- rov V. A., Novikov V. S., Lustin S. I. Medical support for ground and deck helicopter flights: a tutorial. St. Petersburg: VMedA; 1995. (In Russ.).
6. Пожарицкая М. М., Симакова Т. Г., Бирюков Р. Ю., Вавилова Т. П., Краснова В. В. Изменение ферментативной активности смешанной слюны при пародонтите у лётчиков сверхзвуковой авиации. *Пародонтология*. 2004;(4):3-7. [Pozharitskaya M. M., Isakov T. G., Biryukov R. Yu., Vavilova T. P., Krasnova V. V. Changes in the enzymatic activity of mixed saliva during periodontitis in supersonic pilots. *Parodontologiya. – Periodontology*. 2004;(4):3-7. (In Russ.).]
 7. Sasaki Y., Takahashi Y., Arita K., Kawanishi S., Ishii T. Assessment of periodontal treatment needs in Japan maritime self-defense force by CPITN. *The Bulletin of Tokyo Dental College*. 1988;29(1):21-25.
 8. Curry B. D., Bain J. L., Yan J. G., Zhang L. L., Yamaguchi M. [et al.]. Vibration injury damages arterial endothelial cells. *Muscle & Nerve*. 2002;25(4):527-534.
 9. Гайворонский И. В., Балин В. Н., Иорданишвили А. К., Тихонова Л. П., Ковалевский А. М. Экспериментально-морфологические данные о влиянии гравитационных перегрузок на состояние органов и тканей жевательного аппарата. *Новое в стоматологии*. 1996;(1):41-42. [Gajvoronskij I. V., Balin V. N., Iordanishvili A. K., Tikhonova L. P., Kovalevskij A. M. Experimental morphological data on the effect of gravitational overload on the state of the organs and tissues of the masticatory apparatus. *Novoe v stomatologii. – New in dentistry*. 1996;(1):41-42. (In Russ.).]
 10. Falck B., Hillarp N. A., Torp A., Thieme G. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1962;10(2):348-354.
 11. Karnovsky M. C., Rootz Z. A. Direct-coloring thiocholine method for cholinesterase. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1964;12:219-221.
 12. Гайворонский И. В., Прохвятилов Г. И., Иорданишвили А. К., Гайворонская В. В., Тихонова Л. П. [и др.]. Местный иммунитет полости рта при гравитационных перегрузках. *Клиническая патофизиология*. 2003;(2):36-40. [Gayvoronsky I. V., Prohvatilov G. I., Iordanishvili A. K., Gayvoronskaya V. V., Tikhonova L. P. [et al.]. Local immunity of the oral cavity during gravitational overloads. *Klinicheskaja patofiziologija. – Clinical Pathophysiology*. 2003;(2):36-40. (In Russ.).]

Сведения об авторах:

Гайворонский Иван Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии; тел.: 89119179993; e-mail: i.v.gajvoronsky@mail.ru

Иорданишвили Андрей Константинович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии; тел.: 89818170975; e-mail: mdgrey@bk.ru

Ковалевский Александр Мечиславович, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапевтической стоматологии; тел.: 89119765558; e-mail: endy_taker@mail.ru

Пашенко Павел Степанович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной анатомии, профессор кафедры медицинской физики; тел.: 89214421694; e-mail: p.s.pashenko@mail.ru

Гайворонская Мария Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры морфологии; тел.: 89112360795; e-mail: solnushko12@mail.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 612.086.3:616.24:616.24-002.54

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14010>

ISSN – 2073-8137

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТОВ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЛЕГКИХ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Е. П. Голубинская, Т. Г. Филоненко, Ю. А. Ермола, А. В. Кубышкин,
М. А. Кальфа, А. В. Геращенко, Т. В. Крамарь, Е. С. Агеева

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

ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF THE COMPONENTS OF AEROGEMATIC LUNG BARRIER AT FIBRO-CAVERNOUS TUBERCULOSIS

Golubinskaya E. P., Filonenko T. G., Ermola Yu. A., Kubyshekin A. V.,
Kalfa M. A., Gerashchenko A. V., Kramar T. V., Ageeva E. S.

