-2 va Treglarning minimal ishtirokida Th-1 va Th-17 ustunligining nozik sozlangan muvozanatiga asoslangan ko'rinadi. CD8 T hujayralari ham I turdagi sitokinlarni ishlab chiqaradi va bunga qo'shimcha ravishda ular MBT bilan kasallangan makrofaglarni o'ldirishga qodir, bu holda sitolitik T hujayralari [30]. Bundan tashqari, ular (CD8 T hujayralari) MBT ni to'g'ridan-to'g'ri o'ldirishi mumkin bo'lgan perforin va granulizinni ajratishga qodir [31]. Ushbu bosqichda adaptiv immunitetning mobillashtirilgan mexanizmlari MBTni yo'q qilishga yoki ularning hayotiy faoliyatini muvozanatli javob bilan sezilarli darajada cheklashga qodir. Bunday jarayonlar, adekvat kimyoterapiya bilan birgalikda, sil kasalligini davolashga olib kelishi mumkin, albatta, ko'proq sezilarli qoldiq o'zgarishlar yoki kasallikning samarali kursiga olib keladi. Biroq, bu har doim ham sodir bo'lmaydi va CD4+ Th-2 hujayralarining, shuningdek Treglarning faollashishi natijasida MBTga nisbatan sitolitik jarayonlarning bostirilishi sodir bo'ladi. Shu bilan birga, yallig'lanishga qarshi sitokinlarning (IL-1, 4, 5, 6, 10) sintezi kuchayadi, bu yallig'lanish zonasining tarqalishiga olib keladi. Albatta, MTB o'sishini cheklaydigan va bostiradigan adekvat tanlangan kimyoterapiya davolash fonida keyingi himoya bosqichi boshlanadi - mikobakteriyalarni granuloma shakllanishi tufayli atrofdagi to'qimalardan delimitatsiya qilish bosqichi, keyinchalik sil kasalligining samarali kursini ta'minlaydi. .

Odamlarda granuloma makrofaglar, epitelioid hujayralar (EK), ko'p yadroli Pirogov-Langhans gigant hujayralari (LGCs) va limfotsitlarning hujayra chegaralovchi mili bilan o'ralgan nekrotik markazga ega [32]. Granulomada joylashgan makrofaglar EC, MGC va ko'pikli makrofaglarga (PM) differensiallanadi [33]. MGK lar tuberkulyozli granulomalarda, odatda markazga yaqin joylashgan bo'lib, EK lar periferiya bo'ylab hosil bo'ladi. Granulomaning markazi makrofaglar, EK va limfotsitlar (CD4+, CD8+) bilan o'ralgan kazeoz to'qimalar nekrozi bilan ifodalanadi va granulomaning periferiyasi bo'ylab B-limfotsitlar va neytrofil leykotsitlarning alohida to'plamlari shaklida joylashgan . Nekrotik markazda barcha granulomalarda mikobakteriyalar mavjud emas, ular ko'pincha hujayra milida topiladi. Nekrozning o'zi kislorodning qisman bosimining (pO2) pasayishi tufayli MBT o'sishi uchun noqulay sharoitlarni yaratadi. Granuloma hosil bo'lishining tabiati va tezligiga mikrobnings virulentligi, shuningdek, o'ziga xos immunitetning namoyon bo'lish darajasi ta'sir qiladi [33].

