

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНТЕРСТИЦИЯ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Е. П. Голубинская*, Т. Г. Филоненко, М. Н. Гришин, А. В. Кубышкин,
Ю. А. Ермола, В. В. Моцарь, М. А. Кальфа

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
пр-т Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, 295007, Россия*

Аннотация

Цель. Описать ультраструктурные характеристики интерстиция аэрогематического барьера при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких в сопоставлении с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Материалы и методы. Для исследования были взяты фрагменты перикавернозной зоны и легочной ткани на границе резекции умерших либо прооперированных по поводу хронических неспецифических заболеваний (ХНЗЛ) легких ($n = 163$) и перифокальной и пограничной зоны легочной ткани. 116 пациентов с ХНЗЛ, распределенных в 3 подгруппы:

1. хронический абсцесс легкого ($n = 42$);
2. бронхоэктатическая болезнь ($n = 44$);
3. киста легкого ($n = 30$).

В качестве контрольной группы для сравнения морфологических показателей были использованы фрагменты легких 30 больных, умерших от патологии, не связанной с заболеваниями легких (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 65 лет, отрицательные клинико-лабораторные данные наличия коморбидной патологии (вирусных гепатитов В, С и ВИЧ).

Для электронной микроскопии (ТЭМ) вырезали фрагменты легких размерами $1 \times 1 \times 1$ мм и фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере ($pH = 7,2-7,4$). Промывали в 0,1-М фосфатном буфере ($pH = 7,4$) с последующим обезвоживанием в спиртах восходящей концентрации и помещением в смесь смол Эпона и Аралдита по схеме. Изготавливали ультратонкие срезы с окрашиванием по Рейнольдсу. Просмотр и фотографирование препаратов проводили на трансмиссионном электронном микроскопе ПЭМ-100 (Украина) (диапазон увеличения — от $\times 1000$ до $\times 30\,000$).

Результаты. Установлено, что изменения компонентов аэрогематического барьера во всех группах имели схожие черты в виде выраженного интерстициального фиброза, признаков дистрофии и деструкции эндотелиоцитов различной степени выраженности, а также неоднородности эндотелиальной и эпителиальной базальных мембран.

Заключение. Ультраструктурные изменения компонентов аэрогематического барьера удаленной части легкого у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и хроническими неспецифическими заболеваниями легких характеризуются полиморфизмом с превалированием в перифокальной зоне воспаления дистрофических и деструктивных изменений, а на периферии, особенно на границе резекции, — процессов компенсаторно-приспособительного характера.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, хронические неспецифические заболевания легких, аэрогематический барьер

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Гришин М.Н., Кубышкин А.В., Ермакова Ю.А., Мотсарь В.В., Кальфа М.А. Электронно-микроскопические характеристики интерстиция аэрогематического барьера при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких в сопоставлении с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 37–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-37-48>

Поступила 18.10.2019

Принята после доработки 21.10.2019

Опубликована 20.12.2019

ELECTRON MICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF THE BLOOD-AIR BARRIER INTERSTITIUM IN FIBROUS CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS IN COMPARISON WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES

Elena P. Golubinskaya*, Tatyana G. Filonenko, Michael N. Grishin, Anatoly V. Kubyshkin, Yulianna A. Yermola, Valeria V. Motsar, Margarita A. Kalfa

*Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky,
4 Academician Vernadsky ave., Simferopol, 295007, Russia*

Abstract

Aim. To describe the ultrastructural characteristics of the blood-air barrier (BAB) interstitium in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis (FCT) in comparison with chronic nonspecific lung diseases (CNSLD).

Materials and methods. The fragments of the pericavernous zone and lung tissue were taken for the study at the resection border from the dead or operated for CNSLD persons ($n = 163$), and the perifocal and boundary zone of lung tissue. 116 CNSLD patients were divided into 3 subgroups:

- 1) chronic lung abscess ($n = 42$);
- 2) bronchiectasis ($n = 44$);
- 3) lung cyst ($n = 30$).

The lung fragments of 30 patients who died from pathology not associated with lung diseases (myocardial infarction, acute cerebrovascular accident) were used as a control group to compare the morphological parameters.

The criteria for inclusion of patients in the study: age from 18 to 65 years, negative clinical and laboratory data on the presence of comorbid pathology (viral hepatitis B, C and HIV).

