

## **ЭКСПРЕССИЯ КАСПАЗЫ-3 В ТКАНЯХ ЛЕГКИХ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ У ЛИЦ, УМЕРШИХ ОТ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ С УЧЕТОМ ПРИЖИЗНЕННЫХ АДДИКЦИЙ**

**Л. С. Быхалов, А. В. Смирнов**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
Волгоградский научный медицинский центр*

В проведенном исследовании обнаруживаются особенности экспрессии биомаркера каспазы-3 у ВИЧ-инфицированных лиц, с различными видами прижизненных аддикций. При сочетании ВИЧ/ТБ ко-инфекции с наркотической зависимостью было выявлено увеличение относительной площади иммунореактивного материала по отношению как к моно-инфекции ТБ, так и к группе ко-инфекции без указания в анамнезе на прижизненные аддикции. При сочетании ВИЧ/ТБ ко-инфекции с хронической алкогольной зависимостью наблюдалось менее выраженная экспрессия каспазы-3 в легких по сравнению с лицами ВИЧ/ТБ с героиновой наркозависимостью и без указания на употребление психически активных веществ, хотя в очагах продуктивного воспаления экспрессия биомаркера была значительно выше по сравнению с группой моно-инфекции ТБ.

*Ключевые слова:* патоморфология легких, ВИЧ-инфекция, туберкулез, иммуногистохимия, каспаза-3, хронический алкоголизм, героиновая наркомания.

## **CASPASE 3 EXPRESSION IN LUNG TISSUES IN SPECIFIC INFLAMMATION IN PATIENTS WHO DIED OF HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION CONSIDERING THEIR INTRAVITAL ADDICTIONS**

**L. S. Bykalov, A. V. Smirnov**

The study revealed the peculiarities of the biomarker caspase-3 expression in HIV-infected persons with various types of intravital addictions. The combination of HIV/TB co-infection with drug dependence was found to result in an increase in the relative area of immunoreactive material both in relation to mono TB infection and co-infection when the intravital addictions were not mentioned in the medical history. The combination of HIV/TB co-infection with chronic alcohol dependence less pronounced expression of caspase-3 in lungs was observed as compared to persons in whom HIV/TB was coupled with heroin addiction when the use of mentally active substances was not mentioned, although the expression of the biomarker was significantly higher in the productive inflammation lesions as compared to the group of mono TB infection.

*Key words:* pathomorphology of lungs, HIV-infection, tuberculosis, immunohistochemistry, caspase-3, chronic alcoholism, heroin addiction.

Глобальная пандемия ВИЧ-инфекции в мире привела к росту вторичных инфекций, с лидирующими позициями туберкулеза [1, 2, 19, 22]. Течение ко-инфекционного процесса при ВИЧ-инфекции и туберкулезе (ВИЧ/ТБ), характеризуется множественными клиническими и патоморфологическими вариантами, нередко с атипической симптоматикой и стертыми морфологическими изменениями в различных органах [2, 11]. Ко-инфекция ВИЧ/туберкулез (ВИЧ/ТБ) поражает различные группы лиц, но чаще это касается дезадаптивных слоев населения с аддиктивными видами поведения [3, 4, 6, 7, 8, 12]. Отмечены патоморфологические особенности течения туберкулезного воспаления на фоне ВИЧ-инфекции с учетом прижизненных девиаций в виде хронического употребления психически активных веществ [11, 12, 19, 21], но патоморфогенез таких изменений остается малоизученным. Одним из основных патогенетических механизмов возникновения иммунодефицита при ВИЧ-инфекции является гибель Т-лимфоцитов хелперов CD4<sup>+</sup> вследствие усиления апоптоза иммунокомпетентных клеток, которые инфицированы или несут в себе антигенные белки вируса [22]. При туберкулезе запуск ме-