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

Методом трансмиссионной электронной микроскопии проведена морфологическая оценка 163 фрагментов стенки каверны и перикавернозной легочной ткани умерших либо прооперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких больных как с бактериовыделением, так и с клиническим абациллированием. Установлено, что в случаях активного туберкулеза преобладают деструктивные процессы в стенке каверны и перикавернозной зоне с

интенсификацией лимфогистиоцитарной активности, нарастающим интерстициальным и внутриклеточным отеком, разрыхлением базальных мембран, неконтролируемым повышением проницаемости гемокapилляров с последующей организацией экссудата. Стабилизация туберкулезного процесса сопровождается склерозом и фиброзом интерстиция и формированием альвеоло-капиллярного блока, дистрофическими процессами в эндотелиоцитах и альвеолярных эпителиоцитах, хемотаксисом фибробластов и активацией их синтетической коллагеновой активности. Представляется, что профилактика прогрессирующего фиброзного ремоделирования легочной паренхимы должна опираться на патогенетически обоснованную таргетную терапию, обеспечивающую нормализацию функциональной активности эндотелиоцит-аэрогематического барьера легких, и саногенетическую поддержку структуры сурфактанта.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез, альвеолоциты, эндотелиальные клетки, аэрогематический барьер, электронная микроскопия

A morphological assessment of 163 fragments of the cavity's wall and pericavernous lung tissue of the dead or operated on patients with verified fibro-cavernous pulmonary tuberculosis with both bacterial excretion and clinical abacillation was carried out using the transmission electron microscopy method. It has been established that in cases of active tuberculosis, destructive processes in the cavern wall and pericavernous zone predominate. It's accompanied by an intensification of lymphohistiocytic activity, increasing of interstitial and intracellular edema, loosening of the basal membranes, uncontrolled increasing of hemocapillary permeability and subsequent organization of exudates. The stabilization of the tuberculous process is accompanied by sclerosis and interstitial fibrosis with the formation of the alveolar-capillary block, dystrophic processes in endotheliocytes and alveolar epithelial cells, chemotaxis of fibroblasts and activation of their synthetic collagen activity. It seems that the prevention of progressive fibrotic remodeling of the pulmonary parenchyma should be based on pathogenetically substantiated target therapy, which provides normalization of the functional activity of endothelium cells and the arohematic barrier of the lungs, and sanogenetic support of the surfactant structure.

Keywords: fibrous-cavernous tuberculosis, alveolocytes, endothelial cells, arohematic barrier, electron microscopy

Для цитирования: 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 АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЛЕГКИХ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):180-185. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14010>

For citation: Golubinskaya E. P., Filonenko T. G., Ermola Yu. A., Kubyshkin A. V., Kalfa M. A., Gerashchenko A. V., Kramar T. V., Ageeva E. S. ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF THE COMPONENTS OF AEROGEMATIC LUNG BARRIER AT FIBRO-CAVERNOUS TUBERCULOSIS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):180-185. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14010> (In Russ.)

A1, 2 – альвеолоциты 1, 2 типа
АГБ – аэрогематический барьер
МТБ – *Mycobacteria tuberculosis*
ОПТ – осmioфильные пластинчатые тельца

ТБ – туберкулез
ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия
ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез

