

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
СТАБИЛЬНОЙ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ТУБЕРКУЛЕМ ЛЕГКИХ**

Гималдинова Н. Е. <sup>1</sup>,

Любовцева Л. А. <sup>1</sup>,

Сергеев А. В. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии

**COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS FOR  
STABLE AND PROGRESSIVE PULMONARY TUBERCULOSIS**

Gimaldinova N. E. <sup>a</sup>,

Lybovceva L. A. <sup>a</sup>,

Sergeev A. V. <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> FGBOU VO “Chuvash State University named after I.N. Ulyanova”.

<sup>b</sup> Of the Budget institution "Republican Bureau of forensic medical examination" of the Ministry of health of Chuvashia.

## Резюме

**Цель исследования** - определить ведущее звено реагирования местной иммунной и нейроэндокринной систем в легких, пораженных туберкулезом.

**Материал и методы.** Исследовано 60 случаев туберкулеза стабильного и прогрессирующего течения. Исследование проводили в 2 зонах: капсуле туберкулемы и прилежащих к ней областях. Группой сравнения служили резецированные участки верхних долей правого легкого, взятые у 10 мужчин, погибших в ДТП, прижизненно не болевших туберкулезом. Это группа была названа «условно-здоровые». Для оценки иммунного ответа использовали иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител к CD8 и CD4. Содержание катехоламинов в структурах легких определяли люминесцентно-гистохимическим методом Фалька-Хилларпа.

**Результаты.** При оценке локализации экспрессии изучаемых маркеров в легких в группе «условно-здоровые» число CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-клеток определялось преимущественно в интерстициальном пространстве. Число CD4<sup>+</sup> клеток в данной исследуемой группе преобладало над CD8<sup>+</sup> клетками. В стабильной туберкулезе было выявлено большее число лимфоцитов в капсуле с преобладанием Т-киллеров над Т-хелперами.

В перифокальной зоне стабильной туберкулемы число иммунных клеток было уменьшенным по сравнению с группой «условно-здоровые», но при этом определялись зоны, где CD4-положительные лимфоциты образовывали контакты с интерстициальными макрофагами. В капсуле прогрессирующей туберкулемы число CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток было увеличено, но Т-киллеров было больше, чем Т-хелперов. В перифокальной зоне отмечалось снижение числа CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, при одновременном увеличении CD8<sup>+</sup> клеток. Увеличивалось число внутриальвеолярных и интерстициальных макрофагов, которые местами образовывали контакты с CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами. Цитотоксические лимфоциты часто концентрировались вокруг кровеносных сосудов. При изучении содержания катехоламинов было выявлено повышение

их в тучных клетках во всех исследуемых зонах туберкулем стабильного и прогрессирующего течения. В макрофагах уровень катехоламинов при стабильном течении заболевания снижался, а при прогрессирующем - резко увеличивался.

**Заключение.** Регулирование фаз течения туберкулезного воспаления осуществлялось разными клеточными взаимодействиями, и, очевидно, зависело от концентрации микобактерий в легочной ткани и содержании катехоламинов в макрофагах.

**Ключевые слова:** КА – катехоламины, туберкулема, CD4-лимфоциты, CD8-лимфоциты, ИРИ – иммуно-регулирующий индекс, макрофаги, тучные клетки, микобактерии.

## Abstract

**Objective** - to identify a leading link in local and lung neuroendocrine immune during tuberculosis.

**Subject and methods.** 60 cases of stable and progressive tuberculosis were studied. The study was conducted in 2 anatomical zones: tuberculoma capsule and adjacent areas. A comparison (apparently healthy) group contained resected samples of the upper lobes in the right lung collected from 10 men died in an accident lacking tuberculosis over lifespan. An immunohistochemistry with monoclonal antibodies against CD8 and CD4 markers was used to assess local immune response. Lung catecholamine level was analyzed by the Falk-Hillarp luminescent histochemical method.

**Results.** When assessing localized lung expression of the studied markers in " apparently healthy group, the number of CD4+ and CD8+ cells was observed mainly in the interstitial space: the former prevailed over the latter. In stable tuberculoma, higher lymphocyte number in the capsule was revealed that dominated by T-killers vs. T-helpers. In the perifocal zone of stable tuberculoma vs. apparently healthy group, the number of immune cells decreased, but at the same time zones where CD4-positive lymphocytes form contacts with interstitial macrophages were detected. In the capsule of progressive tuberculosis, the number of CD4+ and CD8+ cells increased, containing more T-killers than T-helpers. In the perifocal zone, there is a decrease in CD4+ T lymphocyte number paralleled with increase in CD8+ cells. The number of intraalveolar and interstitial macrophages sometimes contacting CD4+ lymphocytes increases. Cytotoxic lymphocytes concentrate around blood vessels. When studying catecholamine level, it was found to increase in mast cells in all studied areas during stable and progressive tuberculosis. In macrophages, the catecholamine level decreases in stable disease, and increases sharply in progressive progressive course.

**Conclusion.** The regulation of the phases of tuberculous inflammation course is carried out by various cellular interactions, depends on mycobacteria load in lung tissue and macrophage catecholamine level.

**Keywords:** КА – catecholamines, tuberculosis, CD4 lymphocytes, CD8 lymphocytes, IRI – immuno-regulatory index, macrophages, mast cells, mycobacteria

## 1 Введение

Как известно, туберкулез до сих пор является заболеванием, требующим особого подхода к лечению [11]. Туберкулема – это одна из клинических форм вторичного туберкулеза, которая представляет собой продуктивный очаг казеозного некроза, диаметром более 1 см, ограниченная от окружающей легочной ткани соединительнотканной капсулой. Из литературных данных известно, что большинство туберкулем легкого образуются в результате эволюции таких форм туберкулеза, как инфильтративная, очаговая, диссеминированная, кавернозная [8]. Но иногда она может формироваться из первичного туберкулезного комплекса. Несмотря на то, что основные вопросы патогенеза, клиники и диагностики туберкулем на сегодняшний день изучены довольно подробно, в последнее время отмечается рост показателей заболеваемости. Так, по статистике от общего числа больных туберкулезом органов дыхания пациенты с туберкулемами составляют до 10%. Являясь формой хронического специфического воспаления, туберкулемы в своем развитии могут иметь как стадии прогрессирования, так и заживления. В морфологическом аспекте различают два пути прогрессирования этой формы туберкулеза. К первому относится перифокальное обострение в виде аппозиционного роста, развитие дочерних бронхолобулярных очагов у границ казеозного некроза в результате лимфогенного, лимфобронхогенного, бронхогенного попадания инфекции в легочную дольку. Второй и основной путь прогрессирования туберкулем, помимо перифокальной вспышки - это размягчение, расплавление казеоза с кавернизацией и истинная бронхогенная диссеминация. Активность специфического процесса в туберкулемах можно определить по интерпретации состояния ее капсулы, которая имеет два слоя: наружный, состоящий из коллагеновых волокон, и внутренний, образованный грануляционной тканью с макрофагами, эпителиоидными клетками и клетками Пирогова-Лангханса [2]. Если преобладает наружный слой,

29

образованный из компактно уложенных коллагеновых волокон, скудно  
инфильтрированных лимфоцитами, на фоне уменьшения грануляционного  
слоя, или даже с его полным исчезновением в туберкулемах без деструкции  
казеоза, можно говорить о заживлении инфекционного процесса. Однако,  
преобладание грануляционного слоя в капсуле, отсутствие волокон коллагена,  
либо их хаотичное расположение, на фоне выраженной лимфоидной  
инфильтрации, свидетельствует о высокой активности туберкулеза и  
возможности дальнейшего прогрессирования заболевания [7, 9].