For TEM, lung fragments 1×1×1 mm in size were cut out and fixed in a 2.5% glutaraldehyde solution in phosphate buffer (pH = 7.2–7.4) and washed in 0.1 M phosphate buffer (pH = 7.4), followed by dehydration in alcohols of an ascending concentration and placing in a mixture of Epon and Araldite resins according to the scheme. Ultrathin sections were made with Reynolds staining. Viewing and photographing preparations was carried out on a PEM-100 transmission electron microscope (Ukraine) (magnification range from ×1000 to ×30 000).

Results. It was established that changes in BAB components in all groups had similar features in the form of severe interstitial fibrosis, the signs of endothelial cell degeneration and destruction of varying degrees of severity, as well as the heterogeneity of the endothelial and epithelial basement membranes.

Conclusion. Ultrastructural changes in the BAB components of the removed lung part in patients with FCT and chronic nonspecific lung diseases are characterised by a polymorphism with prevailing dystrophic and destructive changes in the perifocal zone of inflammation, and compensatory-adaptive processes on the peripheral, especially at the resection border.

Keywords: fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, chronic nonspecific lung diseases, blood-air barrier

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Grishin M.N., Kubyshekin A.V., Yermola Yu.A., Motsar V.V., Kalfa M.A. Electron microscopic characteristics of the blood-air barrier interstitium in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis in comparison with chronic nonspecific lung diseases. 2019; 26(6): 37–48. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-37-48>

Submitted 18.10.2019

Revised 21.10.2019

Published 27.12.2019

Введение

Система местной защиты легких представляет собой комплекс сложных биохимических, иммунологических и биологических процессов, находящихся в тесной взаимосвязи и динамически изменяющихся в условиях различной патологии. Структурной основой локального иммунитета являются клеточные компоненты аэрогематического барьера (АГБ) [1].

Установлено, что между морфологическими (в том числе ультраструктурными) изменениями компонентов АГБ и состоянием функции внешнего дыхания существует тесная структурно-функциональная взаимосвязь. Иницирующее повреждение и/или дискоординация межклеточных взаимодействий запускает каскад морфогенетических реакций воспалительного процесса в бронхолегочной системе со специфическими или неспецифическими характеристиками [2, 3].

Ярким представителем специфического патологического процесса в легких является туберкулез (ТБ). Разнообразные научно-исследовательские работы в этом направлении детально описывают патогенез заболевания, однако не объясняют, почему иммунная система не в состоянии самостоятельно справиться с легочной инфекцией и тем самым остановить

развитие заболевания [4, 5]. При этом следует учитывать, что по данным ВОЗ в мире инфицировано ТБ более 1,7 млрд человек, но пациентов с клинико-морфологическими проявлениями насчитывается около 60 млн. Такие статистические данные подтверждают многокомпонентность условий, необходимых для реактивации первичных очагов инфекции в организме: социальная среда, привычные интоксикации, тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе коморбидная патология [6, 7]. Немаловажным аспектом, существенно осложняющим течение всех форм легочного ТБ, является снижение качества жизни и инвалидизация за счет легочной недостаточности, формирующейся из-за прогрессирующего пневмофиброза локального и диффузного характера [8–10]. Локальное образование грубоволокнистой соединительной ткани характерно в большей степени для кавернозных форм ТБ, в частности фиброзно-кавернозного (ФКТ), и направлено прежде всего на отграничение очага специфической деструкции. При этом диффузное фиброзное ремоделирование легочной паренхимы является неспецифической реакцией и представляет одну из главных морфологических характеристик еще одной большой группы респираторных болезней — хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) [11–13].

Общность клинического течения этих этиологически различных групп заболеваний заключается не только в органической перестройке легочной ткани, но и в развитии схожих, зачастую летальных осложнений, среди которых легочное кровотечение, пневмоторакс, кровохарканье, пиоторакс и т.д. Выявление схожих патогенетических звеньев развития ТБ и ХНЗЛ позволит оптимизировать оценку эффективности способов лечения, прогноза течения и планирования лечебной тактики в послеоперационном периоде.