Эпидемический статус туберкулеза (ТБ) в мире стабильно ухудшается и оценивается специалистами как кризисный. Прирост ежегодной заболеваемости – 8–10 миллионов человек, а еженедельной летальности – 71 тысяча [1, 2, 3]. Такую отрицательную динамику связывают с приростом деструктивных форм с массивным бактериовыделением и прогрессирующим течением. Большинство исследователей объясняют негативный патоморфоз заболевания изменчивостью *Mycobacteria tuberculosis* (МБТ), являющейся основной предпосылкой для «взрывного» роста форм ТБ с моно- и полирезистентностью [4, 5, 6, 7]. Критическое увеличение числа таких пациентов актуализирует поиск ключевых патогенетических звеньев для назначения альтернативной таргетной терапии, гарантирующей адресную доставку лекарственных средств в эффективных концентрациях [8]. С этой позиции определение ультраструктурной организации клеточных компонентов аэрогематического барьера (АГБ) является перспективным, так как может определить ключевую клеточную популяцию, изменения которой являются определяющей в каскадной цепи ремоделирования легочной паренхимы.

По современным представлениям, функционирование клеточных и неклеточных компонентов АГБ является структурной основой для адекватной работы системы

местного иммунитета легких [9, 10, 11]. В условиях скопрометированности клеточных компонентов и/или межклеточных коопераций взаимодействие с патогенным фактором реализуется путем альтерации с последующей последовательной сменой фаз воспалительного процесса – экссудацией и пролиферацией. При этом характер и степень выраженности в значительной мере определяется компенсаторными возможностями барьера, альтеративными способностями патогенного фактора, а также компенсаторными потенциями системы в целом [12, 13].

Целью исследования явилось определение ультраструктурных особенностей аэрогематического барьера легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.

Материал и методы. Материалом для исследования явились фрагменты стенки каверны и перикавернозной легочной ткани умерших либо прооперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) легких (n=163). Все пациенты были подразделены на 2 основные группы: с активным бактериовыделением (n=84, МБТ+), с клиническим абациллированием (n=79, МБТ–). 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), обострения хронических заболеваний других органов и систем.

Для трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) вырезали фрагменты легких размерами 1×1 мм и фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на фосфатном буфере (pH=7,2–7,4). Промывали в 0,1М 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 ×1000 до ×30000).

Результаты и обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на уровне АГБ легких, в условиях ФКТ, происходят значительные изменения, имеющие как специфическую, так и неспецифическую направленность.

Деструктуризация ультраструктурных клеточных компонентов максимально выражена в пиогенном слое, который, по сути, представлял собой некротический детрит, лежащий на слое грануляционной ткани с большим количеством микобактерий (рис. 1А). Слой специфических грануляций состоял из сети хаотично направленных фибриновых волокон с очагами формирования мелких сосудов капиллярного типа. Формирующиеся гемокапилляры состояли из единичных дистрофичных клеток эндотелия со сниженным количеством хроматина, локализующегося в виде глыбок вблизи ядерной мембраны. Матрикс ядра при этом светлый, хроматин в нем практически отсутствовал (рис. 1Б).

Рис. 1. Некротический детрит при ФКТ, МБТ+: А – в пиогенном слое *M. tuberculosis* (стрелка), лейкоциты, эритроциты и клеточные фрагменты. ТЭМ. Х5000; Б – очаги формирования сосудистой сети (стрелка) среди хаотично направленных фибриновых волокон. ТЭМ. Х2500

В цитоплазме отмечалось чередование участков различной электронной плотности. Митохондрии гипертрофированы, округлой формы. Перicyты в таких сосудах не визуализировались, а базальная мембрана на том или ином протяжении отсутствовала. Характерной особенностью грануляционной ткани в стенке кавернозной деформации легочной ткани является обилие макрофагов в разных стадиях функциональной активности с преобладанием в пуле таких клеток, активно функционирующих либо с признаками деструкции.

В фиброзном слое каверны определялись поля разрастания разнонаправленных коллагеновых волокон, продуцируемых фибробластами с замурованными клетками воспалительной природы: умеренноактивными и слабоактивными макрофагами, лимфоцитами.