MBT ko'pincha PMda aniqlanadi, ular granulomaning nekrotik markazi va uning atrofidagi hujayra devori o'rtasidagi chegarada joylashgan. Granulomalarni in vitro modellashda PM lar kulturada faqat virulent mikobakteriyalar (*M. tuberculosis*, *M. avium*) va juda kamdan-kam hollarda virusli bo'lmagan shtammlar (*M. smegmatis*) ishtirokida hosil bo'lishi ko'rsatilgan [34]]. PM shakllanishi *M. tuberculosis* mikolik kislotalari va ayniqsa kislorodli ketomikolik kislotalar tomonidan qo'zg'atiladi, ularning

shakllanishi *M. tuberculosis* "hma" genining ishlashiga bog'liq. Ushbu genni o'chirish PM shakllanishining yo'qligiga olib keldi va aksincha, genning *M. smegmatis*ga o'tkazilishi PM shakllanishiga olib keldi. Mikobakteriyalarning so'rilishi natijasida hosil bo'lgan PM ularning keyingi fagotsitoz va hazm qilish qobiliyatini yo'qotadi, bu PMda nafas olish portlashining yo'qligi bilan namoyon bo'ladi. PM tarkibidagi MBT past faol holatda bo'lib, RT-PCR [34] tomonidan aniqlangan tegishli dosR genining ifodasi bilan tasdiqlangan. Boshqa tomondan, ma'lum sharoitlarda, PM yuqtirgan makroorganizmda, ayniqsa granuloma erib ketganda, infeksiyaning tarqalish manbai bo'lishi mumkinligi ko'rsatilgan [35]. Mualliflarning fikricha, PMLar granulomada nekroz mavjudligi bilan chambarchas bog'liq, chunki PMLar TNF-a ni doimiy ravishda ajratib turishi ko'rsatilgan, bu ham ma'lum pronekroz omil hisoblanadi. EK, MGC kabi, makrofaglarning hosilalaridir. Ular, makrofaglardan farqli o'laroq, kamroq fagotsitik faollikka ega bo'lib, ularning antigeni taqdim etish qobiliyatining darajasi to'liq aniq emas; T. Mustafo, H. G. Wiker va boshqalar. Mikobakterial mahsulotlarni o'z ichiga olgan EK lar apoptozdan qochadi va MGC larga birlashishi mumkin deb ishoniladi [36]. Kichik miqdordagi EK lar bostiruvchi funktsiyaga ega bo'lgan TGF- β ni ifodalaydi, makrofaglarning ushbu subpopulyatsiyasida T hujayralariga va TNF-a va IFN- γ ishlab chiqarishga nisbatan hali etarli darajada ifodalanmagan. Bundan farqli o'laroq, MGCs mikobakteriyalarni ushlash qobiliyatini yo'qotdi, ammo antigenlarni taqdim etish uchun juda aniq faollikka ega, chunki ular fenotipi bo'yicha DClarga o'xshash. Binobarin, granulomaning shakllanishi ofisni atrofdagi to'qimalardan ajratishga qaratilgan bo'lib, buning natijasida mikobakteriyalarning faolligi ularning hayotiy faoliyati uchun noqulay sharoitlar yaratilishi va uyqu holatiga o'tishi natijasida kamayadi, ayniqsa granuloma ichida kislorodning yo'qligi. Shu bilan birga, ma'lum darajada, EK to'planishidan periferik joylashgan immunokompetent hujayralar faoliyatini cheklash va shunga mos ravishda bostiruvchi mexanizmlarning faolligi tufayli yallig'lanish komponentlarining intensivligini bostirish uchun jarayonlar aniq rivojlanadi. Ushbu jarayonlar fibroblast faollashuvi va fibroz shakllanishining kuchayishi bilan birga keladi, bu esa granulomaning siqilishiga va gaz almashuvining yanada buzilishi bilan qon tomirlarining siqilishiga olib keladi [37]. Albatta, sil kasalligi jarayonining faoliyati tugagach, kimyoterapiyaning sinergik ta'siri va immunologik himoya mexanizmlari tufayli ofis atrofdagi o'pka to'qimalaridan samarali ravishda ajratiladi, ammo bu holda, yanada aniq qoldiq o'zgarishlar bilan.

