

Оценка способности к формированию внеклеточных ловушек нейтрофилов у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с положительной и отрицательной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный

А.В. Мордык, О.Г. Иванова, Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, М.А. Романова

Омский государственный медицинский университет

Peculiarities of the netosis-forming function of neutrophils in children in the early period of primary tuberculosis infection with a positive reaction to the recombinant tuberculosis allergen

A. Mordyk, O. Ivanova, D. Novikov, A. Zolotov, M. Romanova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Сохраняющаяся напряженность эпидемической ситуации по туберкулезу и ограниченная информативность стандартных методов диагностики латентной туберкулезной инфекции диктуют необходимость поиска методов, позволяющих с высокой вероятностью оценить риск перехода латентной инфекции в локальные формы. **Цель исследования:** охарактеризовать способность нейтрофилов к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с положительной и отрицательной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР). **Материалы и методы исследования.** С помощью авторской методики (патент на изобретение № 2768152 С1 от 06.10.2021) изучена нетозоформирующая функция нейтрофилов у 60 детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, разделенных на группы: 30 пациентов с отрицательными реакциями на

АТР, 30 — с положительными реакциями на АТР. Контроль составили 30 здоровых добровольцев, не инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ). **Результаты исследования.** У детей, имеющих положительную реакцию на АТР, наблюдается уменьшение удельного веса всех типов активированных нейтрофилов в сравнении с детьми с отрицательной реакцией на АТР: гипоактивированных нейтрофилов — до 1,4% против 7%, активированных нейтрофилов — до 0,8% против 10,2%, клеток раннего нетоза — 2,9% против 10,0% ($p < 0,05$), более высокая интенсивность формирования всех типов внеклеточных нейтрофильных ловушек: облаковидных — 9,0 против 4,2%, нитевидных — 28,8% против 17,8% ($p < 0,05$). **Заключение.** Таким образом, у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, имеющих положительные реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, определены функциональные особенности нейтрофилов, заключающиеся в высокой

интенсивности формирования всех типов внеклеточных нейтрофильных ловушек на фоне истощения пула активированных клеток без изменения функциональной состоятельности сформированных ловушек. Полученные данные открывают перспективы для выявления и последующей коррекции выявленных иммунологических сдвигов в РППТИ.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, дети, не-тоз, нейтрофильные внеклеточные ловушки

Summary

The continuing tension of the tuberculosis epidemic situation and the limited information on standard diagnostic methods for latent tuberculosis infection dictate the need to search for methods that allow us to assess with a high level of probability the risk of latent infection transitioning to local forms. **The aim:** To highlight the features of the NETosis-forming function of neutrophils in children in the early period of primary tuberculosis infection with a positive reaction to the ATR. **Materials and methods.** Using the author's technique (patent for invention No. 2768152 C1 dated 06.10.2021), the NETosis-forming function of neutrophils was studied in 60 children in the early period of primary tuberculosis infection, divided into 3 groups: 30 patients with

negative reactions to ATR, 30 with positive reactions to ATR. The control consisted of 30 healthy volunteers not infected with *M. tuberculosis*. **Results.** In children with a positive reaction to ATR, a decrease in the proportion of all types of activated neutrophils is observed compared to children with a negative reaction to ATR: hypoactivated neutrophils — up to 1.4% versus 7%, activated neutrophils — up to 0.8% versus 10.2%, early NETosis cells — 2.9% versus 10.0% ($p < 0.05$), a higher intensity of formation of all types of extracellular neutrophil traps: cloud-like — 9.0 versus 4.2%, filiform — 28.8% versus 17.8% ($p < 0.05$). **Conclusion.** In the early period of primary tuberculosis infection, in children with positive reactions to the test with recombinant tuberculosis allergen features of the neutrophil NETosis-forming function are determined, consisting in high intensity of formation of all types of extracellular neutrophil traps against the background of depletion of the pool of activated cells and lower functional viability of the formed traps. The obtained results open opportunities for developing methods for drug correction of the identified disorders to prevent the development of local forms of tuberculosis in children with latent tuberculosis infection.