В перифокальных участках пневмосклероза, ателектаза и эмфиземы, помимо выраженной инфильтрации клетками воспалительного ряда, определялись значительные изменения со стороны альвеолярного эпителия. Именно изменение их функциональной активности и приводит, по нашему мнению, к неоднозначному прогнозу для пациента.

В зонах ателектаза для альвеолоцитов 2 типа (А2) характерны явления гидратации цитоплазмы, а большинство органелл, включая осmioфильные пластинчатые тельца (ОПТ), сохраняли свое строение или были изменены незначительно (рис. 2А). В то же время в участках пневмосклероза в А2 наблюдаются явления вакуолизации и набухание митохондрий с укорочением и дискомплексацией крист, изменением формы ядра и расположением хроматина, а также нарушением ОПТ, вплоть до полного их разрушения (рис. 2Б).

Рис. 2. Морфологическая структура альвеолоцитов 2 типа при ФКТ, МБТ+: А – альвеолоцит 2 типа, фиксированный на базальной мембране АГБ с явлениями внутриклеточного отека (стрелка). ПК – просвет капилляра. ТЭМ. Х6000; Б – альвеолоциты 2 типа вблизи капилляра азрогематического барьера: А2 с вакуолизацией цитоплазмы (стрелка), разрушенный А2 (звездочка). ПК – просвет капилляра. ТЭМ. Х5000

Многие клетки теряли характерные для их апикулярной поверхности микроворсинки, вследствие чего клеточная поверхность приобретала сглаженный вид. Ядра А2 имели округлую форму, просветленную карิโอплазму с небольшим содержанием хроматина и хорошо определяемым ядрышком. Изредка встречались двоядерные формы. Канальцы цитоплазматической сети выглядели расширенными и были обеднены рибосомами в гранулярном отделе, а митохондрии в ряде клеток были набухшими, имели просветленный матрикс и редуцированные и дезориентированные кристы. В ряде случаев на фоне внутриклеточного отека наблюдалось уменьшение количества ОПТ, которые в основном имели неправильную форму и измененное строение: пластины в них были фрагментированными либо, наоборот, гомогенизированными. Светлые промежутки между ними неравномерны, часто увеличены. Следует подчеркнуть, что в перикавернозной зоне и в интактной легочной ткани явления интрацеллюлярного отека практически во всех наблюдениях в А2 были выражены в значительно меньшей степени, чем в альвеолоцитах 1 типа (А1) или в эндотелиоцитах, а деструктивные изменения в больших альвеолярных клетках практически не фиксировались. Данный факт, по нашему мнению, свидетельствует о том, что А2 являются наиболее резистентной к различного рода воздействиям, включая хроническую гипоксию, популяцией клеток АГБ. По-видимому, именно это обстоятельство позволяет легким за счет сохраняющейся функциональной активности А2 поддерживать на более или менее стабильном уровне выработку эндогенного сурфактанта в течение достаточно длительного времени при ФКТ.

Кроме того, необходимо отметить, что именно со стороны А2 типа отмечаются признаки компенсаторно-приспособительного характера в виде явлений повышенной морфофункциональной активности этих клеток, наблюдаемые в большинстве случаев гранулирующего бронхита на фоне слабо выраженных изменений со стороны других компонентов АГБ. При этом часть А2 имеет ядра неправильной формы с увеличенным содержанием хроматина и конденсацией его около карิโอплазмы. Глубокие инвазии и выросты карิโอплазмы, образующиеся при этом, говорят об увеличении ядерной поверхности, что указывает на усиление синтетических процессов в клеточном ядре. В таких клетках количество ОПТ увеличено по отношению к контролю и составляет нередко 14–16 на одну клетку. Сами ОПТ представлены не только зрелыми формами с упорядоченным расположением бимембранных структур, но и незрелыми ОПТ и переходными формами, в том числе мультивезикулярными осмиофильными тельцами. Цитоплазма таких клеток, как правило, имеет высокую электронно-оптическую плотность и содержит большое количество хорошо развитых органелл, среди которых преобладают небольших размеров митохондрии с плотным матриксом и параллельно расположенными кристами. Нередко со стороны таких клеток обнаруживаются картины секреции ими ОПТ в просвет альвеол посредством экзоцитоза. В некоторых наблюдениях несколько А2 располагаются рядом друг с другом. При этом в таких зонах встречаются не только активно функционирующие клетки, но и юные, незрелые в морфофункциональном отношении клеточные элементы.