37

Процессы заживления, несомненно, связаны с состоянием иммунной и  
нейроэндокринной систем организма. Механизмы иммунологической защиты  
легких обеспечиваются несколькими различными типами  
иммунокомпетентных клеток. Среди них наиболее важными являются  
лимфоциты, альвеолярные макрофаги и нейтрофилы [10, 13]. На мембранах  
иммунокомпетентных клеток присутствуют дофаминовые и адрено-  
рецепторы, посредством которых нейротрансмиттеры, например,  
катехоламины (КА), участвуют в регуляции иммунных реакций, воздействуя  
на пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов и макрофагов, изменяют  
их реактивность, а также модулируют продукцию лимфокинов и цитокинов  
[1]. Однако данные, представленные в литературе, до сих пор достаточно  
противоречивы, так как действие моноаминов (КА) зависит от их  
концентрации в момент восприятия антигенной информации.

50

Таким образом, изучение клеточного состава в капсуле туберкулемы и  
участках легкого без признаков специфического воспаления с целью  
определения ведущего звена реагирования местной иммунной и  
нейроэндокринной систем, является актуальной проблемой для решения  
прогноза течения и курбельности болезни. В связи с этим, целью данного  
исследования стало определение ведущего звена реагирования местной  
иммунной и нейроэндокринной систем в аутопсийном материале легких,  
пораженных туберкулемой. В задачи исследования вошло:



- 58 1. Определить локализацию, число и соотношение СД4 и СД8 в  
59 структурах туберкулем  
60 2. Выявить локализацию и содержание моноаминов в структурах разных  
61 видов туберкулем  
62 3. Выявить предполагаемую корреляционную связь между численностью  
63 иммунокомпетентных клеток и содержанием моноаминов при  
64 стабильном и прогрессирующем течении туберкулем.

## 65 2 Материал и методы исследования

66 Исследование проведено на базе БУ «Бюро судебно-медицинской  
67 экспертизы» Минздрава ЧР. Изучали аутопсийный материал верхних долей  
68 правого легкого, взятый у 60 мужчин, прижизненно больных туберкулемой со  
69 стабильным (30 случаев) и прогрессирующим (30 случаев) течениями. Отбор  
70 случаев осуществлялся на основе изучения сопроводительной медицинской  
71 документации с целью определения локализации, степени выраженности и  
72 активности туберкулезного процесса, анализа заключений  
73 рентгенологического исследования органов грудной клетки, а также  
74 результатов бактериологического исследования мокроты. Исследование  
75 проводили в 2 зонах: капсуле туберкулемы и прилежащих к ней областях.  
76 Группой сравнения служили резецированные участки верхних долей правого  
77 легкого, взятые у 10 мужчин, погибших в ДТП, прижизненно не болевших  
78 туберкулезом. Это группа была названа «условно-здоровые».

79 Исследование проведено согласно нормативно-правовым документам  
80 (Федеральный закон №323 от 21.11.2011г. «Об основах охраны здоровья  
81 граждан в РФ») и одобрено Этическим комитетом медицинского факультета  
82 Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова (протокол  
83 № 3/4 от 31.01.17).

84 **Методы исследования:**

85 1. Общая окраска гематоксилин эозином применялась для выявления  
86 морфологических изменений в ткани легких, и дифференцировки участков  
87 пораженных и непораженных микобактериями туберкулеза [12].

88 2. Для оценки иммунного ответа использовали иммуногистохимический  
89 метод с использованием моноклональных антител к CD8 и CD4 в готовом  
90 разведении (RTU) (Leica, Германия). Срезы докрашивались железным  
91 гематоксилином. Число CD8+ и CD4+ - клеток подсчитывали с  
92 использованием светового микроскопа Carl Zeiss Primo Star в 10 полях зрения  
93 при увеличении 400.

94 3. Вычисление иммунорегуляторного индекса (ИРИ) применяли для  
95 оценки состояния клеточного иммунитета. ИРИ вычисляется как отношение  
96 CD4+/CD8+. Показатель ИРИ оценивали следующим образом: значение 1,5-2,1  
97 – соответствует нормальному иммунному ответу, более 2,2 – избыточный  
98 иммунный ответ, менее 1,0 – иммунодефициту [4,5,6].

99 4. Для избирательного выявления аминокислотсодержащих структур легких и  
100 адренергических нервных волокон применялся люминесцентно-  
101 гистохимический метод Фалька-Хилларпа в модификации Е.М. Крохиной [14].

102 5. Количественно концентрацию КА в аминокислотсодержащих структурах  
103 легких оценивались цитоспектрофлуориметрией с помощью прибора ФМЭЛ  
104 1(А).

105 6. Статистическую обработку данных проводили с использованием  
106 программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010. В работе  
107 приводятся следующие показатели: М - средняя арифметическая величина; m  
108 - средняя ошибка средней арифметической величины. Статистическую  
109 достоверность определяли критерием Манна-Уитни (t).

### 110 3 Результаты исследования и их обсуждение

111 При окрашивании гематоксилином-эозином препаратов группы со  
112 стабильной туберкулезом, выявлялись очаги казеозного некроза, окруженные

113 соединительнотканной капсулой и без признаков перифокального воспаления,  
114 среднего диаметра  $15 \pm 1,3$  мкм (рисунок 1а).

115 При исследовании аутопсийного материала из группы больных  
116 прогрессирующей туберкулемой, вокруг зоны казеозного некроза  
117 определялась соединительно тканная капсула, окруженная перифокальным  
118 воспалением в виде серозного экссудата в альвеолах, с очагами отсевов  
119 (рисунок 1б).

120 При оценке локализации экспрессии изучаемых маркеров в легких в  
121 группе «условно-здоровые» число CD4+ и CD8+-клеток определялось  
122 преимущественно в интерстициальном пространстве, и единичные - около  
123 кровеносных сосудов, и в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов.  
124 Число CD4+клеток в данной исследуемой группе преобладало над CD8+  
125 клетками (таблица 1).

126 При изучении CD4- и CD8-положительных клеток в стабильной  
127 туберкулеме было выявлено увеличение их числа в капсуле с преобладанием  
128 Т-киллеров в 1,7 раза над Т-хелперами (рисунок 2А, 2В). При этом показатель  
129 ИРИ снижается в 1,9 раза по сравнению с нормой (таблица 1). В  
130 перифокальной зоне число CD4- и CD8-положительных Т-лимфоцитов  
131 уменьшалось по сравнению с группой «условно-здоровые», число Т-хелперов  
132 в 1,7 раза больше чем Т-киллеров (рисунок 2Б, 2Г). Кроме того, следует  
133 отметить, что определялись зоны, где CD4-положительные лимфоциты  
134 образовывали контакты с интерстициальными макрофагами (рисунок 2Б).  
135 Значение ИРИ соответствует нормальному иммунному ответу (таблица 1).