Keywords: tuberculosis infection, children, NETosis, neutrophil extracellular traps

Введение

Современная эпидемическая обстановка по туберкулезу в России характеризуется стойким снижением заболеваемости и смертности на фоне стабильно высоких показателей распространенности случаев заболевания, сопровождающихся выделением возбудителя с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [1]. В этих условиях возрастает актуальность раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков и своевременного проведения профилактических мероприятий для предупреждения развития локальной формы болезни [2, 3]. Туберкулезная инфекция у детей, согласно общепринятому мнению, подразделяется на латентную инфекцию без симптомов (ЛТИ) и туберкулез с клиническими проявлениями [2, 4, 5].

Существующие формы статистической отчетности не позволяют достоверно оценить распространенность ЛТИ и эффективность профилактических мероприятий как у взрослых, так и у детей. Исследование распространенности ЛТИ в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) показало, что у детей в возрасте 0–17 лет ЛТИ в СФО составляла 1,9%, в ДФО — 2,2%, варьируя от 0,4 до 31,3% в различных регионах [6].

Глобальная распространенность ЛТИ на основе результатов IGRA-тестов и туберкулиновой кожной пробы (с размером папулы более 10 мм) составила 24,8% (95% ДИ 19,7–30,0%) и 21,2% (95% ДИ 17,9–24,4%) соответственно [7, 8].

В настоящее время в России для выявления туберкулезной инфекции у детей применяется проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л до 7-летнего возраста включительно и далее — пробу с АТР [2]. Пробе с АТР свойственна высокая специфичность (отрицательные реакции у детей после вакцинации БЦЖ регистрируют в 100% случаев, при нетуберкулезных поражениях легких у взрослых — в 94,6%, у детей — в 100%, у пациентов с нетуберкулезными процессами внелегочной локализации — в 98,5%, клиническом излечении внелегочного туберкулеза — в 100% случаев) и чувствительность (при активном туберкулезе органов дыхания у детей положительные реакции на пробу выявляют в 97,8% случаев, у взрослых — в 84,2%, при внелегочном туберкулезе у взрослых — в 89,7% случаев) [2]. Т.Е. Тюлькова и соавт. (2018) показали эффективность использования T-SPOT-TB теста в определении показаний к проведению превентивной химиотерапии, поскольку этот тест позволяет уточнить тактику ведения пациента, имеющего положительные и гиперергические реакции на АТР. Положительный результат теста,

по мнению авторов, является подтверждением истинной ЛТИ у ребенка и является показанием для проведения превентивной химиотерапии [9]. В связи с этим представляется актуальным поиск альтернативных методов, позволяющих оценить риск развития активного туберкулеза у детей с ЛТИ и обосновать выбор препарата для медикаментозной иммунокоррекции на основе оценки нетозоформирующей функции нейтрофилов (наиболее обширной популяции иммунокомпетентных клеток), которая при активном туберкулезе и ЛТИ изучена недостаточно [10].

Цель работы

Охарактеризовать способность нейтрофилов к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с положительной и отрицательной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный.

Материалы и методы исследования

Критериями включения в исследование были: установленный диагноз раннего периода первичной туберкулезной инфекции, отсутствие клинических/рентгенологических проявлений локальной формы туберкулеза, наличие информированного согласия законного представителя ребенка на участие в исследовании, критериями исключения являлись: наличие локальной формы туберкулеза, отсутствие информированного согласия законного представителя ребенка, наличие хронических заболеваний (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит и др.), перенесенное менее месяца назад острое респираторное заболевание, вакцинация/ревакцинация, проведенная менее чем за 4 нед до включения в исследование.

В исследование включены 60 детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, разделенных на две группы: 1-ю группу составили 30 детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) с положительной реакцией на АТР, 2-ю группу — 30 детей в РППТИ, имеющих отрицательную реакцию на АТР. В контрольную группу включили 30 детей, не инфицированных МБТ (имеющих по результатам анализа медицинской документации отрицательную реакцию на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л). Все дети, включенные в исследование, были привиты вакциной БЦЖ при рождении. Средний возраст детей в группах составил соответственно: 6,1 (5,0; 7,0); 5,6 (5,0; 6,0); 5,5 (4,0; 7,0) лет ($N=4,38$; $p=0,112$). В 1-й группе лиц мужского пола было 20 (%), женского — 10 (%), во 2-й группе — 12 (%) и 18 (%), в группе контроля — 16 (%) и 14 (%). Статистических различий в соотношении лиц мужского и женского пола в группах не выявлено ($\chi^2=4,286$; $p=0,117$).