В А1, в нормальных условиях покрывающих внутреннюю поверхность альвеол на значительно про-

тяжении за счет своих длинных цитоплазматических отростков, в большинстве наблюдений отмечались либо признаки выраженного в различной степени интрацеллюлярного отека, либо явления дистрофического и деструктивного характера. Некоторые клетки имели парусообразные цитоплазматические выросты, направленные в просвет альвеол. В ряде наблюдений при этом отмечались явления микроклизматоза, что, как правило, сопровождалось разрывами апикулярной клеточной плазмалеммы. Цитоплазма клеток выглядела разреженной и имела низкую электронно-оптическую плотность. Среди внутриклеточных органелл преобладали набухшие митохондрии с измененным расположением крист и просветленным матриксом, а также расширенные канальцы цитоплазматической сети как проявления внутриклеточного отека. При этом происходило обеднение гранулярной части цитоплазматической сети рибосомами. В центральной части ядер А1 наблюдалось разрыхление хроматина, вплоть до почти полного его отсутствия, хотя во многих клетках он располагался около ядерной мембраны в виде отдельных глыбок.

Иногда нам удавалось наблюдать выход внутриклеточных органелл в просвет альвеол через разрывы апикулярной клеточной мембраны, а в единичных случаях имела место десквамация деструктивно измененных клеток в просвет альвеол, что сопровождалось обнажением базальной эпителиальной мембраны. Необходимо отметить, что признаки интрацеллюлярного отека, как правило, преобладали при катаральном бронхите в интактной легочной ткани, тогда как явления дистрофического характера были более частой находкой в дренирующем бронхе.

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.

В большинстве наблюдений обнаруживаются эндотелиоциты с просветленным матриксом неправильной формы ядра из-за уменьшения количества ядерного хроматина с его преимущественной конденсацией в виде глыбок по периферии кариолеммы, что иногда сопровождается нарушением целостности ядерной мембраны. Митохондрии, как правило, имеют округлую форму, просветленный матрикс, 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 с базальной мембраны. В большинстве случаев наблюдалось полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, нередко сопровождавшееся паралитическим расширением сосудов, а также явления стаза и сладж-синдрома с образованием тромбов в некоторых участках (рис. 3А). Во многих наблюдениях просвет капилляров был заполнен плотно прилегающими друг к другу эритроцитами, нейтрофилами, лимфоцитами и тромбоцитами. Как правило, в таких сосудах отмечались явления повышенной проницаемости их стенок вследствие, прежде всего, разрыхления межклеточных контактов между эндотелиоцитами, которые начинают приобретать вид извитых канальцев. По-видимому, это приводит 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. Поэтому почти во всех наблюдениях обнаруживались явления выраженного в различной степени отека. Иногда это был слабовыраженный интерстициальный отек, в других случаях преобладал внутриклеточный отек эндотелиоцитов, сопровождающийся очаговыми разрыхлениями цитоплазмы, снижением ее электронно-оптической плотности и формированием различных по размерам и форме вакуолей и сливающихся между собой микропинцитозных везикул, а также расширением профилей цистерн цитоплазматической сети, набуханием митохондрий и специфических внутриклеточных включений (рис. 3Б).

