10. Bhatti G. K., Bhatti J. S., Kiran R., Sandhir R. Alterations in Ca^{2+} homeostasis and oxidative damage induced by ethion in erythrocytes of Wistar rats: ameliorative effect of vitamin E. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2011;31(3):378-386. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.01.004>
11. Vihol P., Patel J., Varia R. D., Patel J. M. Effect of Sodium Dichromate on Haemato-biochemical Parameters in Wistar Rats. *Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2012;7(1):58-63. <https://doi.org/10.3923/jpt.2012.58.63>
12. Ray R. R. Adverse hematological effects of hexavalent chromium: an overview. *Interdisciplinary Toxicology*. 2016;9(2):55-65. <https://doi.org/10.1515/intox-2016-0007>
13. Mary Momo C. M., Ferdinand N., Omer Bebe N. K. Oxidative Effects of Potassium Dichromate on Biochemical, Hematological Characteristics, and Hormonal Levels in Rabbit Doe (*Oryctolagus cuniculus*). *Veterinary Sciences*. 2019;6(1):30. <https://doi.org/10.3390/vetsci6010030>
14. El-Mahalaway A. M., Salem M. M., Mousa A. M. The effect of potassium dichromate on convoluted tubules of the kidney of adult male albino rats and the possible protective role of ginseng. *Egyptian Journal of Histology*. 2015;38(2):157-167. <https://doi.org/10.1097/01.EHX.0000464738.41270.06>
15. Junaid M., Hashmi M. Z., Malik, R. N. Toxicity and oxidative stress induced by chromium in workers exposed from different occupational settings around the globe: A review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23:20151-20167. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7463-x>

Сведения об авторах:

Гаглоева Эльмира Муратовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии;
тел.: 89188231442; e-mail: mira-med@yandex.ru

Брин Вадим Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, заведующий отделом физиологии и патологии висцеральных систем; тел.: 89188261559; e-mail: vbbrin@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8382-3210>

Ахполова Варвара Олеговна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии;
тел.: 89188234009; e-mail: tshabria@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 61-616-091.811

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15077>

ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ИММУНОФЕНОТИПА МАКРОФАГОВ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Е. П. Голубинская, Ю. А. Ермола, А. В. Кубышкин, А. В. Геращенко, Т. В. Крамарь

Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Крымского федерального
университета им. В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

FEATURES OF CYTOTOXIC IMMUNOPHENOTYPING OF MACROPHAGES IN FIBRO-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

Golubinskaya E. P., Ermola Yu. A., Kubyshkin A. V., Gerashchenko A. V., Kramar T. V.

Medical Academy named after S. I. Georgyevsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal
University, Simferopol, Russian Federation

Изучены фрагменты легких 84 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) с верифицированным выделением микобактерий (ФКТ-МБТ+) и 79 пациентов с ФКТ с отсутствием бактериовыделения (ФКТ-МБТ-). Иммунопрофилирование клеточных популяций ткани легких с маркерами Т-хелперов 1 типа и цитотоксических лимфоцитов позволило определить пул эпителиоидных клеток с крупным везикулярным ядром округло-овальной формы, демонстрирующих цитоплазматическую реакцию, позитивную как для рецепторов CD4, так и CD8, исключительно у пациентов с активной бактериальной экскрецией. Локализация соответствовала интактной легочной ткани на границе резекции каверны и перикавернозного участка эмфиземы. Визуализировались группы таких клеток в просвете альвеол либо единичные клетки в «нишах» эпителиальной выстилки. При сопоставлении с рутинной окраской гематоксилином и эозином, а также с верификацией маркером макрофагов CD68 было доказано гистиоцитарное происхождение данной клеточной популяции. При этом CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺ демонстрировали отрицательную реакцию с VEGF-A, что исключало их принадлежность к макрофагам 2 функционального типа, обладающим ремоделирующей активностью в отношении легочной ткани. Анализ ИГХ-реакций с маркером необратимой индукции апоптоза в макрофагальном пуле показал, что экспрессия Caspase-3 визуализировалась во всех CD68⁺ VEGF-A⁻ макрофагах. Однако интенсивность цитоплазматической реакции была максимально выражена в зоне специфической грануляционной ткани макрофагов 1 функционального типа и в перикавернозных скоплениях CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺ клеток. Показано, что ИГХ-идентификация популяции макрофагов с цитотоксическим иммунофенотипом (CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺) в легочной ткани является диагностическим и прогностическим показателем активации и диссеминации ФКТ.