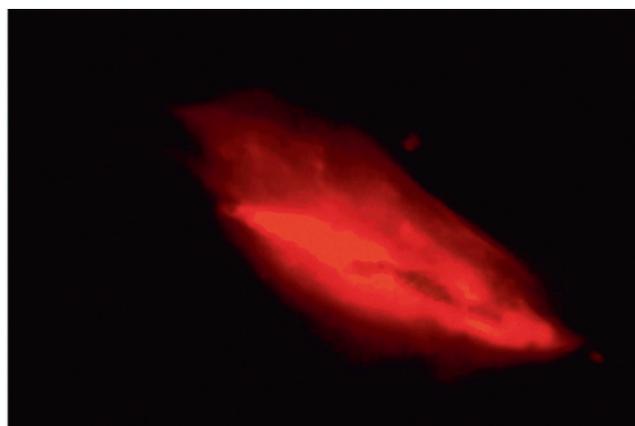
Для оценки нетозоформирующей функции нейтрофилов использовали авторскую методику, разработанную Д.Г. Новиковым и соавт. (2021) [11]. Исследовали изолированную фракцию нейтрофилов с концентрацией 5000 клеток/мкл, полученную не позднее 30 мин с момента взятия образца из пробы гепаринизированной венозной крови. Для стимуляции нетоза использовали неспецифический антигенный стимулятор — комбинированный пробиотик (смесь *L. reutri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosis* и *Bifidobacterium longum*). Образец фракции нейтрофилов смешивали с пробиотиком в соотношении 10:1 при температуре 37,0 °С в течение 30 мин. Контроль составляли 10 объемных единиц нейтрофилов с 1 объемом 0,9% раствора натрия хлорида, которые инкубировали при тех же температурных условиях в течение 30 мин. После воздействия стимулятора нетоза образцы инкубировали с моноклональными антителами к CD15, мечеными FITC, и окрашивали раствором ДНК-интеркалирующего красителя йодида пропидия. С помощью люминесцентной микроскопии в препарате «раздавленная капля» подсчитывали доли (%) интактных нейтрофильных лейкоцитов, лейкоцитов на определенных стадиях активации и разных форм нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) или гранулоцитов (не включившихся в этот процесс). В препарате в соответствии с методикой определяли следующие объекты: нейтрофилы интактные, гипоактивированные, активированные, гиперактивированные нейтрофилы, клетки раннего нетоза — гиперактивированные нейтрофилы, имеющие начальные признаки нетоза, облаковидные и нитевидные НВЛ (рисунок). Рассчитывали коэффициент захвата НВЛ — отношение общего числа фиксированных в НВЛ бактерий, входящих в состав стимулятора нетоза — пробиотика, к суммарному количеству НВЛ (облаковидных и нитевидных), обнаруженных в исследованном препарате [11, 12].

Протокол исследования, выполняемого в рамках Государственного задания Минздрава России на 2024 год (№ 056-00066-24-00 от 28.12.2023) по теме НИР «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 одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 16 от 28.12.2023).

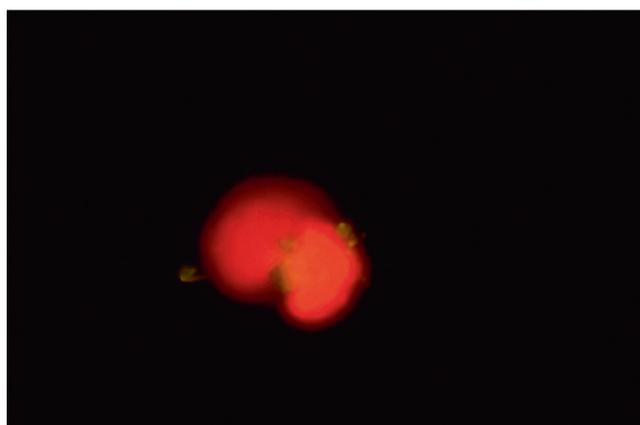
Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Анализу данных предшествовало