Цель исследования: описать ультраструктурные характеристики интерстиция азрогематического барьера при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких в сопоставлении с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились фрагменты перикавернозной зоны и легочной ткани на границе резекции умерших либо прооперированных по поводу ФКТ легких ($n = 163$) и перифокальной и пограничной зоны легочной ткани 116 пациентов с ХНЗЛ, распределенных в 3 подгруппы:

1. хронический абсцесс легкого — $n = 42$;
2. бронхоэктатическая болезнь — $n = 44$;
3. киста легкого — $n = 30$.

В качестве контрольной группы для сравнения морфологических показателей были использованы фрагменты легких 30 больных, умерших от патологии, не связанной с заболеваниями легких (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 65 лет, отрицательные кли-

нико-лабораторные данные наличия коморбидной патологии (вирусных гепатитов В, С и ВИЧ).

Для ТЭМ вырезали фрагменты легких размерами $1 \times 1 \times 1$ мм и фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на фосфатном буфере ($pH = 7,2-7,4$). Промывали в 0,1-М фосфатном буфере ($pH = 7,4$) с последующим обезвоживанием в спиртах восходящей концентрации и помещением в смесь смол Эпона и Аралдита по схеме. Изготавливали ультратонкие срезы с окрашиванием по Рейнольдсу. Просмотр и фотографирование препаратов проводили на трансмиссионном электронном микроскопе ПЭМ-100 (Украина) (диапазон увеличения — от $\times 1000$ до $\times 30\,000$).

Результаты исследования и обсуждение

Фиброзно-кавернозный туберкулез

Наиболее частым спутником ФКТ при длительном течении является, по нашим наблюдениям, фиброз компонентов АГБ как следствие прогрессирующей хронической гипоксии, возникновение которой связано с постепенно нарастающими признаками дистрофии и деструкции эндотелиоцитов.

Эндотелиоциты характеризуются просветленным матриксом, неправильной формой ядра из-за разрежения ядерного хроматина с его преимущественной конденсацией в виде глыбок по периферии кариолеммы, что сопровождается нарушением целостности ядерной мембраны. Митохондрии округлой формы с просветленным матриксом, а их кристы выглядят дисконкомплексированными и дезориентированными. Такие проявления внутриклеточного отека в комплексе со скоплением отечной жидкости между базальной плазмалеммой и базальной эндотелиальной мембраной приводят к деструкции эндотелиоцитов и десквамации их

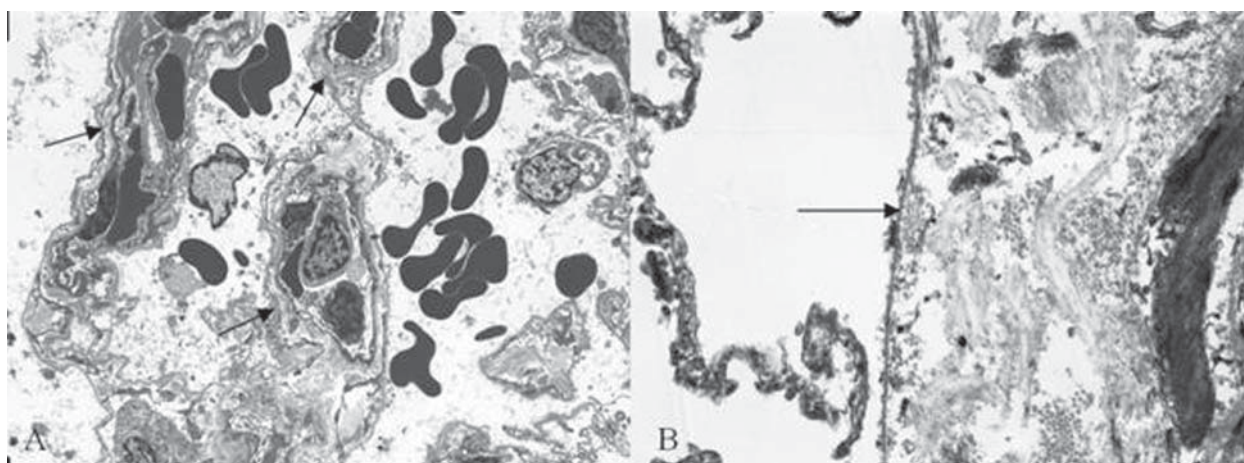


Рис. 1. ФКТ. ТЭМ. А — полнокровие капилляров межальвеолярной перегородки (стрелка). Эритроциты в просвете альвеолы. $\times 1500$; В — отек и разволокнение интерстиция (стрелка). $\times 2500$.