Ключевые слова: туберкулез, иммуногистохимия, Т-лимфоциты, макрофаги

Fragments of the lungs of 84 patients with fibrocavernous tuberculosis (FCT) with verified isolation of mycobacteria (FCT-MBT+) and 79 patients with FCT without bacterial excretion (FCT-MBT-) were studied. Immunoprofiling of lung tissue cell populations with markers of type 1 T-helpers and cytotoxic lymphocytes made it possible to determine a pool of epithelioid cells with a large vesicular nucleus of a rounded-oval shape, demonstrating a positive cytoplasmic reaction for both CD4 and CD8 receptors, exclusively in patients with active bacterial excretion. Localization corresponded to intact lung tissue at the border of the cavity resection and pericavernous areas of emphysema. Groups of such cells were visualized in the lumen of the alveoli or single cells in the «niches» of the epithelial lining. Comparison with routine staining with hematoxylin and eosin, as well as verification with the macrosialin marker CD68, proved the histiocytic origin of this cell population. At the same time, CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺ showed a negative reaction with VEGF-A, which excluded their belonging to functional type 2 macrophages with remodeling activity in relation to lung tissue. Analysis of IHC reactions with a marker of irreversible induction of apoptosis in the macrophage pool showed that Caspase-3 expression was visualized in all CD68⁺VEGF-A⁻ macrophages. However, the intensity of the cytoplasmic reaction was most pronounced in the zone of specific granulation tissue of functional type 1 macrophages and in the pericavernous clusters of CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺ cells. It was shown that IHC identification of a population of macrophages with a cytotoxic immunophenotype (CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺) in the lung tissue is a diagnostic and prognostic indicator of PCT activation and dissemination.

Keywords: tuberculosis, ICH, T-lymphocytes, macrophage

Для цитирования: Голубинская Е. П., Ермола Ю. А., Кубышкин А. В., Геращенко А. В., Крамарь Т. В. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ИММУНОФЕНОТИПА МАКРОФАГОВ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(3):324-328. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15077>

For citation: Golubinskaya E. P., Ermola Yu. A., Kubyshevskiy A. V., Gerashchenko A. V., Kramar T. V. FEATURES OF CYTOTOXIC IMMUNOPHENOTYPING OF MACROPHAGES IN FIBRO-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(3):324-328. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15077> (In Russ.)

ИГХ – иммуногистохимическое исследование
МБТ – микобактерия туберкулеза

ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез

Одним из перспективных направлений в изучении туберкулезного воспаления является оценка возможности таргетной терапии, подразумевающей локальное воздействие на одно из звеньев патогенетической цепочки развития заболевания. Поиск таких ключевых точек позволит не только выработать клинико-морфологические критерии реактивации воспалительного процесса, но и, возможно, выработать качественно новую стратегию лечения с персонализированным подходом к пациенту [1–4].

Основной клеткой-мишенью для *Mycobacteria tuberculosis* (МТБ) являются макрофаги и, несмотря на происхождение их из общей популяции клеток предшественников костного мозга, они демонстрируют признаки гетерогенности как иммунофенотипа, так и функциональной активности [5, 6]. В воспалительном инфильтрате специфической грануляционной ткани и фиброзной капсулы каверны преобладают макрофаги 1 типа (CD68⁺VEGF-A⁻), демонстрирующие провоспалительную и деструктивную активность. При удалении от очага кавернозной деструкции фиксируется количественное перераспределение популяции гистиоцитов в макрофаги 2 типа (CD68⁺VEGF-A⁺) с активностью в отношении тканевой реструктуризации с целью отграничения очага специфического воспаления [7–9]. Однако направленное проангиогенное воздействие этих клеток приводит к формированию функционально неполноценных сосудов, созданию комфортного микроокружения для микобактерий, повышению риска генерализации процесса и, возможно, является одной из ведущих причин неэффективной адресной доставки химиопрепаратов и формирования лекарственной устойчивости (рис. 1) [10, 11].

В настоящее время в исследованиях *in vitro* и *in vivo* в условиях неспецифических воспалительных процессов верифицирован иммунофенотип макрофагов, принципиально отличающийся наличием антигенов CD4 и CD8 на клеточных мембранах и в цитоплазме [12, 13].