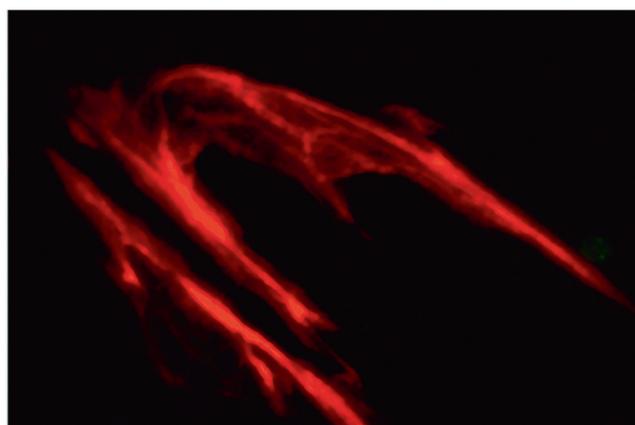
а



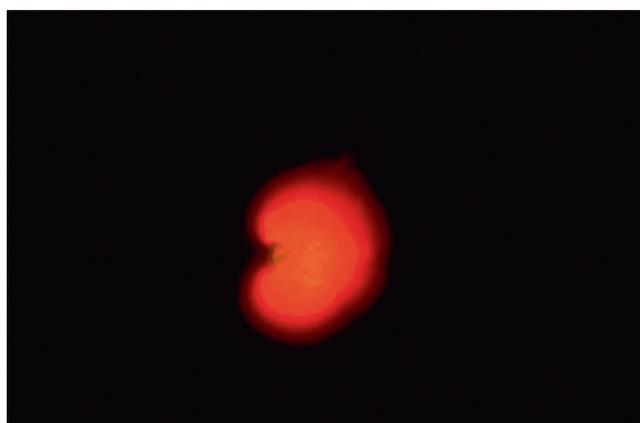
г



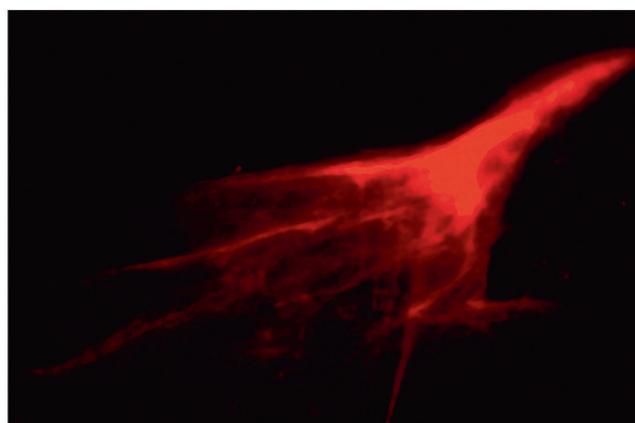
б



д



в



е

Рисунок. Примеры обнаруживаемых в микропрепарате облаковидных (а–в) и нитевидных (г–е) нейтрофильных внеклеточных ловушек. Люминесцентная микроскопия, $\times 1000$

определение характера распределения величин количественных переменных с использованием теста Шапиро–Уилка. Величины количественных переменных представлены в виде: $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$. Различия количественных переменных в двух независимых группах определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, в трех группах — посредством расчета критерия Кра-

скала–Уоллеса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Процент нейтрофилов, находящихся на разной степени активации, НВЛ и величина коэффициента