ханизма программированной гибели клеток — апоптоза, различных иммунокомпетентных единиц, участвующих в гиперчувствительности замедленного типа (лимфоциты, моноциты/макрофаги и др.), в большей степени зависит от индукции микобактериями туберкулеза провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ , который также секретируется активированными макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, НК-клетками [23]. Также установлено, что дефект Fas-индуцированного апоптоза макрофагов, дендритных клеток и стимуляция экспрессии на макрофагальных клетках анти-апоптозного белка bcl-2 являются ключевыми факторами латенции микобактериальной (МБТ) инфекции [23]. Кроме того, обнаружено, что иммунокомпетентные клетки, не получившие порогового ко-стимулирующего сигнала при презентации антигена от антиген представляющих клеток, также подвергаются апоптозу [15]. Реализация программы апоптоза происходит при помощи активации каскада белков семейства каспаз, одним из ключевых ферментов которого является каспаза-3 [1]. Изучение активности про-апоптотического сигнального белка каспазы-3 и выявление особенностей апоптоза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции

имеет особую актуальность, поскольку полученные данные могут служить основой для патоморфологической характеристики тканевого повреждения, а также использоваться при определении эффективности терапии, выборе стратегии лечения и реабилитации [16].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить степень экспрессии каспазы-3 в очагах воспаления в тканях легких больных, умерших от туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции на аутопсийном материале с учетом прижизненных аддикций: психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя (хроническая алкогольная зависимость), психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением опиоидов (героиновая инъекционная наркомания).

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследован аутопсийный материал умерших пациентов с ТБ легких, на стадии ВИЧ 4Б-5 — группы 1, 2 и случаи с моно-инфекцией, с остро прогрессирующими формами ТБ легких - группа 3. Группа 1 была разделена на подгруппы 1а и 1б. Критерием включения в подгруппы исследования был диагноз психиатра-нарколога, указанный в медицинской документации умершего больного с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией: подгруппа 1а ( $n = 31$ ) — психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя (хроническая алкогольная зависимость, хронический алкоголизм), подгруппа 1б ( $n = 47$ ) — психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов (инъекционная героиновая наркотическая зависимость, героиновая инъекционная наркомания). В группы сравнения вошли — группа 2 ( $n = 30$ ) ко-инфекция ВИЧ/ТБ в анамнезе без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость и группа 3 — аутопсийные случаи ( $n = 30$ ) с моно-инфекцией, с остро прогрессирующими формами ТБ легких. Образцы легких извлекались из трупов по общепринятым методикам в ранние сроки после смерти больного, фиксировались в 10%-м растворе забуференного формалина в течение суток при комнатной температуре, промывались и подвергались стандартной гистологической проводке. Из парафиновых блоков были изготовлены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, после их визуальной оценки проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с целью определения экспрессии биомаркера каспазы-3 с использованием кроличьих моноклональных антител фирмы Epitomics — an Abcam. Визуализацию проводили с помощью непрямого иммунопероксидазного метода с высокотемпературной демаскировкой антигенов, исследование микропрепаратов проводили на микроскопе «Micros» (Austria), производили микрофото съемку цифровой фотокамерой «Olympus» (Japan), выраженность экспрессии биомаркеров оценивали с применением программы Image Analysis с последующим морфометрическим анализом. Статистическую обработ-

ку материалов осуществляли с помощью прикладной программы Statistica 6.0, разработанной для медико-биологических исследований, за величину уровня статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе сравнения ( $n = 0$ ) моноинфекция ТБ (группа 3) при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) с использованием моноклональных антител к каспазе-3 отмечалось ядерно-цитоплазматическое окрашивание иммунореактивного материала (ИРМ), в лимфоцитах, альвеолярных макрофагах, гранулоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках, вне зон воспаления от слабой до умеренной степени (1—2 балла). В зонах специфического воспаления интенсивность окрашивания была выше, чем вне зон воспаления от умеренной до выраженной (2—3 балла).