136 В капсуле прогрессирующей туберкулемы определялись схожие  
137 проявления с данными по стабильной туберкулеме, т.е. число CD4- и CD8-  
138 положительных клеток так же было увеличено, по сравнению с группой  
139 сравнения. При этом число Т-киллеров в 2 раза было больше, чем Т-хелперов

140 (рисунок 3А, 4А). В перифокальной зоне отмечалось снижение числа CD4+ Т-  
141 лимфоцитов, при одновременном увеличении CD8+ клеток в 1,3 по сравнению  
142 с условной нормой и в 1,2 раза по сравнению с Т-хелперами (таблица 1,  
143 рисунок 4Б). Кроме того, увеличивалось число внутриальвеолярных и  
144 интерстициальных макрофагов, которые местами образовывали контакты с  
145 CD4+-лимфоцитами (рисунок 3Б, 3В). Так же следует отметить скопление  
146 CD8 лимфоцитов вокруг кровеносных сосудов до  $20 \pm 0,3$  в п/зр. (рисунок 4В).  
147 Значение ИРИ во всех исследуемых зонах прогрессирующей туберкулемы  
148 соответствовало иммунодефициту.

149 Методом Фалька-Хилларпа в группе «условно-здоровые» нами были  
150 выявлены катехоламин-содержащие тучные клетки, альвеолярные и  
151 интерстициальные макрофаги. Так, внутри альвеолярные макрофаги (ВАМ)  
152 распределялись как единично, так и скоплениями в просвете альвеол и  
153 бронхов. ВАМ содержали четкие гранулы с желтой люминесценцией и  
154 имели размеры - от 15 до 23 мкм (рисунок 5 А). Содержание КА в них  
155 составило -  $15,3 \pm 0,5$  у.е. (таблица 2).

156 Интерстициальные макрофаги располагались в виде скоплений в  
157 интерстициальной ткани легких (Рисунок 5А). При спектральном анализе в их  
158 гранулах так же определялись моноамины до  $17,6 \pm 0,6$  у.е. У здорового  
159 человека полость альвеолы в легких не содержало свободных моноаминов и,  
160 соответственно, не люминесцировало. В группе сравнения в интерстициальной  
161 ткани были определены от 2 до 3 тучных клеток в поле зрения с содержанием  
162 нейроаминов до  $18,6 \pm 0,1$  у.е.

163 При исследовании туберкулем легких определяли содержание КА  
164 непосредственно в зоне капсулы и перифокальных участках.

165 Так, при окрашивании прогрессирующих туберкулем по методу Фалька  
166 на КА наибольшая люминесценция выявлялась в фоновом свечении в области  
167 капсулы и составляло  $57,2 \pm 0,12$  у.е. Наиболее отчетливые сдвиги в

168 содержании КА были во всех исследуемых зонах и клеточных структурах  
169 легкого. Так, в капсуле туберкулемы содержание КА в ТК преобладало над  
170 макрофагами, а в перифокальной зоне отмечается обратная тенденция  
171 (рисунок 5Б). Кроме того, в этой зоне отмечалось увеличение числа в 1,5 раза  
172 интерстициальных и внутриальвеолярных макрофагов по сравнению с группой  
173 «условно-здоровые». Вероятнее всего, данная реакция была связана с  
174 локализацией возбудителя туберкулеза, как в капсуле, так и за ее пределами.  
175 Следует отметить, что у 60% больных из этой группы отмечалось появление  
176 инфильтративной дорожки из люминесцирующих лимфоцитов. Данный факт,  
177 подтверждал активность течения туберкулезного воспаления [3].

178 В стабильной туберкулеме содержание катехоламинов увеличивалось в  
179 ТК при одновременном снижении их в макрофагах. В ТК капсулы  
180 туберкулемы свечение данного нейромамина в 1,5 раза было выше по сравнению  
181 с ТК перифокальной зоны (таблица 2).

182 Таким образом, в прогрессирующей туберкулеме содержание КА  
183 увеличивалось во всех исследуемых структурах как в капсуле, так и в  
184 перифокальной зоне. Напротив, в туберкулеме стабильного течения,  
185 содержание изучаемого нейромамина был повышен только в ТК.

186 При изучении корреляционных взаимодействий между КА-  
187 содержащими структурами в группе «условно-здоровые» определялись  
188 сильные положительные связи между как внутри альвеолярными, так и  
189 интерстициальными макрофагами, а также между макрофагами и тучными  
190 клетками (таблица 3).

191 В капсуле и перифокальной зоне стабильной туберкулемы  
192 корреляционные связи между ТК и макрофагами ослабевали. А между  
193 перифокальными внутриальвеолярными и интерстициальными макрофагами  
194 она становились отрицательными. Можно предположить, что наступление

195 фазы ремиссии было связано с ослаблением или разрывом связей между  
196 изучаемыми клетками.

197 В соединительнотканной капсуле прогрессирующей туберкулемы  
198 сильная положительная связь определялась между макрофагами и ТК. В  
199 перифокальной области она сохранялась только между макрофагами.

200 Возможно, что появление сильных связей между разными  
201 катехоламинсодержащими клетками в активную фазу воспаления может  
202 зависеть от концентрации микобактерий в изучаемых зонах. В участках легких  
203 с повышенным числом микобактерий воспалительная реакция связана как с  
204 ТК, так и макрофагами. В зонах с меньшей концентрацией возбудителя  
205 экссудативная фаза регулируется преимущественно макрофагами.

#### 206 4 Обсуждение

207 Из литературных данных известно, что туберкулез относится к  
208 гранулематозным болезням [9]. В основе данной группы заболеваний лежит  
209 гранулема - ассоциация клеточных элементов, возникающая в ответ на  
210 инфекционное вторжение микобактерий. Численная популяция клеточных  
211 элементов гранулемы, их соотношение, процессы образования коллагена  
212 фибробластами, могут свидетельствовать либо о прогрессировании  
213 специфического процесса, либо его остановке - заживлении [9].  
214 Существование такой формы туберкулезного процесса, как туберкулема,  
215 возможность гистологического изучения ее клеточного состава, позволяет  
216 рассматривать эту форму туберкулеза как очаг латентной инфекции с  
217 возможностью к прогрессированию, и в дальнейшем с развитием более  
218 тяжелой формы туберкулеза [3]. Различные типы иммунокомпетентных  
219 клеток, включая Т-лимфоциты, альвеолярные и интерстициальные макрофаги,  
220 а также тучные клетки принимают участие в развитии и регулировании  
221 адаптивного иммунного ответа. С одной стороны, CD4<sup>+</sup> Т-  
222 лимфоциты секретируют цитокины, активируют цитотоксические Т-  
223 лимфоциты и макрофаги, образуя прямые контакты с клетками-мишенями.