Sil infeksiyasi paytida o'pka to'qimalarining parchalanish mexanizmi va bu jarayonda turli immunologik komponentlarning ishtiroki haqida izchil tushuncha to'liq shakllanmagan. Mahalliy yallig'lanish tarkibiy qismlarining nomutanosibliigi granulomalarning keng nekroziga va ularning erigan tarkibining bronxlarga kirishiga olib keladi, deb taxmin qilinadi [38]. Shuningdek, bo'shliq paydo bo'lishiga asos bo'lishi mumkin bo'lgan giperinflamatuvar pnevmoniya o'choqlari bo'lishi mumkinligi haqida ma'lumotlar mavjud, xususan, kazeoz pnevmoniya [39].

Bu taxminlar tajribada ham, klinikada ham bilvosita tasdiqlandi [40]. Yo'q qilishga yordam beradigan yallig'lanish reaksiyasining zo'ravonligi kuchli kechikkan tipdagi yuqori sezuvchanlik reaksiyasi (DTH) va mikobakterial lipidlarning, ayniqsa kordon omilining ko'payishi bilan bog'liq edi [41, 42]. Ushbu ma'lumotlar mikobakteriyalarning virulentligi nekrotik jarayonlarning rivojlanishiga ta'sir qilishi mumkinligini ko'rsatadi. Matritsaning parchalanishiga olib keladigan fermentlar kollagenaga boy o'pka to'qimasini yo'q qilish rivojlanishida ishtirok etishi mumkin. Hech bo'lmaganda, quyonlarda o'tkazilgan tajribada lezyonlarda gidrolitik fermentlar aniqlangan [43]. Sil kasalligining bir nechta eksperimental modellarida va sil bilan kasallangan bemorlarda kollagenaza darajasining oshishi aniqlangan [44-47]. Sil kasalligi infeksiyasining turli eksperimental modellari (quyonlar, dengiz cho'chqalari, sichqonlar) bo'yicha o'tkazilgan bir qator tadqiqotlar matritsani buzuvchi fermentlarning sil kasalligining nekrotik lezyonlari rivojlanishida alohida rolini tasdiqladi va natijada kaviter shakllanishlarga olib keladi [48-50]. P. Elkington va boshqalar. inson sil kasalligida va eksperimental transgen sichqoncha modelida metalloproteinaz (MMP)-1 ning o'xshash immunopatologik rolini ko'rsatdi va NF Walker va boshqalar. Doksisiklin bilan davolash va OIV infeksiyasi (odamning immunitet tanqisligi virusi) mavjudligi MMP ning matritsani buzuvchi ta'sirini bostirishini aniqladi [45, 47]. Oxirgi fakt qiziq, chunki bo'shliq shakllanishining rivojlanishi, ehtimol, yuqorida aytib o'tilganidek, aniq immunologik bog'liq yallig'lanish mavjudligi bilan proteinazlar ta'sirini sinxronlashni talab qiladi va bu OIV infeksiyasi bilan kasallangan odamlarda yo'q. Bir qator faktlar neyetrofillar o'pka to'qimalarining parchalanishida mumkin bo'lgan salbiy rol o'ynashi mumkinligini ko'rsatadi. Shunday qilib, sil bilan og'rigan bemorlarda o'pkada, ayniqsa bo'shliqlar paydo bo'ladigan joylarda sezilarli miqdordagi neyetrofillar mavjudligi ko'rsatilgan [51]. N. F. Walker va boshqalar. Sil bilan og'rigan

bemorlarning sekretor suyuqligida MMP-8 ning ko'payishi aniqlandi [47]. M.Xeyger, JBHCowland, N.Borregaard ma'lumotlariga ko'ra, bu kollagenaza asosan neytrofil granularida mavjud [52]. Bunday neytrofillarda MMP-8 ning ifodalanishi immunohistokimyoviy tarzda tasdiqlandi va sintezlangan MMP-8 darajasi parchalanish bo'shliqlarining paydo bo'lish chastotasi bilan bog'liq edi [53]. Ushbu mualliflarning fikriga ko'ra, kollagenazning sil kasalligi jarayonida ishtirok etishining dalili MBT yallig'lanishning siqilgan o'choqlarini erta yo'q qilishni boshlash uchun MMP-1 ishlab chiqarishni qo'zg'atadi. Keyinchalik, neytrofillar oldindan to'plangan MMP-8 yordamida bo'shliqning kamolotiga yordam beradi.