Цель исследования – определение наличия и особенностей макрофагов с цитотоксическим иммуно-

фенотипом у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Материал и методы. Дизайн исследования заключался в формировании двух опытных групп из 163 пациентов с установленным клиническим диагнозом фиброзно-кавернозный туберкулез. Первую группу составили 84 образца тканей легких, полученные в результате кавернэктомии пациентов с верифицированной бактериальной экскрецией в окружающую среду (ФКТ-МБТ+). Вторую группу формировали из 79 пациентов с клиническим абациллированием (ФКТ-МБТ-). Контрольная группа состояла из участков легочной ткани 30 человек, умерших от острой сердечно-сосудистой патологии.

Ключевыми критериями отбора пациентов в опытные группы были:

- возраст от 18 до 65 лет;
- отсутствие коморбидной патологии и активной фазы сопутствующих хронических болезней;
- отсутствие резистентности к проводимой химиотерапии;
- информированное согласие.

Методология исследования заключалась в поэтапном гистологическом анализе. На первом этапе с целью подтверждения ФКТ проводили окраску гематоксилином и эозином. Участки каверны и перикавернозной зоны, а также визуально (в ходе операции) интактной легочной ткани фиксировались в 10 % нейтральном формалине, после осуществлялась промывка в течение 12 часов и парафинизация материала и изготовление серийных срезов (4–5 мкм).

Верификация кислотоустойчивых микобактерий в тканевых образцах осуществлялась на предварительном депарафинизированном материале по стандартному протоколу окраски по методу Циль – Нильсена.

Имуногистохимическое исследование (ИГХ) фрагментов легочной ткани проводили с использованием панели маркеров лимфоидного звена клеточного иммунного ответа: CD8 маркер цитотоксических Т-лимфоцитов (clone C8/144В, monoclonal mouse, разведение 1:50, DAKO, Дания), CD4 – Т-хелперов 1 типа

(clone 4B12, monoclonal mouse, разведение 1:50, DAKO, Дания), CD68 – маркер макрофагов и гистиоцитов (clone KP1, monoclonal mouse, ready to use, DAKO, Дания), Caspase-3 – маркер эффекторной фазы апоптоза (clone 74T2, monoclonal mouse, разведение 1:100, ThermoScientific, США) и VEGF-A – сосудистый фактор роста A (clone VG1, monoclonal mouse, 1:50, DAKO, Дания). Реакции проводились по рекомендованным производителем протоколам на серийных срезах (4 мкм), нанесенных на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel-Glaser», Германия). Система визуализации Novocastra Novolink™ (Leica, Германия). Иммуногистостейнер – BondMax (Leica, Германия).

Качество полученных реакций оценивали на позитивных (миндалины) и негативных контрольных образцах (жировая ткань).

Последующая фотоцифровая морфометрия полученных данных проводилась с помощью лицензионного программного обеспечения Image J в стандартизованной площади фотоцифрового изображения гистологического среза, полученного в фотокамере OLYMPUS C5050Z («Olympus», Япония) микроскопа OLYMPUS CX41 («Olympus», Япония) при увеличении $\times 200$ (числовая апертура – 0,65; рабочее расстояние – 0,6 мм).

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного пакета Statisticafor Microsoft Windows, version 10.0, StatSoftInc., США. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение. Проводили построение вариационных рядов количественных данных, определение нормальности распределения вариационных рядов с использованием критерия Колмогорова – Смирнова, который показал, что данные имели нормальное распределение, вследствие чего для оценки статистической значимости различий сравниваемых величин двух независимых групп применяли двухвыборочный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости различий между группами был принят равным $p=0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе полученных результатов был использован зональный подход, учитывающий неоднородность морфологических изменений легочной ткани по отношению к очагу кавернозной деформации.