Процентное содержание клеток при разной степени активации различных видов внеклеточных нейтрофильных ловушек в препарате изолированных нейтрофилов, коэффициент захвата НВЛ после воздействия неспецифического антигенного стимулятора *in vitro* [Me (Q25%; Q75%)] у пациентов исследуемых групп

| Показатель | 1-я группа (n=30) | 2-я группа (n=30) | Контрольная группа (n=30) |
|--|---|-------------------|---------------------------|
| Интактные нейтрофилы, % | 52,5 (49,7; 52,6) | 55,8 (39,6; 56,1) | 54,0 (46,3; 61,4) |
| Гипоактивированные нейтрофилы, % | 1,4 (0,7; 2,3) $p_1=0,00266$ $p_2=0,00266$ | 7,0 (3,8; 8,2) | 6,0 (4,8; 6,9) |
| Активированные нейтрофилы, % | 0,8 (0,7; 6,1) $p_2=0,00227$ | 10,2 (5,1; 11,5) | 6,0 (2,0; 12,9) |
| Гиперактивированные нейтрофилы, % | 3,0 (2,3; 7,9) | 4,8 (1,0; 7,9) | 7,0 (4,0; 7,9) |
| Клетки раннего нетоза, % | 2,9 (1,8; 3,4) $p_1=0,01502$ $p_2=0,00664$ | 10,0 (8,3; 10,8) | 6,0 (3,5; 9,6) |
| Облаковидные НВЛ, % | 9,0 (7,3; 12,3) $p_1=0,01502$ $p_2=0,04550$ | 4,2 (3,1; 8,1) | 4,0 (3,5; 6,2) |
| Нитевидные НВЛ, % | 28,8 (16,7; 36,7) $p_1=0,01488$ | 17,8 (9,1; 21,9) | 16,0 (15,8; 19,2) |
| Общая доля НВЛ, % | 37,3 (29,8; 46,9) $p_1=0,00263$ $p_2=0,01003$ | 19,4 (17,2; 26,0) | 21,1 (19,3; 23,8) |
| Коэффициент захвата НВЛ, объектов на 1 НВЛ | 0,71 (0,59; 0,99) | 0,72 (0,24; 1,03) | 0,72 (0,59; 0,97) |

Примечание. p_{1-3} — статистически значимые различия величин в группах 1 и контроль (U-критерий Манна–Уитни); p_{1-2} — достоверность различий в группах 1 и 2 (U-критерий Манна–Уитни); НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки.

захвата НВЛ после стимуляции фракций нейтрофилов пробиотиком представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, у детей с положительными реакциями на АТР доля нейтрофилов, оставшихся интактными после стимуляции пробиотиком, была меньше, чем в группе лиц в РППТИ с отрицательными реакциями на АТР и у здоровых, не инфицированных МБТ детей ($p_{1-3}=0,234$; $p_{1-2}=0,775$). Доля гипоактивированных клеток у детей с положительными реакциями на АТР была в 4,3 раза меньше таковой в сравнении с контролем ($p=0,003$) и в 5 раз меньше, чем в группе детей с отрицательными реакциями на АТР ($p=0,003$). Наибольший удельный вес активированных нейтрофилов определяли у пациентов 2-й группы ($p=0,002$). Наименьшее процентное содержание гиперактивированных нейтрофилов также выявлено в 1-й группе, хотя различия величин показателей в группе сравнения и контрольной группе не были достоверными. Клетки раннего нетоза обнаруживали в 2,1 раза реже, чем в контрольной группе ($p=0,015$) и в 3,4 раза реже, чем во 2-й группе ($p=0,006$).

В то же время облаковидные НВЛ у пациентов с положительными реакциями на АТР формировались в 2,25 раза чаще, чем в контроле ($p=0,015$), и в 2,14 раза чаще, чем у детей в РППТИ с отрицательными реакциями на АТР ($p=0,045$). Нитевидные НВЛ также чаще на-

блюдали в 1-й группе, но различия величин показателя были статистически значимыми только в сравнении с контрольной группой ($p=0,015$). Общая доля сформированных НВЛ всех типов также была наивысшей у пациентов 1-й группы, на 16,2% превышая показатель в контрольной группе ($p=0,003$) и на 17,9% — во 2-й группе ($p=0,10$). Величина коэффициента захвата микробных клеток внеклеточными нейтрофильными ловушками у пациентов из 1-й, 2-й и контрольной групп не различалась ($p>0,05$).