224 CD8<sup>+</sup>T-клетки в процессе иммунного ответа функционируют как единая  
225 субпопуляция, осуществляющая антиген-специфическое, FAS- или гранзим-,  
226 перфорин- и гранулизин-опосредованное уничтожение инфицированных  
227 клеток. С другой стороны, известно, что КА оказывают выраженное влияние  
228 на разные этапы иммунного ответа путем увеличения лимфопрлиферативных  
229 реакций, стимулируют дифференцировку Т-хелперов и цитотоксических  
230 лимфоцитов, регулируют цитокиновые реакции (повышая провоспалительные  
231 и снижая противовоспалительные цитокины) и тем самым регулируют степень  
232 активности воспаления [5, 10, 13].

233 При изучении туберкулем стабильного и прогрессирующего течения  
234 нами были обнаружены разные вариации клеточных взаимодействий в  
235 капсуле и перифокальной зоне. Так, в капсуле стабильной туберкулемы  
236 определялось увеличение числа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, с  
237 преобладанием последних. При этом повышалось содержание КА, которые  
238 отмечались только в тучных клетках, а в альвеолярных и интерстициальных  
239 макрофагах свечение этого биогенного амина было снижено в 1,5 раза по  
240 сравнению с нормой. Корреляционные связи между тучными клетками и  
241 макрофагами были резко ослаблены. Возможно, в этой зоне нарушен синтез и  
242 захват КА макрофагами в связи с их поражением микобактериями [4].

243 В капсуле туберкулемы прогрессирующего течения число изучаемых  
244 иммунных клеток, так же как и в капсуле стабильной туберкулемы, был  
245 больше показателей нормы. Но при этом, повышенное содержание  
246 катехоламинов определялось во всех изучаемых клетках в несколько раз, с  
247 максимальными значениями фонового свечения. Сохранение корреляционных  
248 связей между тучными клетками и макрофагами, увеличение числа  
249 лимфоцитов, указывает на активность специфического туберкулезного  
250 процесса в этой зоне, и целенаправленное действие клеток на уничтожение  
251 возбудителя.

252 Таким образом, не смотря на схожую иммунологическую реакцию со  
253 стороны CD4- и CD8- лимфоцитов в капсулах двух изучаемых видов  
254 туберкулем, механизмы регуляции туберкулезного воспаления будут связаны  
255 с разным содержанием катехоламинов в макрофагах и концентрацией  
256 возбудителя в легочной ткани.

257 В перифокальных зонах туберкулем стабильного течения было  
258 выявлено снижение числа изучаемых лимфоцитов, с преобладанием Т-  
259 хелперов. Появление контактов между ними и интерстициальными  
260 макрофагами, возможно, является одним из звеньев в механизме регуляции  
261 фазы ремиссии специфического туберкулезного воспаления. Напротив, в  
262 легочной ткани вокруг капсулы прогрессирующей туберкулемы, отмечалось  
263 увеличение CD8+ лимфоцитов и повышенное содержание КА в макрофагах.  
264 Более того, в этой зоне обнаруживались сильные корреляционные  
265 межмакрофагальные связи, контактное взаимодействие ВМ и ИМ с CD4+-  
266 лимфоцитами и увеличение числа Т-киллеров вокруг кровеносных сосудов.

267 Исходя из полученных нами данных, можно предположить, что  
268 регулирование фаз течения туберкулезного воспаления осуществляется  
269 разными клеточными взаимодействиями. Наступление фазы ремиссии может  
270 быть связано с ослаблением или полным разрывом связей между всеми  
271 описанными структурами, и преимущественным влиянием интерстициальных  
272 макрофагов. В свою очередь, одновременное повышение содержания  
273 нейрамина и образование сильных связей между разными  
274 катехоламинсодержащими клетками в активную фазу воспаления может  
275 зависеть от концентрации микобактерий в изучаемых зонах. В участках легких  
276 с повышенным числом микобактерий воспалительная реакция, возможно,  
277 связана как с ТК, так и макрофагами. В зонах с меньшей концентрацией  
278 возбудителя экссудативная фаза регулируется преимущественно макрофагами.

279 Таким образом, можно предположить, что иммунно-клеточный  
280 механизм регуляции туберкулезного воспаления при стабильном течении



281 больше зависит от числа хелперов (CD4), а при прогрессирующем  
282 одновременно от хелперов и киллеров. При прогрессирующем течение  
283 туберкулемы отмечается увеличение катехоламин содержащих макрофагов,  
284 образующих контакты с Т-лимфоцитами хелперами.

**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1.** ИРИ и число CD4- и CD8-положительных клеток в разных исследуемых зонах легких.

**Table 1.** IRI and the number of CD4- and CD8-positive cells in different studied lung areas.

	«Условно-здоровые» apparently healthy	Стабильная туберкулема Stable tuberculosis		Прогрессирующая туберкулема Progressive tuberculosis	
		капсула tuberculo- ma capsule	вне капсулы outside tuberculoma capsule	капсула tuberculo- ma capsule	вне капсулы outside tuberculoma capsule
CD4+	9,15±0,45	21±0,02	6±0,08	17,6±0,03	6±0,06
CD8+	5,72±0,46	35±0,06	3,5±0,06	34,6±0,02	7,3±0,01
ИРИ IRI	1,16	0,6	1,7	0,5	0,8

**Примечание:** синим цветом обозначено понижение числа клеток по сравнению с группой «условно-здоровые», красным – повышение. Материал представлен как  $M \pm \sigma$ . Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

**Note:** The blue and red color depicts a decrease and increase in cell number compared to "apparently healthy group, respectively. The data are presented as  $M \pm \sigma$ . The significance level is set at  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Содержание катехоламинов в биоаминсодержащих структурах легких.

**Table 2.** The content of catecholamines in bioamine-containing structures of the lungs.

Структуры Structures	«Условно-здоровые» Apparently healthy	Стабильная туберкулема Stable tuberculosis		Прогрессирующая туберкулема Progressive tuberculosis	
		капсула tuberculom a capsule	вне капсулы outside tuberculom a capsule	капсула tuberculom a capsule	вне капсулы outside tuberculom a capsule
АМ YOU	15,3±0,5	11,7±0,03	11,3±0,05	48,8±0,01	35,7±0,02
ИМ IM	17,6±0,6		9,2±0,01		36,5±0,05
ТК mast cells	18,6±0,1	56,7±0,02	36,8±0,02	51,1±0,02	27,8±0,05
Фон Background	7,9±0,4	6,8±0,01	-	57,2±0,01	-

**Примечание:** цифровые данные приведены в условных единицах. Синим цветом обозначено понижение содержания КА, красным – повышение. Материал представлен как  $M \pm \sigma$ . Различия статистически значимы при  $p < 0.05$ . Контролем служила ткань легких группы «Условно-здоровые». ВАМ – внутри альвеолярный макрофаг. ИМ - интерстициальный макрофаг. ТК – тучные клетки.