Рис. 3. Морфологическая картина при ФКТ, МБТ+:
А – просвет капилляра (ПК) АГБ со сладж-синдромом
форменных элементов крови. ТЭМ. Х3000;
Б – эндотелиоцит с признаками внутриклеточного отека
(Э). Отек и разволокнение базальной мембраны (БМ).
ТЭМ. Х5000

Сами базальные мембраны и интерстиций также претерпевали ряд характерных изменений. Хотя в большинстве наблюдений эндотелиальная и эпителиальная базальные мембраны сохраняли четкость своих контуров, в некоторых случаях они выглядели набухшими, не имели четких границ и располагались на значительном 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. 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 достаточно часто 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 значительную часть интерстициального пространства на большом протяжении АГБ, приводя к его утолщению и, в конечном итоге, формированию альвеоло-капиллярного блока.

Заключение. Сравнение данных, полученных при изучении компонентов АГБ при ФКТ, позволило установить, что в случаях активного туберкулеза фиксируется преобладание деструктивных процессов, выраженных максимально в стенке каверны и перикавернозной зоне, сопряженных с интенсификацией лимфогистиоцитарной активности, нарастающим интерстициальным внутриклеточным отеком, разрывлением базальных мембран, неконтролируемым повышением проницаемости гемокапилляров с последующей организацией экссудата.

При стабилизации туберкулезного процесса превалируют изменения, связанные со склерозом и фиброзом интерстиция и формированием альвеоло-капиллярного блока, дистрофическими процессами в эндотелиоцитах и альвеолярных эпителиоцитах вследствие внутриклеточного отека, приводящие к критическому нарастанию тканевой гипоксии, хемотаксису фибробластов и активизации их синтетической коллагеновой активности.

Наиболее перспективными клетками-мишенями для патогенетически обоснованной таргетной терапии являются эндотелиоциты АГБ, нормализация функциональной активности которых позволит обеспечить профилактику прогрессирующего фиброзного ремоделирования легочной паренхимы. Кроме того, всей когорте пациентов с ФКТ показана поддерживающая заместительная сурфактантная терапия с целью интенсификации компенсаторно-приспособительных процессов в А2 и А1.

Литература/References

1. Васильева Н. Р., Вязовая А. А., Журавлев В. Ю., Соловьева Н. С., Мокроусов И. В. [и др.]. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких. *Инфекция и иммунитет*. 2016;6(2):179-183. [Vasilyeva N. R., Vyazovaya A. A., Zhuravlev V. Yu., Solovyeva N. S., Mokrousov I. V. [et al.]. Genotipy shtammov *Mycobacterium tuberculosis* s shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu i kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti tuberkuleza legkikh.

Infektsiya i immunitet. – Infection and immunity. 2016;6(2):179-183. (In Russ.).]