Fig. 1. FCT. TEM. A — plethora of capillaries of the interalveolar septum (arrow). Red blood cells in the lumen of the alveoli. $\times 1500$; B — edema and eruption of interstitium (arrow). $\times 2500$.

с базальной мембраны. Наблюдалось полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, нередко сопровождавшееся паралитическим расширением сосудов, а также очаговые явления стаза и сладж-синдрома с образованием тромбов. Просвет капилляров был заполнен плотно прилегающими друг к другу эритроцитами, нейтрофилами, лимфоцитами и тромбоцитами (рис. 1 А). В таких сосудах отмечались явления повышенной проницаемости их стенок вследствие прежде всего разрыхления межклеточных контактов между эндотелиоцитами, которые начинают приобретать вид извитых канальцев.

Такие изменения, по-нашему мнению, приводят к выходу жидкой части крови из просвета сосуда и проникновению плазмы, содержащей белки крови, сначала под базальную эндотелиальную мембрану, затем в интерстиций и наконец в просвет альвеолы. Данный факт подтверждался обнаружением явлений выраженного в различной степени отека: от слабовыраженного интерстициального до преобладающего внутриклеточного отека эндотелиоцитов, сопровождающегося очаговыми разрыхлениями цитоплазмы, разрежением ее электронно-оптической плотности и формированием различных по размерам и форме вакуолей и сливающихся между собой микропиноцитозных везикул, расширением профилей цистерн цитоплазматической сети, набуханием митохондрий и специфических внутриклеточных включений.

Сами базальные мембраны и интерстиции также претерпевали ряд характерных изменений. Характерным было определение эндотелиальных и эпителиальных базальных мембран с сохранной четкостью своих контуров. Однако встречались и набухшие без четких границ, располагающиеся на отдалении друг от друга даже в так называемых «рабочих» частях АГБ. Интерстициальное пространство практически всегда являлось местом скопления отечной жидкости как следствие повышенной сосудистой проницаемости (рис. 1 В). В таких случаях мы наблюдали его расширение и просветление, и тогда интерстиций приобретал вид более или менее широкой гомогенной ленты низкой электронно-оптической плотности.

Вместе с тем выявлялось разрастание в интерстиции коллагеновых и эластических волокон, которые в некоторых случаях располагались параллельно друг другу, формируя правильные пучки, в других, наоборот, располагались хаотично и теряли четкость своих фибриллярных структур. Эти разрастания коллагена обнаруживались как в виде островков, так и занимая обширную часть интерстициального пространства на боль-

шом протяжении АГБ, приводя к его утолщению и в конечном счете формированию альвеоло-капиллярного блока. Среди коллагеновых волокон обнаруживались фибробласты с признаками высокой функциональной активности, макрофаги, лаброциты и другие клеточные элементы.

Хронический абсцесс легкого

В зонах, расположенных в непосредственной близости от стенки абсцесса, характерными были явления фиброателектаза и дистелектаза преимущественно компрессионного характера с массивными внутриальвеолярными кровоизлияниями и наличием большого количества альвеолярных макрофагов (АМ). Здесь же отмечались явления хронического воспаления в виде расширения межальвеолярных перегородок за счет инфильтрации лимфогистиоцитарными элементами и пролиферирующими фибробластами, активно участвующими в фибрилогенезе. Это сопровождалось развитием выраженного интерстициального фиброза, фиксацией участков карнификации, перибронхиального и периваскулярного фиброза (рис. 2 А).

В этих участках фиксировались дистрофические и деструктивные изменения в виде снижения электронно-оптической плотности цитоплазмы эндотелиальных клеток капилляров межальвеолярных перегородок. Интересно отметить, что АМ в таких участках были в основном представлены нефункционирующими формами со сморщенным ядром, сглаженной поверхностью без микроворсин и плотной цитоплазмой без лизосом и с единичными фагосомами.