Как следует из полученных результатов, у детей в РППТИ, имеющих положительную реакцию на АТР, наблюдается уменьшение удельного веса как нейтрофилов, оставшихся интактными после воздействия неспецифического антигенного стимулятора, так и всех типов активированных нейтрофилов в сравнении с показателями детей в РППТИ и отрицательными реакциями на АТР, а также здоровых детей, не инфицированных МБТ. При этом интенсивность формирования НВЛ выше, чем в группах сравнения и контроля при сохранении идентичной функциональной состоятельности НВЛ (с учетом коэффициента захвата). Сходная тенденция выявлена в исследовании А.В. Мордык и соавт. (2023), где было установлено, что максимальную способность к формированию НВЛ демонстрировали

нейтрофилы пациентов с распространенным туберкулезным процессом. Однако увеличение количества формируемых НВЛ было сопряжено со снижением способности НВЛ к захвату бактерий [12, 13]. Особенности формирования НВЛ у детей с положительными реакциями на АТР были сходны с соответствующими изменениями, наблюдаемыми у детей с активным туберкулезом органов дыхания [14].

Выявленная высокая интенсивность формирования НВЛ наблюдается на фоне истощения пула активированных клеток, что косвенно подтверждает риск развития активной локальной формы туберкулеза у ребенка в РППТИ с положительной реакцией на АТР при отсутствии адекватной превентивной химиотерапии. Вероятно, эти изменения сопряжены и с другими функциональными нарушениями иммунокомпетентных клеток. Так, Е.А. Бородулиной и соавт. (2014) установлено, что у детей с положительными реакциями на АТР (как у больных активным туберкулезом, так и пациентов с ЛТИ) уровень стимулированной продукции гамма-интерферона в тест-системе с ФГА *in vitro* ниже, чем у детей с отрицательными реакциями на АТР. В тест-системе с ESAT-6 и CFP-10 *in vitro* уровни продукции гамма-интерферона у детей с положительными реакциями на АТР превышает таковой у детей с отрицательными реакциями. При исследовании особенностей дифференцировки Т-лимфоцитов хелперов выявлено, что у детей с отрицательными реакциями на АТР преобладают CD4+CD27+ — лимфоциты ранней стадии дифференцировки. У детей с положительными реакциями на АТР преобладали CD4+CD27+ — лимфоциты поздних стадий дифференцировки [15].

Возможно, что в связи с выявленными в ходе исследования функциональными особенностями нейтрофилов у данной категории детей требуется применение медикаментозной иммунокоррекции, направленной на модулирование выявленных нарушений.

Заключение

Таким образом, у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, имеющих положитель-

ные реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, определены особенности функции нейтрофилов, заключающиеся в высокой интенсивности формирования всех типов внеклеточных нейтрофильных ловушек на фоне истощения пула активированных клеток без изменения функциональной состоятельности сформированных ловушек. Полученные результаты открывают возможности разработки методов медикаментозной коррекции выявленных нарушений для предупреждения развития локальных форм туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии существующего или потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств, выделенных на выполнение Государственного задания Минздрава России на 2024 год (№056-00066-24-00 от 28.12.2023) по теме НИР «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 адьювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024.

Funding. The article was sponsored by funds allocated for the implementation of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024 (No. 056-00066-24-00 dated 28.12.2023) on the research topic “Technologies for patient-oriented care of patients of various age groups of children and adults with latent tuberculosis infection, drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with different comorbidity indices based on an in-depth assessment of the functional characteristics of neutrophilic leukocytes and the selection of chemotherapy adjuvants”, #124021500060-1 dated 15.02.2024.

Список литературы

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких 2022; 100 (3): 6–12. [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 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (11): 46–58. [Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases 2019; 97 (11): 46–58. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
3. WHO operational handbook on tuberculosis/ Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.
4. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R., Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 2127–2135. doi: [org/10.1056/NEJMra1405427](http://doi.org/10.1056/NEJMra1405427) PMID: 26017823.