**Note:** The numerical data are presented in arbitrary units. The blue and red color depicts a decrease and increase in CA level, respectively. The data are presented as  $M \pm \sigma$ . The significance level is set at  $p < 0.05$ . The lung tissue from apparently healthy group served as the control. IAM – intra-alveolar macrophage. IM - interstitial macrophage. MC – mast cells.

**Таблица 3.** Корреляционные сопряжения между биоаминсодержащими структурами легких по содержанию КА при туберкулемах легких.

**Table 3.** Correlations between CA-containing lung areas in pulmonary tuberculosis.

Структуры Lung areas	«Условно-здоровые» Apparently healthy	Стабильная туберкулема Stable tuberculosis		Прогрессирующая туберкулема Progressive tuberculosis	
		капсула tuberculoma capsule	вне капсулы outside tuberculoma capsule	капсула tuberculoma capsule	вне капсулы outside tuberculoma capsule
ВАМ/ИМ YOU /IM	0,86	-	-0,8	-	0,9
ВАМ/ТК YOU/ mast cells	0,82	0,2	0,3	0,9	-0,7
ИМ/ТК IM/ mast cells	0,94		0,3		-0,7
МФ/туберкулема MF/ tuberculoma		-0,5	-	0,8	-
ТК/туберкулема mast cells/ tuberculoma		-0,1	-	0,8	-

**Примечание:** ВАМ – внутри альвеолярный макрофаг. ИМ – интерстициальный макрофаг. МФ – макрофаги. ТК – тучные клетки. Красным цветом отмечены сильные положительные связи, синим – сильные отрицательные связи.

**Note:** IAM - intra-alveolar macrophage. IM - interstitial macrophage. MF – macrophages. MC – mast cells. Strong positive and negative connections are highlighted in red and blue, respectively.

## РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Микроскопическая картина туберкулемы легких:

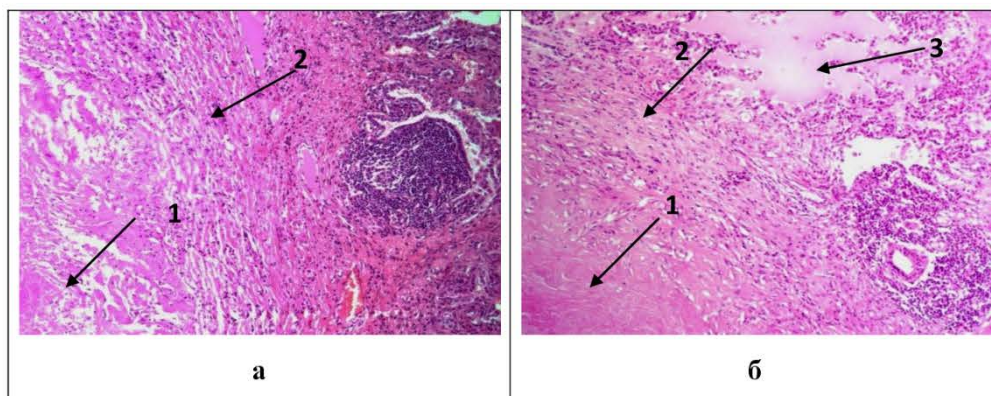
**Figure 1.** Microscopic picture of pulmonary tuberculosis:

а - стабильная туберкулема легких: 1. Очаг казеозного некроза, 2. Соединительнотканная капсула; б - прогрессирующая туберкулема легких: 1. Очаг казеозного некроза, 2. Соединительнотканная капсула, 3. Серозный экссудат в альвеолах. Окраска гематоксилин – эозин. Микроскоп Carl Zeiss Primo Star. Ув. X 400.

a - Stable pulmonary tuberculosis (1 – focus of caseous necrosis, 2 - capsule connective tissue);

b - Progressive pulmonary tuberculosis (1 – focus of caseous necrosis, 2 - capsule connective tissue, 3 - alveolar serous exudate).

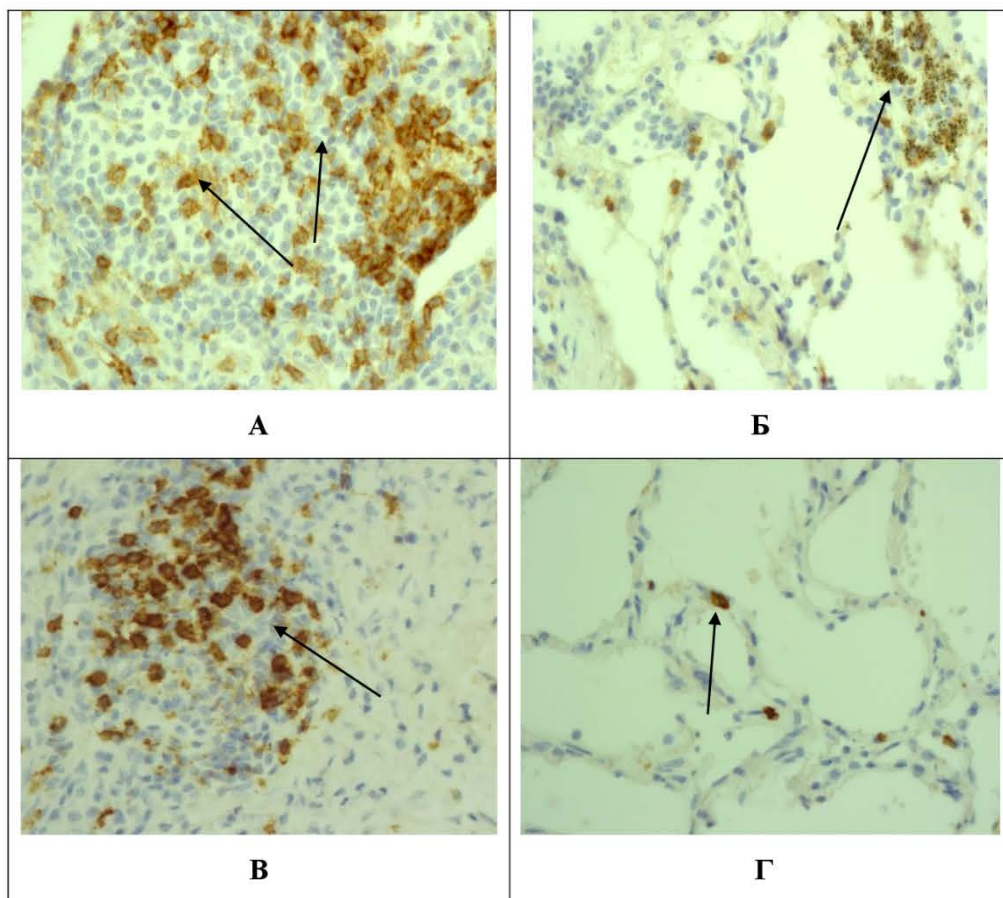
Hematoxylin – eosin staining. The Carl Zeiss Primo Star microscope. x400.