Yo'q qilish jarayonlariga MBT ham ta'sir qilishi mumkin. A. Kubler va boshqalar. proteazlar/proteaz inhibitörleri (MMP/TIMP) muvozanatiga nisbatan MBT ning disregulyatsiya qobiliyatini ta'kidladi [48]. Ushbu nomutanosiblik mikobakteriyalarning ko'payishi bilan o'pka to'qimasida parchalanish bo'shliqlarining tez shakllanishiga olib kelishi mumkin. IM Orme nekroz bilan bog'liq hujayradan tashqari klasterlarning (NEC) bo'shliq shakllanishining tashabbuskori sifatidagi rolga ishora qilib, sil patogeneziga oid yangi ma'lumotlarni e'lon qildi [54]. Ularning ta'siri MBTning doimiy davom etishi sharoitida, aniq immunologik reaktivlik (aniq yallig'lanish xarakteri) va turli omillar ta'sirida boshlangan nekrotik reaksiyalar bilan sodir bo'lgan. Bo'shliq hosil bo'lish jarayonida T limfotsitlarining roli unchalik aniq emas. Perikavitar zonalar limfotsitlarning kamayishi bilan tavsiflanadi, bu g'orlar devorlari yaqinida mikobakteriyalarning ommaviy ko'payishini tushuntiradi [55, 56]. Biroq, bu sohada tartibga soluvchi T hujayralari to'planadi [57]. Shu bilan birga, eksperimental sil kasalligi modellari DTH ning og'irligi bo'shliq paydo bo'lish chastotasi bilan bog'liqligini ko'rsatdi va proteazlar va proteaz inhibitörlerinin muvozanati kuzatildi [48, 58, 59]. Asrab olingan regeneratsiya bo'yicha tadqiqotlarda CD4+ limfotsitlarining to'qimalarga zarar yetkazuvchi induktorlar sifatidagi roli ko'rsatilgan [60]. S. Subbian va boshqalar. MBT bilan kasallangan quyonlarda T-hujayralarining progressiv faollashuvi fonida o'tkazilgan tajribada ular bo'shliqlar paydo bo'lishidan himoya ololmadilar, natijada T hujayralari bu sharoitda salbiy rol o'ynaydi [59]. Ba'zi tadqiqotlarda T hujayralarining ma'lum subpopulyatsiyalari bo'shliqlarning shakllanishida salbiy rol o'ynashi mumkin degan taxmin ilgari surilgan [61]. Shu bilan birga, ushbu tadqiqotda olingan ma'lumotlarni qo'shimcha tahlil qilish natijalari MBT replikatsiyasi va granulomatoz shakllanishlar ichidagi antigenga xos Th-1 va Th-17 miqdori o'rtasida teskari bog'liqlik bor degan xulosaga keldi. Sil kasalligida himoya immunitetini shakllantirishda sitokinlarning roli to'g'risida mavjud bo'lgan ko'p ma'lumotlardan farqli o'laroq, ularning bo'shliq rivojlanishidagi ishtiroki to'g'risida to'g'ridan-to'g'ri ma'lumotlar etarli emas. Xuddi shu ishda HP Gideon, J. HPhuah va boshqalar. mikobakteriyalarning klirensi va pro- va yallig'lanishga qarshi interleykinlar nisbati, shuningdek tartibga soluvchi T hujayralari o'rtasidagi bog'liqlik haqida taxmin mavjud [61]. Ehtimol, bunday omillar nisbati o'zgarishi keyinchalik bo'shliqlarning shakllanishi bilan to'qimalarning shikastlanishiga ham ta'sir qilishi mumkin. T. Ulfichs, G. A. Kosmiadi va boshqalar. PM TNF-a ni chiqarish orqali o'pka to'qimasini yo'q qilish jarayoniga ta'sir qilishi mumkinligini ko'rsatadi [35]. Boshqa tadqiqotlar TNF-a ning ushbu jarayonlarda ishtirok etishining bilvosita tasdiqlanishini ko'rsatadi, chunki limfotsitlar tomonidan ushbu omilni maxsus rag'batlantirilgan ishlab chiqarishning eng yuqori darajasi chirish bo'shliqlari mavjud bo'lgan sil bilan kasallangan bemorlarda aniqlangan [62].