2. Scordo J. M., Knoell D. L., Torrelles J. B. Alveolar epithelial cells in *Mycobacterium tuberculosis* infection: active players or innocent bystanders. *Journal of Innate Immunity*. 2016;8(1):3-14. <https://doi.org/10.1159/000439275>
3. Cronan M. R., Beerman R. W., Rosenberg A. F., Saelens J. W., Johnson M. G. [et al.]. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection. *Immunity*. 2016;45(4):861-876. <https://doi.org/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. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00107>
5. Shouxiong H. Targeting innate-like T-cells in tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:594. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00594>
6. Coppola M., van den Eeden S. J., Wilson L., Franken K. L., Ottenhoff T. H. [et al.]. Synthetic long peptide derived from *Mycobacterium tuberculosis* latency antigen Rv1733c protects against tuberculosis. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015;22(9):1060-1069. <https://doi.org/10.1128/CVI.00271-15>
7. Елипашев А. А., Никольский В. О., Шпрыков А. С. Морфологические признаки активности воспаления при различных клинических формах лекарственно-устойчивого туберкулеза. *Архив патологии*. 2017;79(4):13-17. [Elipashv A. A., Nikolskiy V. O., Shprykov A. S. Morfologicheskiye priznaki aktivnosti vospaleniya pri razlichnykh klinicheskikh formakh lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza. *Arkhir patologii*. – *Archive of pathology*. 2017;79(4):13-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol201779413-17>
8. Голубинская Е. П., Филоненко Т. Г., Кальфа М. А., Ермола Ю. А. Морфофункциональные особенности ангиогенеза при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8(1):16-19. [Golubinskaya E. P., Filonenko T. G., Kalfa M. A., Ermola Yu. A. Morfofunktsionalnyye osobennosti angiogeneza pri fibrozno-kavernoznom tuberkuleze legkikh. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. – *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018;8(1):16-19. (In Russ.)].
9. Яблонский П. К., Вишневский Б. И., Соловьева Н. С., Маничева О. А., Догондзе М. З. [и др.]. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания. *Инфекция и иммунитет*. 2016;6(2):133-140. [Yablonskiy P. K., Vishnevskiy B. I., Solovyeva N. S., Manicheva O. A., Dogonadze M. Z. [et al.]. Lekarstvennaya ustoychivost *Mycobacterium tuberculosis* pri razlichnykh lokalizatsiyakh zabolevaniya. *Infektsiya i immunitet*. – *Infection and immunity*. 2016;6(2):133-140. (In Russ.)].
10. Байке Е. Е., Богодухова Е. С., Байке Е. В. Генетический полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов у больных туберкулезом. *Смоленский медицинский альманах*. 2015;(3):169-173. [Bayke E. E., Bogodukhova E. S., Bayke E. V. Geneticheskiy polimorfizm pro- i protivovospalitelnykh tsitokinov u bolnykh tuberkulezom. *Smolenskiy meditsinskiy almanakh*. – *Smolensk Medical Almanac*. 2015;(3):169-173. (In Russ.)].
11. Каштальян О. А., Ушакова Л. Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. *Медицинские новости*. 2017;(9):3-7. [Kashtalyan O. A., Ushakova L. Yu. Tsitokiny kak universalnaya sistema regulyatsii. *Meditsinskiye novosti*. – *Medical news*. 2017;(9):3-7. (In Russ.)].
12. Попова Л. А., Шергина Е. А., Ловачева О. В., Шабалина И. Ю., Багдасарян Т. Р. [и др.]. Изменения функционального статуса легких в ранний период эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных хроническим деструктивным туберкулезом. *Пульмонология*. 2018;28(3):332-340. [Popova L. A., Shergina E. A., Lovacheva O. V., Shabalina I. Yu., Bagdasaryan T. R. [et al.]. Izmeneniya funktsionalnogo statusa legkikh v ranniy period endoskopicheskoy klapannoy bronkhoblokatsii u bolnykh khronicheskim destruktivnym tuberkulezom. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):332-340. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-332-340>
13. Коваленко Е. И., Стрельцова М. А. Адаптивные свойства натуральных киллеров – лимфоцитов врожденного иммунитета. *Биоорганическая химия*. 2016;42(6):649-667. [Kovalenko E. I., Streltsova M. A. Adaptivnyye svoystva naturalnykh killeroev – limfotsitov vrozhdennogo immuniteta. *Bioorganicheskaya khimiya*. – *Bioorganic chemistry*. 2016;42(6):649-667. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0132342316060063>

Сведения об авторах:

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

Филоненко Татьяна Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89787113683; e-mail: tanya_fil@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4674-7391>

Ермола Юлианна Аркадьевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89787197597; e-mail: varyet@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4474-3714>

Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии; тел.: 83652554940; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Кальфа Маргарита Алексеевна, ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом; тел.: 89780725035; e-mail: rita.kalfa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7179-3402>

Герашенко Алина Витальевна, ассистент; тел.: 89780507846; e-mail: sunlight_a@inbox.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5076-2570>

Крамарь Татьяна Вадимовна, студент; тел.: 89787927338; e-mail: Kramarva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2632-0451>

Агеева Елизавета Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологии; тел.: 89785065501; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3770-2965>