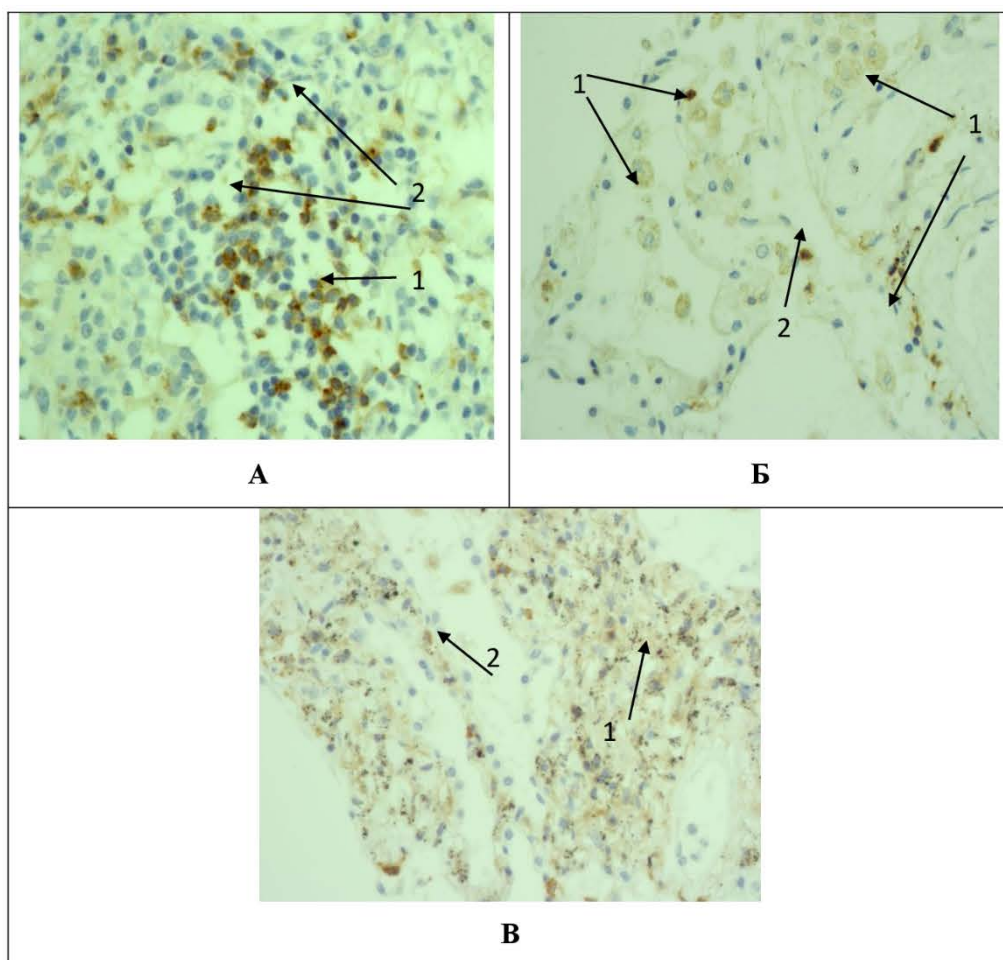
**Рисунок 2.** Иммуногистохимическое исследование CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> положительных клеток в стабильной туберкулезе. А - образование групповых очагов скопления CD4<sup>+</sup> клеток в капсуле стабильной туберкулезе. Б - CD4<sup>+</sup> клетки в перифокальной зоне стабильной туберкулезе. В - локализация компактных групп CD8<sup>+</sup> клеток вокруг зоны казеозного некроза в стабильной туберкулезе. Г - единичные CD8<sup>+</sup> клетки в перифокальной зоне стабильной туберкулезе. Микроскоп Carl Zeiss Primo Star. Ув.х400.

**Figure 2.** Immunohistochemical study of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> positive cells in stable tuberculosis. A - formation of CD4<sup>+</sup> cell clusters in tuberculoma capsule during stable tuberculoma. B - perifocal zone CD4<sup>+</sup> cells in stable tuberculoma. В - compact CD8<sup>+</sup> cell clusters around the zone of caseous necrosis in stable tuberculoma. G - single CD8<sup>+</sup> cells in the perifocal zone of stable tuberculoma. Carl Zeiss Primo Star microscope. x400.



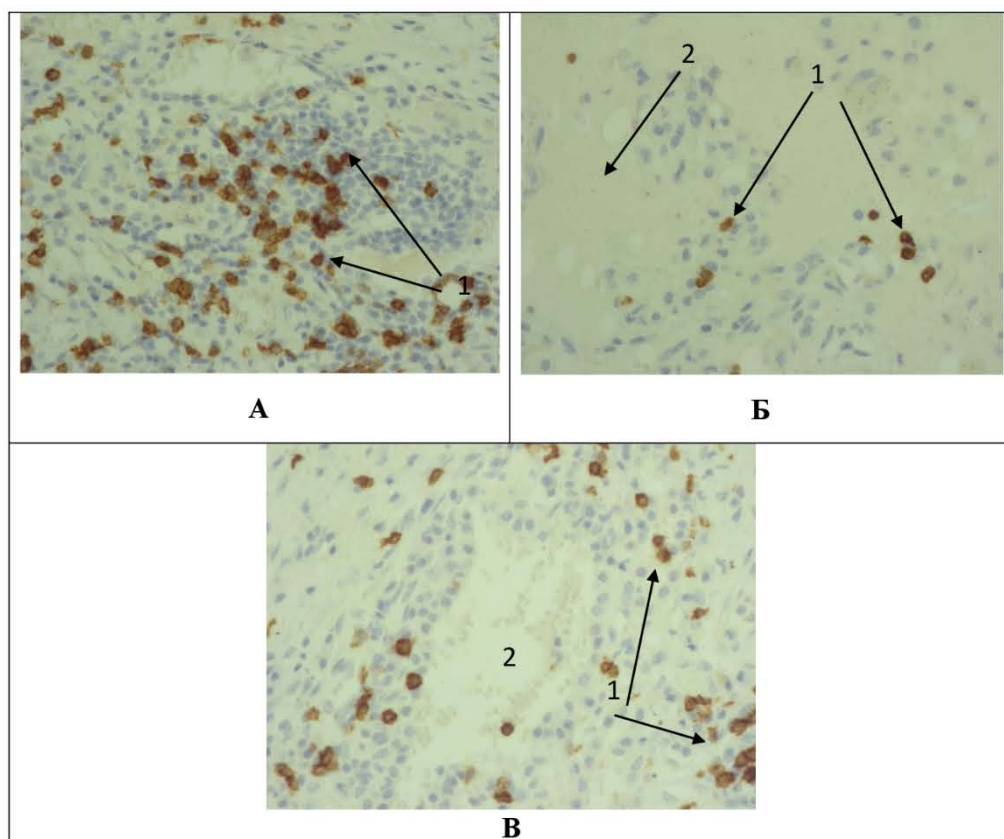
**Рисунок 3.** Иммуногистохимическое исследование CD4+-положительных клеток в прогрессирующей туберкулезе. А - образование групповых очагов скопления CD4+ клеток в капсуле прогрессирующей туберкулемы. Б – увеличение числа внутриальвеолярных макрофагов. Ув. х400 (1 – макрофаги, 2 – лимфоциты). В - увеличение числа интерстициальных макрофагов. Микроскоп Carl Zeiss Primo Star. Ув.х400.