5. Nunes-Alves C., Booty M., Carpenter S., Jayaraman P., Rothchild A., Behar S. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12: 289–299. doi: 10.1038/nrmicro3230.
6. Фелькер И.Г., Павленок И.В., Ставицкая Н.В., Кудлай Д.А. Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких* 2023; 101 (1): 34–40. [Felker I.G., Pavlenok I.V., Stavitskaya N.V., Kudlay D.A. Latent Tuberculosis Infection Among Children and Adults in the Regions with High Prevalence of Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2023; 101 (1): 34–40 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40>.
7. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (8): 63–74. [Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2020; 98 (8): 63–74 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
8. Cohen A., Mathiasen V.D., Schon T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3). pii: 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019.
9. Тюлькова Т.Е., Косарева О.В., Скорняков С.Н., Фадына О.В. Особенности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей. *Туберкулез и болезни легких* 2018; 96 (6): 67–68. [Tyulkova T.E., Kosareva O.V., Skorniyakov S.N., Fadina O.V. Specific features of latent tuberculosis infection diagnostic among children. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2018; 96 (6): 67–68 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-67-68.
10. Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза. *Инфекция и иммунитет* 2021; 11 (5): 809–819. [Linge I.A., Apt A.S. A controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity=Infektsiya i immunitet*, 2021; 11 (5): 809–819 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670.
11. Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: № 2021129097: заявл. 06.10.2021: опубл. 23.03.2022 / Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, А.Н. Кириченко, А.В. Мордык; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 20: ил. Текст: непосредственный. [Patent No 2768152 С1 Russian Federation, IPC G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Sposob obnaruzhenija nejtrofil'nyh vnekletochnyh lovushek v supravital'no okrashennom preparate krovi [Method for detection of neutrophil extracellular traps in supravital stained blood preparation]: No. 2021129097: pending 06.10.2021: published 23.03.2022 / Novikov D.G., Zolotov A.N., Kirichenko N.A., Mordyk A.V.; Applicant Omsk State Medical University: 20: fig. Text: direct (In Russ.)].
12. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г., Кириченко Н.А., Пахтусова П.О., Птухин А.О. Нетозформирующая способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом. *Туберкулез и болезни легких* 2023; 101 (3): 78–86. [Mordyk A.V., Zolotov A.N., Novikov D.G., Kirichenko N.A., Pakhtusova P.O., Ptukhin A.O. NETosis-forming ability of neutrophils in patients with limited and disseminated tuberculous lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2023; 101 (3): 78–86 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86>.
13. De Melo M.G.M., Mesquita E.D.D., Oliveira M.M., Silva-Monteiro C. et al. Imbalance of NET and Alpha-1-Antitrypsin in Tuberculosis Patients Is Related With Hyper Inflammation and Severe Lung Tissue Damage. *Front. Immunol.* 2019; (9): 3147. doi: 10.3389/fimmu.2018.03147.
14. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г. и др. Возрастные особенности формирования внеклеточных ловушек нейтрофилов у здоровых лиц и больных туберкулезом. *Вестник современной клинической медицины* 2023; 16 (6): 37–45. [Mordyk A.V., Zolotov A.N., Novikov D.G. et al. Age-related differences of forming neutrophil extracellular traps in healthy individuals and in tuberculosis patients. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2023; 16 (6): 37–45 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2023.16(6).37-45.
15. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Карпов О.И., Амосова Е.А. Персонализированный подход к диагностике туберкулеза при трудноинтерпретируемых результатах туберкулинодиагностики. *Туберкулез и болезни легких* 2014; (8): 24–25. [Borodulina E.A., Akhmerova T.E., Karpov O.I., Amosova E.A. A personalized approach to diagnosing tuberculosis when tuberculin diagnostic results are difficult to interpret. *Tuberculosis and lung diseases* 2014; (8): 24–25 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-8-24-25>.

Поступила в редакцию: 19.09.2024 г.

Сведения об авторах:

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru; ORCID 0000-0001-6196-7256;

Иванова Ольга Георгиевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: olga-ivanova1969@mail.ru; ORCID 0000-0003-0208-3017;

Новиков Дмитрий Георгиевич — кандидат медицинских наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com; ORCID 0000-0002-4339-2222;

Золотов Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: azolotov@mail.ru; ORCID 0000-0002-6775-323X;

Романова Мария Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: rmari1@mail.ru; ORCID 0000-0002-1775-6078.