В перифокальных зонах отмечалось резкое расширение интерстиция за счет массивных разрастаний коллагеновых волокон с большим количеством фибробластов с признаками высокой функциональной активности (изменение формы ядра с образованием глубоких инвагинаций и выростов кариоплазмы, конденсация части хроматина в виде гетероформы вблизи ядерной мембраны, плотная, гомогенная, содержащая мелкие с плотно упакованными кристами митохондрии, а также пучки коллагеновых волокон, направленные за пределы клетки). Местами такие фибробласты обнаруживались в просвете резко суженных, ателектазированных альвеол, что приводило к прорастанию просвета альвеол коллагеновыми волокнами. Пул АМ в описываемых участках также отличался неоднородностью. В них встречались юные макрофаги, располагающиеся в альвеолярных «нишах», и зрелые, активные в функциональном отношении клетки, локализующиеся в просвете альвеол (рис. 2 В).

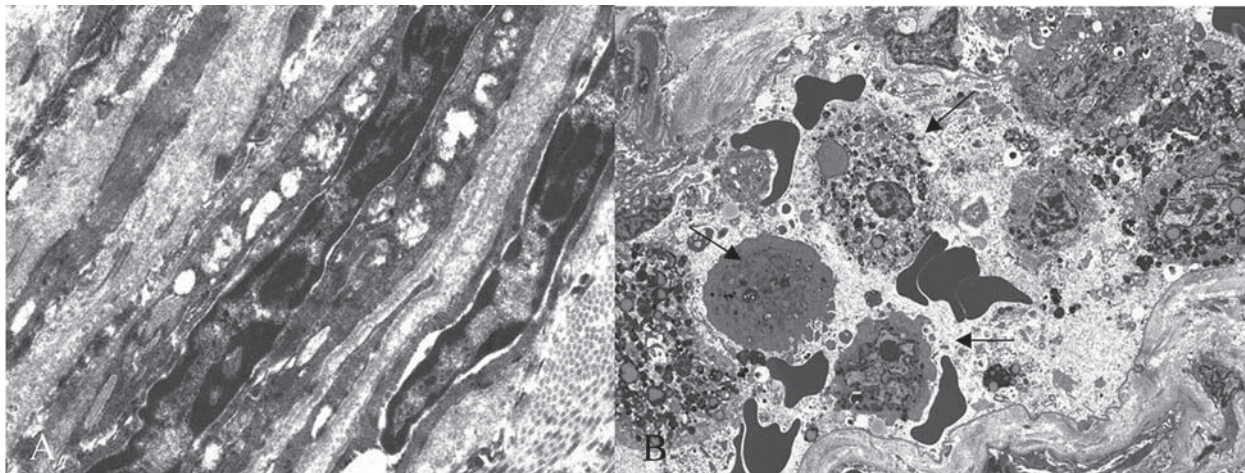


Рис. 2. ХНЗЛ. Хронический абсцесс легкого. ТЭМ. А — зона фиброателектаза. $\times 5000$; В — просвет альвеолы с юными и зрелыми макрофагами (стрелка). $\times 1500$.
 Fig. 2. CNSLD. Chronic lung abscess. TEM. A — fibroatelectasis zone. $\times 5000$; B — lumen of the alveoli with young and mature macrophages (arrow). $\times 1500$.

Бронхоэктатическая болезнь и киста легкого

Анализ ультраструктурных изменений резецированных участков легких пациентов данной группы позволил установить полиморфизм изменений, имеющих как дистрофически-деструктивную, так и компенсаторную направленность.

Так, со стороны капилляров межальвеолярных перегородок отмечались явления гиперемии, а иногда и стаза эритроцитов. При этом просвет многих сосудов выглядел расширенным. Однако в ряде случаев паралитически расширенные капилляры характеризовались резко выраженным набуханием эндотелиальных клеток. Ядра последних имели овальную или округлую форму с неравномерно распределенным по кариоплазме хроматином, который в виде гетероформы конденсировался вблизи ядерной мембраны. Цитоплазма эндотелиоцитов имела неравномерную электронно-оптическую плотность за счет появления очаговых просветлений. Повсеместно наряду с микропиноцетозными везикулами в цитоплазме отмечалось появление различных по размерам и форме вакуолей, немногочисленных органелл, среди которых преобладали митохондрии, располагавшиеся перинуклеарно. Многие митохондрии были набухшими с просветленным матриксом и дезориентацией крист, что указывало на наличие интрацеллюлярного отека. Явления отека в эндотелиоцитах были выражены настолько сильно, что цитоплазматические отростки клеток образовывали парусообразные выросты и выпячивания в просвет капилляров, что иногда сопровождалось разрывами апикальной плазмалеммы и микроплаз-

матозом. Базальная эндотелиальная мембрана на значительном протяжении АГБ не имела четких контуров и выглядела разрыхленной. Интерстиций практически повсеместно расширен с обширными участками разрастания коллагеновых волокон, что свидетельствовало о наличии интерстициального фиброза (рис. 3).