Binobarin, bo'shliq paydo bo'lishining patogeneziga kelsak, hozirda voqealarning ketma-ket zanjirini ochib beradigan etarlicha uyg'un g'oyalar mavjud emas. Bu jarayon o'pka to'qimalarining nekrozi bilan boshlanishi kerakligi aniq, bu matritsani yo'q qiladigan kollagenaz proteazlarini ishlab chiqaradigan turli hujayrali elementlarni o'z ichiga olishi mumkin, masalan, MMP-1 va MMP-8. Dastlabki bosqichlarda, ko'p hollarda, zarur shart HRT talaffuz qilinadi, bu aniq immun reaksiyasining yallig'lanish komponentini kuchaytiradi. MBT replikatsiyasi tezligining oshishi mikobakterial lipidlarning ko'payishi bilan birga keladi (masalan, kordon omili), bu proteazlar/proteaz inhibitörleri (MMP/TIMP) muvozanatining buzilishiga olib keladi. O'pka to'qimalarining parchalanishi ushbu bosqichda nekroz bilan bog'liq hujayradan tashqari klasterlarning (NEC) paydo bo'lishi bilan osonlashishi mumkin. Bo'shliqlar etuk bo'lgach, yallig'lanish xususiyatlari o'zgaradi, miyeloid hujayralar va tartibga soluvchi T-limfotsitlar bo'shliqlar devorlari yaqinida paydo bo'ladi, bu mikobakteriyalarning nazoratsiz ko'payishiga yordam beradi. CD4+ T limfotsitlari (ehtimol ularning ma'lum bir subpopulyatsiyasi) va bir qator yallig'lanishga qarshi sitokinlar ham to'qimalarga zarar etkazishga qodir deb taxmin qilinadi.