Были выделены следующие зоны:

- пиогенный слой (казеозный некроз), определяемый преимущественно у пациентов с активным бактериовыделением с высоким содержанием МБТ красного цвета при окраске по Цилю – Нильсену (рис. 1А,С);
- зона специфической грануляционной ткани, характеризующаяся разрастанием множества функционально неполноценных сосудов капиллярного типа с выраженной воспалительной инфильтрацией и наличием гигантских многоядерных клеток Пирогова – Ланганса;
- фиброзный слой каверны – соединительнотканная капсула с наличием по периферии лимфоидного вала с формированием множества лимфоидных агрегатов со светлыми герминативными центрами (рис. 1В);

Рис. 1. Зонирование фрагментов легочной ткани пациентов с ФКТ:
А – ПС – пиогенный слой, ГС – грануляционный слой, ФС – фиброзный слой каверны. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40;
В – фиброзный слой каверны с лимфоидными агрегатами и зона дренирующего бронха (ДБ). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40;
С – инсеминация пиогенного слоя МБТ красного цвета. Окраска по методу Циля – Нильсена. Ув. 400;
D – инсеминация некротического детрита МБТ в просвете дренирующего бронха. По методу Циля – Нильсена. Ув. 400

– зона дренирующего бронха, содержащего лейкоцитарно-некротический детрит также с МБТ в случаях бактериальной экскреции (рис. 1D) и запустевшего либо со слизистым содержимым в случаях клинического абациллирования;

– перикавернозная зона, которая характеризовалась чередованием участков дис- и ателектаза с частичным и полным коллабированием альвеол и воспалительной инфильтрацией, а также участки эмфиземы с расширением альвеол, истончением и очаговыми разрывами межальвеолярных перегородок.

При проведении иммуногистохимического исследования с маркерами CD4- и CD8-лимфоцитов в биоптатах легких пациентов с ФКТ, кроме обширного пула лимфоидных клеток со статистически значимым преобладанием цитотоксических лимфоцитов (табл.), была выявлена популяция клеток, демонстрирующих экспрессию на CD4, так и CD8, локализованных в перикавернозной зоне, а именно в участках эмфизематозного расширения альвеол.

Определялись они исключительно у пациентов с активной бактериальной экскрецией. Локализация соответствовала интактной легочной ткани на границе резекции каверны и перикавернозных участков эмфиземы. Визуализировались группы таких клеток в просвете альвеол либо фиксировались как единичные клетки в «нишах» эпителиальной выстилки (рис. 2А, В).

Локализация, размеры клеток и сопоставление с данными стандартного гистологического исследования позволили предположить, что это альвеолярные макрофаги. Для подтверждения данной гипотезы было проведено исследование с маркером CD68, широко используемым в патоморфологической практике для детекции клеток гистиоцитарного происхождения (рис. 2С).

Таблица

Количество CD4- и CD8-лимфоцитов в легочной ткани при ФКТ в зависимости от активности бактериовыделения

Зона	CD4			CD8		
	МБТ+ (n=84) M±SD	МБТ- (n=79) M±SD	К (n=30) M±SD	МБТ+ (n=84) M±SD	МБТ- (n=79) M±SD	К (n=30) M±SD
Грануляционный слой	98,19±4,92*	73,85±4,76*	14,45±0,66	213,01±8,95*#	350,39±12,81*	23,00±0,44
Фиброзный слой	27,62±1,33*	21,88±1,42*	14,45±0,66	49,40±2,69*#	72,06±4,69*	23,00±0,44
Дренирующий бронх	75,86±4,00*#	44,68±3,47*	14,45±0,66	96,28±5,64*	95,42±2,43*	23,00±0,44
Перикавернозная зона	52,43±3,93*#	35,06±1,99*	14,45±0,66	86,12±4,02*#	67,14±1,58*	23,00±0,44

Примечание: * $p < 0,05$ – различие по отношению к группе контроля; # $p < 0,05$ – различие в группах МБТ+ и МБТ-.

Рис. 2. ФКТ-МБТ+. ИГХ. Ув. 200:

- А – экспрессия CD4 в виде зернистых включений в цитоплазме альвеолярных макрофагов (стрелка);
В – экспрессия маркера CD8 в альвеолярных макрофагах (стрелка). Ув. 200;
С – экспрессия CD68 альвеолярных макрофагов. Ув. 200;
D – экспрессия маркера Caspase-3 в альвеолярных макрофагах с иммунофенотипом CD68+/CD4+/CD8+. Ув. 200

При этом CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺-клетки демонстрировали отрицательную реакцию с VEGF-A, что исключало их принадлежность к макрофагам 2 функционального типа, обладающим ремоделирующей активностью в отношении легочной ткани.