В то же время в просветах дистелектазированных альвеол обнаруживалось большое количество клеточных отломков, отдельные полуразрушенные органеллы и немногочисленные неразвернутые ОПТ. Определялись также

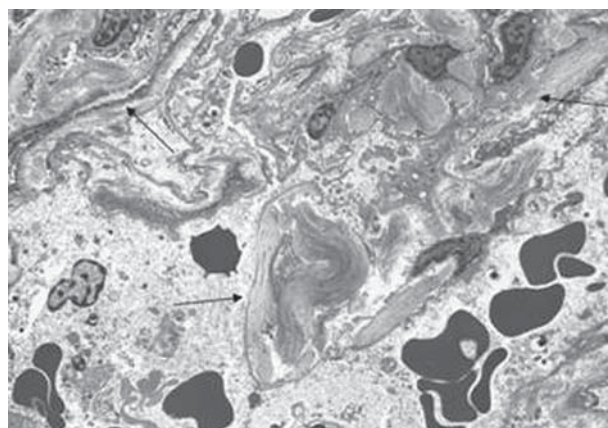


Рис. 3. ХНЗЛ. Бронхоэктатическая болезнь легкого. ТЭМ. Расширение интерстиция за счет обширных участков разрастания коллагеновых волокон (стрелка). Эритроциты в просвете альвеолы. $\times 1500$.
 Fig. 3. CNSLD. Bronchiectasis. TEM. Expansion of interstitium due to extensive areas of collagen fibers proliferation (arrow). Red blood cells in the lumen of the alveoli. $\times 1500$.

эритроциты и другие форменные элементы крови. АМ, число которых было невелико, были представлены зрелыми, уже осуществившими свою фагоцитарную функцию формами. Лишь кое-где отмечались скопления активно функционирующих АМ с мощным лизосомальным аппаратом и выраженными микроворсинками и наличием вторичных фагосом, содержащие пластинчатый или гомогенный осмиофильный материал.

При изучении ультраструктурных характеристик АГБ у пациентов с кистой легкого определено, что дистрофические и деструктивные изменения компонентов АГБ имели небольшую распространенность и носили мелкоочаговый характер. На границе резекции изменения имели компенсаторно-приспособительный характер либо соответствовали норме. В участках, максимально приближенных к патологическому очагу, имели место явления компрессионного ателектаза с признаками интрацеллюлярного отека клеточных элементов АГБ и интраальвеолярного отека с увеличенным содержанием в просвете альвеол активно функционирующих АМ, а также плазматических клеток. В просвете альвеол, помимо серозной жидкости с примесью эритроцитов, обнаруживались АМ с признаками функциональной активности, на что указывали следующие изменения: неправильная форма ядра с выростами и инвагинациями кариоплазмы, конденсация гетерохроматина вблизи ядерной мембраны, большое количество лизосом и вторичных фагосом, а также множество хорошо выраженных микроворсин на поверхности клеток. Кроме того, у таких пациентов имелись более или менее распространенные очаги компенсаторной гипертрофии легочной паренхимы по типу эмфизематозных изменений. Для последних было характерно истончение интерстиция с уплощением цитоплазматических отростков как эндотелиальных, так и эпителиальных клеток, с обеднением их микропиноцитозными везикулами, а также наличием в интерстиции деструктурированных эластических волокон.