Xulosa

Ko'rinib turibdiki, bo'shliq shakllanishlari bo'lgan sil bilan kasallangan bemorlarda TNF-a ning ayniqsa yuqori darajasi uning nekrotik jarayonlarda ishtirok etishini istisno etmaydi. Ushbu yo'nalishdagi keyingi tadqiqotlar immunitet va bo'shliqlarning shakllanishiga olib keladigan boshqa mexanizmlarning o'zaro ta'siri bilan bog'liq vaziyatni aniqlashtirishga umid qiladi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. UNAIDS/Newsletter for the year 2015. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_ru.pdf. (date of access: 10.09.2017)
2. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva : World Health Organization, 2015. <http://www.who.int/tb/publications/ru/> (date of access: 10.09.2017)
3. Raviolione M.K., Korobitsyn A.A. End TB – The new WHO strategy in the sdg era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberkulez i bo lezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2016;(11):7-15. (in Russian)
4. Anti-TB work in Moscow. Analytical review of statistical indicators for tuberculosis, 2015. Edited by Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I., Bel ilovskiy E.M. Moscow: Moscow Municipal Scientific and Practical Center for Struggle against Tuberculosis of Moscow Department of Health Care, 2016: 244 p. (in Russian)
5. Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014. Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world. Moscow, 2015: 312 p. (in Russian)
6. Nechaeva O.B. Epidemic situation in tuberculosis in the Russian Federation (main trends). Federal Center for Monitoring Counteraction to Tuberculosis Spread in the Russian Federation. FSBI «Central Scientific Research Institute of Health Organization and Informatization» 2015. http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezd_ftiziatrov.pdf. (date of access: 10.09.2017) (in Russian)
7. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., et al. Impact of HIV-infection on structure of tuberculosis incidence in megacity conditions. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya [Tuberculosis and Socially Significant Diseases]*. 2016; (3):3–17. (in Russian)
8. Pokrovsky V.I., Litvinov V.I., Lovacheva O.V., Lazareva O.L. Tuberculous meningitis. Moscow, 2005: 244 p. (in Russian)
9. Futer D.S. Differential diagnosis and treatment of tuberculous meningitis. Moscow: Medgiz, 1954: 171 p. (in Russian)
10. Sevost'yanova T.A., Klimov G.V., Shirshov I.V., Vlasova E.E. Tuberculous meningitis in children of tender age. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya [Tuberculosis and Socially Significant Diseases]*. 2014; (5):32–9. (in Russian)
11. Kornilova Z.Kh., Savin A.A., Vigriyanov V.Yu., Zyuzya Yu.R., et al. The tuberculous meningoencephalitis in patients with later stages of HIV infection. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2013; (12):13–8. (in Russian)
12. Shmeriga G.S., Sinitsyn M.V. Tuberculous meningoencephalitis in patients with HIV-infection: diagnosis and flow characteristics. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya [Tuberculosis and Socially Significant Diseases]*. 2016; (3):67–8. (in Russian)
13. Epi Info™ Help Desk Centers for Disease Control and Prevention. <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/2016> (date of access: 10.09.17)
14. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshv A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018;96(7):5-10. (In Russ.)
15. Zhdanova E.V., Turdumambetova G.K. Short-course chemotherapy regimen of multidrug-resistant tuberculosis in the Kyrgyz Republic. *Vestnik Avitsenny*, 2018, no. 2-3. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-tuberkulyoza-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-kratkosrochnymi-shemami-himioterapii-v-kyrgyzskoy-respublike> Accessed March 24, 2023.
16. Maryandyshv A.O., Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Gayda A.I., Privolnev V.V. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 67-68. (In Russ.)
17. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64-70. (In Russ.) 5. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Borisov S.E., Sannikova T.E., Doctorova N.P. Clinical and economic evaluation of various etiotropic

chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance. *Farmakoekonomika, Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*, 2023, no. 16(2), pp. 162-175. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.179>.

18. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doctorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika, Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*, 2021, no. 14(2), pp. 235-248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>.
19. Tuberculosis profile: Russian Federation, 2021. (In Russ.) WHO: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22RU%22 Accessed 14.03.2023 r.]
20. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doctorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, no. 98(7), pp. 56-62. (In Russ.)
21. Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Vetushko D.A., Skryagina E.M. Preliminary assessment of the effectiveness, as well as prognostic factors for favorable and unfavorable outcomes of 9-month treatment regimens for patients with rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *Gepatologiya i Gastroenterologiya*, 2022, vol. 6, no. 2, pp. 141-171. (In Russ.)
22. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P., Bang D., Barry P.M. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, no. 392 (10150), pp. 821-834.
23. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: Should different standards be applied? *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases, International Union against Tubercul. and Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1211-1213.
24. Du Y., Qiu C., Chen X., Wang J., Jing W., Pan H., Chen W., Liu Y., Li C., Xi X., Yin H., Zeng J., Zhang X., Xu T., Wang Q., Guo R., Wang J., Pang Y., Chu N. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized a randomized control trial in China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 4, pp. 1047-1054.
25. Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., Jing W., Liu P., Wu T., Cai C., Shi J., Qin Z., Yin H., Qiu C., Li C., Xia Y., Chen W., Ye Z., Li Z., Chen G., Wang S., Liu Y., Chu L., Zhu M., Xu T., Wang Q., Wang J., Du Y., Wang J., Chu N., Xu S. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 190-195.
26. Fu L., Weng T., Sun F., Zhang P., Li H., Li Y., Yang Q., Cai Y., Zhang X., Liang H., Chen X., Wang Z., Liu L., Zhang W., Deng G. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, no. 111, pp. 138-147.
27. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO 16. Li G., Xu Z., Jiang Y., Liu H., Zhao Li-Li, Li M. et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against *Mycobacterium tuberculosis* in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2019, vol. 54, no. 5, pp. 642-646.
28. Nyang'wa B-T., Berry C., Kazounis E., Motta I., Parpieva N., Tigay Z., Solodovnikova V., Liverko I., Moodliar R., Dodd M., Ngubane N., Rassool M., McHugh T.D., Spigelman M., Moore D.A.J., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K.; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2022, vol. 387, no. 25, pp. 2331-2343.
29. Riccardi N., Alagna R., Saderi L., Ferrarese M., Castellotti P., Mazzola E., De Lorenzo S., Viggiani P., Udwardia Z., Besozzi G., Cirillo D., Sotgiu G., Codecasa L.; for StopTB Italia Onlus Group. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres. *BMC Infect Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 564.
30. Stadler J.A.M., Maartens G., Meintjes G., Wasserman S. Clofazimine for the treatment of tuberculosis. *Front. Pharmacol.*, 2023, no. 14, pp. 1100488.

31. Swanson R.V., Ammerman N.C., Ngcobo B., Adamson J., Moodley C., Dorasamy A. et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 2864-2869.
32. World Health Organization et al. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization, 2019. 22. World Health Organization et al. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2016.
33. Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 46-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51>.
34. Vasilyeva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>
35. Ivanova D.A. Nezhelatelnnye reaktsii pri lechenii v pervye vyavlennykh bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannaya diagnostika i kupirovanie. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Adverse reactions to treatment of new respiratory tuberculosis cases: prevention, early diagnostics and management. Synopsis of Doct. Diss.]. 14.01.16, Moscow, 2018, 41 p. Available: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008708323> Accessed October 10, 2023
36. Edict Russia no. 951 by RF MoH as of December 29, 2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics Treatment. (In Russ.) Available: <https://minobr.permkrai.ru/dokumenty/40838/> Accessed September 30, 2023
37. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 223-234.
38. Sagwa E., Mantel-Teeuwisse A.K., Ruswa N., Musasa J.P., Pal S., Dhliwayo P., van Wyk B. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia. *Southern Med. Review*, 2012, vol. 5, no. 1, pp. 6-13.
39. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2019 (WHO/CDS/TB/2019.33). Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529> Accessed September 29, 2023
40. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2018 (WHO/CDS/TB/2019.33). Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550079> Accessed September 21, 2023
41. Esimova I.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V. The role of receptor-mediated T-cells activation disorders in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 114-124. (In Russ.)
42. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Churina E.G. T-lymphocyte helper type 17 mediated regulation of antibacterial (anti-tuberculosis) immunity. *Molekulyarnaya Biologiya*, 2013, vol. 47, no. 6, pp. 883-890. (In Russ.)
43. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova I.E., Kononova T.E., Filinyuk O.V., Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I. Factors of immune response dysregulation (at its various stages) in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 166-177. (In Russ.)
44. Alamino V.A., Montesinos M.D.M., Soler M.F., Giusiano L., Gigena N., Fozzatti L., Maller S.M., Méndez-Huergo S.P., Rabinovich G.A., Pellizas C.G. Dendritic Cells Exposed to Triiodothyronine Deliver Pro-Inflammatory Signals and Amplify IL-17-Driven Immune Responses. *Cell Physiol. Biochem.*, 2019, vol. 52, no. 2, pp. 354-367.
45. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 14, pp. 3394.
46. Eizenberg-Magar I., Rimer J., Zaretsky I., Lara-Astiaso D., Reich-Zeliger S., Friedman N. Diverse continuum of CD4+ T-cell states is determined by hierarchical additive integration of cytokine signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, no. 31, pp. E6447-E6456.