Анализ ИГХ-реакций с маркером необратимой индукции апоптоза в макрофагальном пуле показал, что экспрессия Caspase-3 визуализировалась во всех CD68⁺VEGF-A⁻ макрофагах. Однако интенсивность цитоплазматической реакции была максимально выражена в зоне специфической грануляционной ткани в макрофагах 1 функционального типа и в перикавернозных скоплениях CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺-клеток.

В зоне специфической грануляционной ткани и в перикавернозных очагах казеозной пневмонии такая экспрессия составляла 32,10±0,6 и 27,00±1,1. Данные показатели статистически значимы по отношению к контрольным образцам и группе пациентов с клиническим абациллированием ($p < 0,05$). В других зонах количество Caspase-3⁺ клеток коррелировало с количеством CD68⁺VEGF-A⁻ макрофагов 1 функционального типа ($R = 0,87$, $p < 0,05$).

Установлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь количества CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺ и выраженности экспрессии Caspase-3 ($R = 0,92$) (рис. 2D).

В нашем исследовании у пациентов с активным бактериовыделением при ФКТ идентифицирована новая популяция CD68⁺-макрофагов с цитоплазматической локализацией зернистой (dot-like) экспрессии $\alpha\beta$ TCR рецепторов CD4- и CD8-лимфоцитов, участвующих в распознавании антигенов путем связывания с доменами MHC I или II типа.

Общеизвестно, что антигены CD4 и CD8 применяются в практической патоморфологии в качестве идентификации Т-лимфоцитов, отвечающих за моделирование иммунного ответа по 1 или 2 пути. Экспрессия корецепторов CD4 и CD8 на зрелых Т-клетках является взаимоисключающей, так как свидетельствует о неадекватном вовлечении комплекса гистосовместимости как 1, так и 2 типов в процесс распознавания антигенов при воспалительной реакции. Однако исследования *in vitro* показывают, что при определенных заболеваниях терминально дифференцированный эффектор CD4 может приобретать α -цепь CD8. Так, например, экспрессия высоких уровней гетеродимеров CD4 и CD8 $\alpha\beta$ (CD4hiCD8hi) на Т-клетках определяется при аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях [14, 15].

В условиях ФКТ появление макрофагов с таким цитотоксическим иммунофенотипом, по-нашему мнению, может быть связано с гиперактивацией общего пула макрофагов на фоне персистирующей стимуляции микобактериальным липополисахаридом и свидетельствует о неэффективности фагоцитоза *M. tuberculosis*, а также пролонгации ее внутриклеточного паразитирования. Кроме того, дифференцировка фагоцитов в CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺, возможно, связана с анэргией лимфоидного ответа и запуском неконтролируемой аутоиммунизации, приводящей к активации повреждения компонентов аэрогемаического барьера.

Наличие параллельной позитивной экспрессии Caspase-3 в указанных клетках, определяющей необратимость индукции апоптоза, позволяет предположить, что такого рода изменение иммунофенотипа макрофагов с внутриклеточным паразитированием микобактерии может иметь двойственное значение. С одной стороны, цитотоксическое действие в отношении клеток

межальвеолярных перегородок облегчает диссеминацию микобактерии, замаскированной в макрофаге с активированным процессом апоптоза, в поврежденные структуры аэрогематического барьера, с другой – завершение каспазного каскада неизбежно приведет к запрограммированной гибели клетки с последующим высвобождением патогена и его внеклеточному размножению.

Заключение. Идентификация популяции макрофагов с цитотоксическим иммунофенотипом (CD68⁺, CD4⁺, CD8⁺) в краях резекции ткани легкого при кавернэктомии является дифференциально-диагностическим критерием активности бактериовыделения. В условиях стабилизации экссудативно-пролиферативных процессов и клинического абациллирования такая идентификация является прогностическим признаком повышения риска реактивации и диссеминации туберкулезного процесса. Популяция макрофагов с цитотоксическим фенотипом является перспективной клеточной мишенью для проведения таргетного воздействия с целью профилактики распространения инфекционного процесса в другие органы и ткани.