**Figure 3.** Immunohistochemical examination of CD4+-positive cells in progressive tuberculosis. A - formation of CD4+ cell clusters in tuberculoma capsule during progressive tuberculosis. B – increased intra-alveolar macrophages. x400 (1 – macrophages, 2 – lymphocytes). C - increased number of interstitial macrophages. Carl Zeiss Primo Star microscope. Uv.x400.



**Рисунок 4.** Иммуногистохимическое исследование CD8<sup>+</sup> положительных клеток в прогрессирующей туберкулезе. А - образование групповых очагов скопления CD8<sup>+</sup> клеток в капсуле. Б – CD8<sup>+</sup> клетки в перифокальной зоне. В – увеличение числа лимфоцитов вокруг кровеносного сосуда (1 – лимфоциты, 2 - сосуд). Микроскоп Carl Zeiss Primo Star. Ув.х400.

**Figure 4.** Immunohistochemical study of CD8<sup>+</sup> positive cells in progressive tuberculosis. A - formation of CD8<sup>+</sup> cell clusters in tuberculoma capsule. B – CD8<sup>+</sup> cells in perifocal zone. C – increased perivascular lymphocyte number (1 – lymphocytes, 2 - vessel). Carl Zeiss Primo Star microscope. x400.



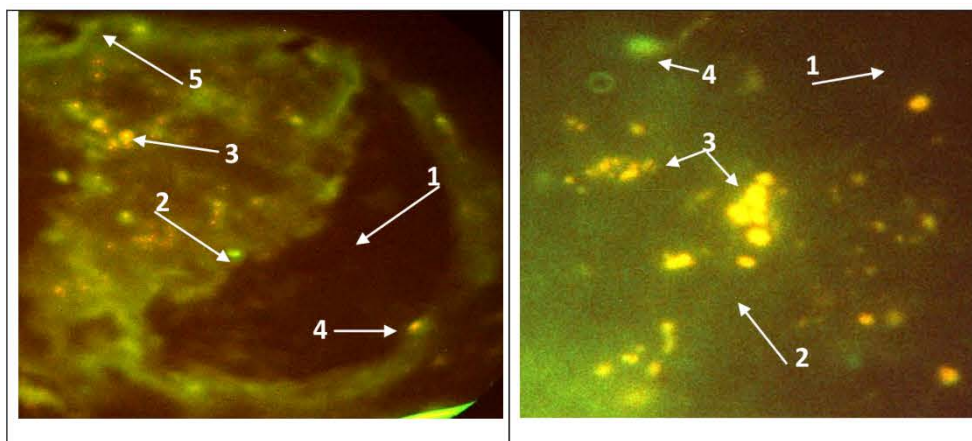
**Рисунок 5.** Катехоламин содержащие макрофаги и тучные клетки в легких. А - наличие моноаминов в структурах здоровой части легких. 1 - альвеола, 2 – тучные клетки, 3 – интерстициальные макрофаги, 4 – внутриальвеолярные макрофаги, 5 - адренергические нервные волокна.

Б - наличие моноаминов в прогрессирующих туберкулемах. 1 – альвеола, 2 – интерстициальное пространство, 3 - интерстициальные макрофаги, 4 – тучная клетка, Метод Фалька с соав. Микроскоп: Люмам 6. Ув. 400.

**Figure 5.** Monoamine-containing lung macrophages and mast cells. 1 - alveoli, 2 – mast cells, 3 – interstitial macrophages, 4 – intra-alveolar macrophages, 5 - adrenergic nerve fibers.

В - monoamines in progressive tuberculomas. 1 – alveolus, 2 – interstitial space, 3 - interstitial macrophages, 4 – mast cell.

By Falk method et al. Lumam 6 microscope. x100.





## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Гималдинова Наталья Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины;

адрес: 428031, Россия, Чебоксары, пр. Московский, д. 45;

телефон: 8(927)852-34-16;

e-mail: [ngimaldinova@yandex.ru](mailto:ngimaldinova@yandex.ru)

**Gimaldinova Natalia Evgenevna** – candidate of medical Sciences, associate Professor of the Department of General and clinical morphology and forensic medicine;

address: 428031, Russia, Cheboksary, 45 Moskovsky Ave;

telephone: 8(927)852-34-16;

e-mail: [ngimaldinova@yandex.ru](mailto:ngimaldinova@yandex.ru)

### **Блок 2. Информация об авторах**

**Любовцева Любовь Алексеевна** – доктор биологических наук, профессор кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Член-корреспондент РАЕ, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;

**Lyubovtseva Lyubov Alekseevna** - doctor of biological Sciences, Professor of the Department of General and clinical morphology and forensic medicine, corresponding Member of the RAE, FGBOU VO “Chuvash State University named after I.N. Ulyanova”;

**Сергеев Александр Владиславович** – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель начальника Бюджетного учреждения «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии;

**Sergeev Alexander Vladislavovich** - candidate of medical Sciences, associate Professor, Deputy Chief of the Budget institution "Republican Bureau of forensic medical examination" of the Ministry of health of Chuvashia.

**Блок 3. Метаданные статьи**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
СТАБИЛЬНОЙ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ТУБЕРКУЛЕМ ЛЕГКИХ

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF STABLE AND  
PROGRESSIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕМ ЛЕГКИХ

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PULMONARY  
TUBERCULOSIS

**Ключевые слова:** КА – катехоламины, туберкулема, CD4-лимфоциты, CD8-лимфоциты, ИРИ – иммуно-регулирующий индекс, макрофаги, тучные клетки, микобактерии.

**Keywords:** CA – catecholamines, tuberculosis, CD4 lymphocytes, CD8 lymphocytes, IRI – immuno-regulatory index, macrophages, mast cells, mycobacteria

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 10, количество таблиц – 3, количество рисунков – 5.