47. Feng J.Y., Ho L.I., Chuang F.Y., Pan S.W., Chen Y.Y., Tung C.L., Li C.P., Su W.J. Depression and recovery of IL-17A secretion in mitogen responses in patients with active tuberculosis—a prospective observational study. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2021, vol. 120, no. 4, pp. 1080–1089.
48. Heidarneshad F., Asnaashari A., Rezaee S.A., Ghezelsofla R., Ghazvini K., Valizadeh N., Basiri R., Ziaemehr A., Sobhani S., Rafatpanah H. Evaluation of Interleukin17 and Interleukin 23 expression in patients with active and latent tuberculosis infection. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2016, vol. 19, no. 8, pp. 844–850.
49. Li Y., Wei C., Xu H., Jia J., Wei Z., Guo R., Jia Y., Wu Y., Li Y., Qi X., Li Z., Gao X. The Immunoregulation of Th17 in Host against Intracellular Bacterial Infection. *Mediators Inflamm.*, 2018, vol. 2018, pp. 6587296.
50. Parigi T.L., Iacucci M., Ghosh S. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? *J. Crohns. Colitis*, 2022, vol. 16, suppl. 2, pp. ii64–ii72.
51. Ravesloot-Chávez M.M., Van Dis E., Stanley S.A. The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Annu. Rev. Immunol.*, 2021, no. 39, pp. 611–637.
52. Ritter K., Behrends J., Erdmann H., Rousseau J., Hölscher A., Volz J., Prinz I., Lindenström T., Hölscher C. Interleukin-23 instructs protective multifunctional CD4 T cell responses after immunization with the Mycobacterium tuberculosis subunit vaccine H1 DDA/TDB independently of interleukin-17A. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2021, vol. 9, no. 11, pp. 1585–1602.
53. Safar H.A., Mustafa A.S., Amoudy H.A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with Mycobacterium tuberculosis-specific proteins. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 2, pp. e0228381.
54. Shen H., Chen Z.W. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in M. tuberculosis infection. *Cell. Mol. Immunol.*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 216–225.
55. Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., Grasso G., La Barbera L., Ciccia F., Guggino G. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 22, no. 12, pp. 637829.
56. Yan J.-B., Luo M.-M., Chen Z.-Y., He B.-H. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J. Immunol. Res.*, 2020, vol. 2020, pp. 8813558.
57. Yang L., Anderson D.E., Baecher-Allan C., Hastings W.D., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K., Hafler D.A. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature*, 2008, vol. 454, no. 7202, pp. 350–352.
58. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A., Kucheryavaya D.A., Gordina A.V., Ponomarev S.B. Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2020-2021 gg. [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2020-2021]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2022, 94 p.
59. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8>.
60. Bakhteeva I. V., Dolgopolova M. V. Influence of peptic ulcer on the course of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2020, vol. 10, issue 5, p. 176. (In Russ.)
61. Galkin V. B., Mushkin A. Yu., Muraviev A. N., Serdobintsev M. S., Belilovsky E. M., Sinitsyn M. V. The gender and age structure of the incidence of tuberculosis of various localizations in the Russian Federation: changes over the XXIth century. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 7–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-7-26>
62. Kotova E. G., Kobyakova O. S., Starodubov V.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu. I., Polikarpov A. V., Shelepova E. A. Obschaya zaboilevayemost vzoslogo naseleniya Rossii v 2020 godu: statisticheskiye materialy. [General incidence of the adult population of Russia in 2020: statistical materials]. Moscow, TSNIIOIZ Minzdrava Rossii Publ., 2021, 163 p. ISBN 978-5-94116-041-9.

Qabul qilingan sana 20.04.2024