Список литературы

1. Васильева Н.Р., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В., Нарвская О.В. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(2): 179–183. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-179-183
2. Scordo J.M., Knoell D.L., Torrelles J.B. Alveolar epithelial cells in mycobacterium tuberculosis infection: active players or innocent bystanders? *J. Innate Immun.* 2016; 8(1): 3–14. DOI: 10.1159/000439275
3. Cronan M.R., Beerman R.W., Rosenberg A.F., Saelens J.W., Johnson M.G., Oehlers S.H., Sisk D.M., Jurcic Smith K.L., Medvitz N.A., Miller S.E., Trinh L.A., Fraser S.E., Madden J.F., Turner J., Stout J.E., Lee S., Tobin D.M. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection. *Immunity*. 2016; 45(4): 861–876. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.014
4. Ahluwalia P.K., Pandey R.K., Sehajpal P.K., Prajapati V.K. Perturbed microRNA Expression by *Mycobacterium tuberculosis* promotes macrophage polariza-

Заключение

Ультраструктурные изменения компонентов АГБ удаленной части легкого у пациентов с ФКТ и ХНЗЛ характеризуются полиморфизмом, с превалированием в перифокальной зоне воспаления дистрофических и деструктивных изменений, а на периферии, особенно на границе резекции, — процессов компенсаторно-приспособительного характера.

С целью стимуляции и интенсификации компенсаторных процессов легочной ткани пациентам с ФКТ в послеоперационном периоде необходимо проведение консервативной комплексной терапии согласно протоколам ведения больных с ХНЗЛ.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено комитетом по этике федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (пр. Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь), протокол № 5 от 07.05.2019.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in full compliance with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the ethics committee of the “Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky” (pr. Academician Vernadsky, d. 4, Simferopol), protocol No. 5 of 05/07/2019.

- tion leading to pro-survival foam cell. *Front. Immunol.* 2017; 8: 107. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00107
5. Shouxiong H. Targeting innate-like T-cells in tuberculosis. *Front. Immunol.* 2016; 7: 594. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00594
 6. Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Кубышкин А.В., Ермола Ю.А., Кальфа М.А., Геращенко А.В., Крамарь Т.В. Иммунофенотип макрофагальной популяции при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18(1): 190–200. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-190-200
 7. Яблонский П.К., Вишневецкий Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догондзе М.З., Мельникова Н.Н., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6(2): 133–140. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140
 8. Coppola M., van den Eeden S.J., Wilson L., Franken K.L., Ottenhoff T.H., Geluk A. Synthetic long peptide derived from *Mycobacterium tuberculosis* latency antigen Rv1733c protects against tuberculosis. *Clin. Vaccine. Immunol.* 2015; 22(9): 1060–1069. DOI: 10.1128/CVI.00271-15
 9. Ince L.M. Lung Physiology and Defense. *Current Opinion in Physiology.* 2018; 2: 346–467.
 10. Байке Е.Е. Генетический полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов у больных туберкулезом. *Смоленский медицинский альманах.* 2015; 3: 169–173.
 11. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. *Медицинские новости.* 2017; 9: 3–7.
 12. Коваленко Е.И., Стрельцова М.А. Адаптивные свойства натуральных киллеров — лимфоцитов врожденного иммунитета. *Биоорганическая химия.* 2016; 42(6): 649–667. DOI: 10.7868/S0132342316060063
 13. Голубинская Е. П., Филоненко Т. Г., Ермола Ю. А., Кубышкин А. В., Кальфа М. А., Геращенко А. В., Крамарь Т. В., Агеева Е. С. Ультраструктурные особенности компонентов азрогематического барьера легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019; 14(1.2): 180–185. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14010