Литература/References

- Desikan P., Rangnekar A. Host-targeted therapy for tuberculosis: Time to revisit the concept. *The Indian Journal of Medical Research*. 2018;147(3):233-238. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_652_17
- Kaur M., Garg T., Narang R. K. A review of emerging trends in the treatment of tuberculosis. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2016;44(2):478-484. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.962745>
- Upadhyay R., Sanchez-Hidalgo A., Wilusz C. J., Lenaerts A. J., Arab J. [et al.]. Host Directed Therapy for Chronic Tuberculosis via Intrapulmonary Delivery of Aerosolized Peptide Inhibitors Targeting the IL-10-STAT3 Pathway. *Scientific Reports*. 2018;8(1):16610. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35023-0>
- Голубинская Е. П., Филоненко Т. Г., Кубышкин А. В. Иммунофенотип макрофагальной популяции при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):190-201. [Golubinskaya E. P., Filonenko T. G., Kubyshkin A. V. Features of the immunophenotype of the macrophage population in fibrocavernous pulmonary tuberculosis. *Bulleten sibirskoj medicini. – Bulletin of Siberian medicine*. 2019;18(1):190-201. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-190-200>
- Deretic V., Klionsky D. J. Autophagy and inflammation: a special review issue. *Autophagy*. 2018;14:178-180. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1412229>
- Doster R. S., Rogers L. M., Gaddy J. A., Aronoff D. M. Macrophage extracellular traps: a scoping review. *Journal of Innate Immunity*. 2017;10:3-13. <https://doi.org/10.1159/000480373>
- Голубинская Е. П., Филоненко Т. Г., Ермола Ю. А. Ультраструктурные особенности компонентов аэрогематического барьера лёгких при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1):180-186. [Golubinskaya E. P., Filonenko T. G., Ermola Yu. A. Ultrastructural features of the components of the airborne lung barrier in fibrocavernous pulmonary tuberculosis. *Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1):180-186. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14010>

Сведения об авторах:

Голубинская Елена Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом; тел.: 89787182551; e-mail: missive@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3917-924X>

Ермола Юлианна Аркадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89789064206; e-mail: varryet@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4474-3714>

Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии; тел.: 89780280111; e-mail: Kubyshkin_av@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Герашенко Алина Витальевна, ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом; тел.: 89780507846; e-mail: sunlight_a@inbox.ru

Крамарь Татьяна Вадимовна, ординатор; тел.: 89787927338; e-mail: Kramarva@gmail.com

Финансирование: исследование проведено в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С. И. Георгиевского в рамках поддержанного КФУ им. В. И. Вернадского гранта № ВГ09/2019 (НИОКР «Особенности транскрипционных факторов в иммунорегуляции при ВИЧ-сочетанном туберкулезе», № государственной регистрации АААА-А19-119122390054-9).

Информированное согласие: В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, в редакции 2000); исследование выполнено согласно основным правилам проведения клинических исследований и одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» (протокол № 5, от 07.05.2019).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
- Tan S. Y. S., Krasnow M. A. Developmental origin of lung macrophage diversity. *Development*. 2016;143:1318-1327. <https://doi.org/10.1242/dev.129122>
- Gleeson L. E., Sheedy F. J., Palsson-McDermott E. M., Triglia D., O'Leary S. M. [et al.]. Cutting edge: *Mycobacterium tuberculosis* induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication. *Journal of Immunology*. 2016;196:2444-2449. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0162OC>
- Dallenga T., Linnemann L., Paudyal B., Repnik U., Griffiths G., Schaible U. E. Targeting neutrophils for host-directed therapy to treat tuberculosis. *International Journal of Medical Microbiology*. 2018;308(1):142-147. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2017.10.001>
- Boddaert J., Bielen K., Jongers B., Manocha E., Yperzeele L. [et al.]. CD8 signaling in microglia/macrophage M1 polarization in a rat model of cerebral ischemia. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0186937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186937>
- Murray P. J., Allen J. E., Biswas S. K., Fisher E. A., Gilroy D. W., Goerdt S. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14-20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
- Zloza A., Al-Harhi L. Multiple populations of T lymphocytes are distinguished by the level of CD4 and CD8 co-expression and require individual consideration. *Journal of Leukocyte Biology*. 2006;79:4-6. <https://doi.org/10.1189/jlb.0805455>
- Sarrabayrouse G., Bossard C., Chauvin J.-M., Jarry A., Meurette G., Quévrain E. CD4CD8 $\alpha\alpha$ Lymphocytes, A Novel Human Regulatory T Cell Subset Induced by Colonic Bacteria and Deficient in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *PLoS Biol*. 2014;12(4):e1001833. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001833>