11.04.2024

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковые номера ссылок и	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Козлов В.А. Принципы вегетативной регуляции функций иммунокомпетентных клеток: фундаментальное и прикладное значение. <i>Успехи современной биологии</i> . 2006. Т. 126. №4. С. 379-387.	[Abramov V.V., Abramova T.Ya., Kozlov V.A. Principles of vegetative regulation of immunocompetent cell functions: fundamental and applied significance. The successes of modern biology. 2006. Vol. 126. No.4. pp. 379-387. (In Russ.)]	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=17327821">https://elibrary.ru/item.asp?id=17327821</a> <a href="https://library.ngmu.ru/search/view?mfn=8122&amp;irbisBase=SOTR">https://library.ngmu.ru/search/view?mfn=8122&amp;irbisBase=SOTR</a>

2	Бердюгина О.В., Ершова А.В. Количественная и функциональная оценка состояния Т-лимфоцитов при туберкулемах легкого. <i>Современные проблемы науки и образования</i> . 2016. № 1.	[Berdyugina O.V., Ershova A.V. Quantitative and functional assessment of the state of T-lymphocytes in pulmonary tuberculosis. Modern problems of science and education. 2016. № 1. (In Russ.)]	<a href="https://science-education.ru/ru/article/view?id=24128">https://science-education.ru/ru/article/view?id=24128</a>
3	Гималдинова Н.Е., Любовцева Л.А., Любовцева Е.В. <a href="#">Уровень нейротрансмиттеров в нейроаминсодержащих структурах легких при разных формах туберкулеза. <i>Инфекция и</i></a>	[Gimaldinova N.E., Lyubovtseva L.A., Lyubovtseva E.V. The level of neurotransmitters in neuroamine-containing structures of the lungs in various forms of tuberculosis. Infection and immunity. 2021. Vol. 11. No. 6. pp. 1067-1074. (In Russ.)]	<a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47483939">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47483939</a> [DOI: <a href="https://doi.org/10.15789/2220-7619-DON-1632">10.15789/2220-7619-DON-1632</a> ]

	<a href="#"><i>иммунитет</i></a> . 2021. Т. 11. № 6. С. 1067-1074.		
4	Елипашев А.А., Никольский В.О., Шпрыков А.С. Зависимость активности туберкулезного воспаления (по морфологическим данным) от различной давности заболевания у пациентов с ограниченным лекарственно устойчивым туберкулезом легких. <i>Вестник новых медицинских технологий.</i>	[Elipashev A.A., Nikolsky V.O., Shпрыkov A.S. Dependence of the activity of tuberculous inflammation (according to morphological data) on the different duration of the disease in patients with limited drug-resistant pulmonary tuberculosis. Bulletin of new medical technologies. Electronic edition. 2016. №1. (In Russ.)]	URL: <a href="http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-1.pdf">http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-1.pdf</a> (дата обращения: 05.02.2016). [DOI: 10.12737/18556].

	Электронное издание. 2016. №1.		
5	Кравцов А. Л., Кожевников В.А., Ключева С.Н., Кудрявцева О.М., Щуковская Т.Н., Микшис Н.И., Бугоркова С.А. Характеристика показателей клеточного иммунитета у вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы. <i>Эпидемиология и</i>	Kravtsov A. L., Kozhevnikov V.A., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Bugorkova S.A. Characteristics of cellular immunity indicators in people vaccinated against plague living on the territory of the Caspian sandy natural plague outbreak. Epidemiology and vaccine prevention. 2019. №4. (In Russ.)]	URL: <a href="https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-pokazateley-kletochnogo-immuniteta-u-vaktsinirovannyh-protiv-chumy-lits-prozhivayuschih-na-territorii-prikaspiyskogo">https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-pokazateley-kletochnogo-immuniteta-u-vaktsinirovannyh-protiv-chumy-lits-prozhivayuschih-na-territorii-prikaspiyskogo</a>

	<i>вакцинопрофилактика.</i> 2019. №4.		
6	Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса, Витебск-Москва, 1996: 286 с.	[Novikov D.K., Novikova V.I. Assessment of the immune status, Vitebsk-Moscow, 1996: 286 p. (In Russ.)]	<a href="https://www.studmed.ru/novikov-d-k-novikova-v-i-ocenka-immunnogo-statusa_59e88df1116.html">https://www.studmed.ru/novikov-d-k-novikova-v-i-ocenka-immunnogo-statusa_59e88df1116.html</a>
7	Холодок О.А., Григоренко А.А., Черемкин М.И. Клиническое наблюдение течения туберкулем легкого с морфологической интерпретацией их активности. <i>Бюл. физиол. и патол. дыхания.</i> 2014. Вып. 51. С.137-140.	[Kholodok O.A., Grigorenko A.A., Cheremkin M.I. Clinical observation of the course of pulmonary tuberculosis with morphological interpretation of their activity. <i>Byul. physiol. and patol. breathing.</i> 2014. Issue 51. pp.137-140. (In Russ.)]	<a href="https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-nablyudenie-techeniya-tuberkulom-lyogkogo-s-morfologicheskoy-interpretatsiy-ih-aktivnosti">https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-nablyudenie-techeniya-tuberkulom-lyogkogo-s-morfologicheskoy-interpretatsiy-ih-aktivnosti</a>



8	Холодок О.А., Григоренко А.А., Черемкин М.И. Туберкулема легкого как форма туберкулезного процесса. <i>Бюл. физ. и пат. дых.</i> 2014. №53.	[Kholodok O.A., Grigorenko A.A., Cheremkin M.I. Pulmonary tuberculosis as a form of tuberculosis process. <i>Byul. phys. and pat. breath.</i> 2014. №53. (In Russ.)]	
9	Холодок О.А., Черемкин М.И. Морфологические аспекты активности туберкулем легкого. <i>Бюл. физиол. и патол. дыхания.</i> 2013. Вып. 49. С. 51-54.	[Kholodok O.A., Cheremkin M.I. Morphological aspects of pulmonary tuberculosis activity. <i>Byul. physiol. and patol. breathing.</i> 2013. Issue 49. pp. 51-54. (In Russ.)]	<a href="https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskiye-aspekty-aktivnosti-tuberkulom-legkogo">https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskiye-aspekty-aktivnosti-tuberkulom-legkogo</a>
10		Agostini C, Chilosi M, Zambello R, Trentin L, Semenzato G. Pulmonary immune cells in health and disease: lymphocytes. <i>Eur Respir J.</i> 1993	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8287958/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8287958/</a>

		Октябрь; 6 (9): 1378-401. PMID: 8287958	
<b>11</b>		Bloom BR, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB, Knight G, Murray M, Nardell E, Rubin E, Salomon J, Vassall A, Volchenkov G, White R, Wilson D, Yadav P. Tuberculosis. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, editors. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 3. Chapter 11. PMID: 30212088.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212088/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212088/</a>
<b>12</b>		Lynch MJ, Raphael SS, Mellor LD, Spare PD and Inwood MJ, (1969), Medical Laboratory Technology and	<a href="https://openlibrary.org/books/OL5534188M/Medical_laboratory_technology_and_clinical_pathology">https://openlibrary.org/books/OL5534188M/Medical_laboratory_technology_and_clinical_pathology</a>

		Clinical Pathology, 2nd edition, WB Saunders Co., Philadelphia London Toronto	
<b>13</b>		Semenzato G, Bortolin M, Facco M, Tassinari C, Sancetta R, Agostini C. Lung lymphocytes: origin, biological functions, and laboratory techniques for their study in immune-mediated pulmonary disorders. Crit Rev Clin Lab Sci. 1996;33(5):423-55.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8922892/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8922892/</a> [doi: 10.3109/10408369609084692. PMID: 8922892]
<b>14</b>		Falck B, Hillarp NA, Thieme G, Torp A. Fluorescence of catechol amines and related compounds condensed with formaldehyde. Brain Res Bull. 1982 Jul-Dec; 9(1-6):xi-xv.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7172023/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7172023/</a> [doi: 10.1016/0361-9230(82)90113-7. PMID: 7172023.]