References

1. Vasilieva N.R., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Y., Solovieva N.S., Mokrousov I.V., Narvskaya O.V. Genotypes of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains: clinical and epidemiological features of pulmonary tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016; 6(2): 179–183 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-179-183
2. Scordo J.M., Knoell D.L., Torrelles J.B. Alveolar epithelial cells in *Mycobacterium tuberculosis* infection: active players or innocent bystanders? *J. Innate Immun.* 2016; 8(1): 3–14. DOI: 10.1159/000439275
3. Cronan M.R., Beerman R.W., Rosenberg A.F., Saelens J.W., Johnson M.G., Oehlers S.H., Sisk D.M., Jurcic Smith K.L., Medvitz N.A., Miller S.E., Trinh L.A., Fraser S.E., Madden J.F., Turner J., Stout J.E., Lee S., Tobin D.M. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection. *Immunity.* 2016; 45(4): 861–876. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.014
4. Ahluwalia P.K., Pandey R.K., Sehajpal P.K., Prajapati V.K. Perturbed microRNA Expression by *Mycobacterium tuberculosis* promotes macrophage polarization leading to pro-survival foam cell. *Front. Immunol.* 2017; 8: 107. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00107
5. Shouxiong H. Targeting innate-like T-cells in tuberculosis. *Front. Immunol.* 2016; 7: 594. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00594
6. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Kubyshekin A.V., Yermola Y.A., Kalfa M.A., Gerashchenko A.V., Kramar T.V. Immunophenotype of the macrophage population in fibrous, cavernous pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; 18(1): 190–200 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-190-200
7. Yablonskii P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyeva N.S., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Melnikova N.N., Zhuravlev V.Y. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in different localizations of the disease. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016; 6(2): 133–140 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140
8. Coppola M., van den Eeden S.J., Wilson L., Franken K.L., Ottenhoff T.H., Geluk A. Synthetic long peptide derived from *Mycobacterium tuberculosis* latency antigen Rv1733c protects against tuberculosis. *Clin. Vaccine. Immunol.* 2015; 22(9): 1060–1069. DOI: 10.1128/CVI.00271-15
9. Ince L.M. Lung Physiology and Defense. *Current Opinion in Physiology.* 2018; 2: 346–467.
10. Bayke E.E., Bogoduhhova, E.S., Bayke E.V. Genetic polymorphism of pro — and antiinflammatory cytokines in patients with tuberculosis. *Smolenskii Meditsinskii Almanakh.* 2015; 3: 169–173 (In Russ., English abstract).
11. Kashtalyan O.A., Ushakova L.Yu. Cytokines as universal regulation system. *Meditsinskii Novosti.* 2017; 9: 3–7 (In Russ., English abstract).
12. Kovalenko E.I., Streltsova M.A. Adaptive Features of Natural Killer Cells — Lymphocytes of Innate Immunity. *Biorganicheskaya Khimiya.* 2016; 42(6):

649–667 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7868/S0132342316060063

13. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Ermola Yu.A., Kubyshkin A.V., Kalfa M.A., Gerashchenko A.V., Kra-

mar T.V., Ageeva E.S. Ultrastructural features of the components of aerogemetic lung barrier at fibro-cavernous tuberculosis. *Medical News of North Caucasus*. 2019; 14(1.2): 180–185 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14010

Вклад авторов

Голубинская Е.П.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов.

Филоненко Т.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Гришин М.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Кубышкин А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов.

Ермола Ю.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Моцарь В.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа

Кальфа М.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Contribution of the authors

Golubinskaya E.P.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Resource support of the research — the provision of reagents, measuring instruments.

Filonenko T.G.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of patients and laboratory samples for analysis.

Grishin M.N.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of patients and laboratory samples for analysis.

Kubyskin A.V.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of reagents, measuring instruments.

Yermola Yu.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — participation in scientific design; preparation, creation of published work.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation, creation of a published work in terms of visualisation and data display.

Motsar V.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of patients and laboratory samples for analysis.

Kalfa M.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work,

the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation, creation of a published work in terms of visualisation and data display.

Сведения об авторах / Information about the authors

Голубинская Елена Петровна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0003-3917-924X

Контактная информация: e-mail: missive@mail.ru, тел.: +7 (978)718-25-51;

ул. Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295000, Россия

Филоненко Татьяна Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0002-4674-7391

Гришин Михаил Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0002-0257-1857

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей и клинической патофизиологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0002-1309-4005

Ермола Юлианна Аркадьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0003-4474-3714

Elena P. Golubinskaya* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy with a Section Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0003-3917-924X

Contact information: e-mail: missive@mail.ru, Tel.: +7 (978)718-25-51;

5/7 Lenina str., Simferopol, 295000, Russia

Tatyana G. Filonenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy with a Section Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0002-4674-7391

Mikhail N. Grishin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Phthisiology and Pulmonology, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0002-0257-1857

Anatoly V. Kubyshev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General and Clinical Pathophysiology, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0002-1309-4005

Yulianna A. Yermola — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy with the Section Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0003-4474-3714

Моцарь Валерия Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекций федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0001-7458-7121

Кальфа Маргарита Алексеевна — ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0002-7179-3402

Valeria V. Motsar — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics with the Pediatric Infections Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0001-7458-7121

Margarita A. Kalfa — Research Assistant, Department of Pathological Anatomy with a Section Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0002-7179-3402

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author