В группе сравнения (группа 2) ( $n = 30$ ) (ВИЧ/ТБ без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость) при ИГХ исследовании наличие ИРМ в лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клетках вне зон воспаления характеризовалось от слабой до умеренной степени ядерно-цитоплазматического окрашивания (1—2 балла), а в зонах воспалительного инфильтрата умеренной иммунопозитивностью (2 балла).

В подгруппе 1а (ВИЧ/ТБ на фоне хронического алкоголизма) ( $n = 31$ ) наличие ИРМ в лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клетках вне зон воспаления характеризовалось от слабой до умеренной степени ядерно-цитоплазматического окрашивания (1—2 балла), а в зонах воспалительного инфильтрата умеренной и выраженной иммунопозитивностью (2—3 балла).

В подгруппе 1б (ВИЧ/туберкулез на фоне инъекционной героиновой наркомании), ИГХ реакция характеризовалась вне зон воспаления от умеренной до выраженной (2—3 балла) иммунопозитивностью, а в фокусах воспаления выраженным и резко выраженным (3—4 балла) окрашиванием ИРМ.

Полученные визуальные данные иммуноморфологических изменений объективизировали с помощью программного морфометрического анализа. Результаты представлены в таблицах 1—4.

В группе 2 (ВИЧ/ТБ ко-инфекция без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость) по сравнению с группой сравнения с моно-инфекцией ТБ наблюдалось увеличение относительной площади ИРМ как вне зон воспаления в 1,6 раз ( $p < 0,05$ ), так и в фокусах туберкулезного воспаления в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ). Изменялась средняя площадь ИРМ в виде уменьшения параметра вне зон воспалительного инфильтрата на 22,86 % ( $p < 0,001$ ) с увеличением в казеозно-некротических очагах на 36,76 % ( $p < 0,001$ ). Также отмечалось изменение среднего периметра ИРМ в виде его снижения вне зон воспаления на 11,04 % ( $p < 0,001$ ) и увеличения в воспалительном инфильтрате на 0,5 % ( $p < 0,001$ ). Параметр средней интенсивности окрашивания был выше вне зон

воспаления на 5,01 % ( $p < 0,001$ ), а в казеозно-некротических фокусах он снижался на 5,5 % ( $p < 0,001$ ).

В подгруппе 1а (ВИЧ/ТБ на фоне хронического алкоголизма) по сравнению с группой сравнения с моно-инфекцией ТБ нами выявлено увеличение относительной площади экспрессии ИРМ вне зон воспаления на 0,79 % ( $p > 0,05$ ) и в фокусах туберкулезного воспаления в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ). Отмечалось уменьшение средней площади ИРМ вне фокусов воспалительного инфильтрата на 22,85 % ( $p < 0,001$ ) и среднего периметра иммунопозитивных объектов на 13,95 % ( $p < 0,001$ ), в очагах воспалительной реакции средняя площадь ИРМ снижалась на 44,19 % ( $p < 0,001$ ), средний периметр иммунопозитивных объектов также уменьшался на 33,33 % ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось возрастание средней интенсивности окрашивания вне зон воспаления на 28,41 % ( $p < 0,001$ ) и уменьшение значений данного параметра в казеозно-некротических очагах на 1,04 % ( $p < 0,001$ ). При сравнении с группой 2 (ВИЧ/ТБ ко-инфекция без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость) отмечалось снижение относительной площади ИРМ на 17,5 % ( $p > 0,05$ ) вне зон воспаления и в зонах воспалительных инфильтратов на 37,35 % ( $p < 0,05$ ). Средняя площадь ИРМ не изменялась вне зон воспаления, а в казеозно-некротических очагах наблюдалось ее уменьшение на 64,7 % ( $p < 0,001$ ). Изменения среднего периметра иммунопозитивных объектов выявлены, как вне воспалительного инфильтрата с уменьшением параметров на 3,3 % ( $p < 0,05$ ), так и в зонах туберкулезного воспаления на 33,6 % ( $p < 0,05$ ). Отмечалось увеличение интенсивности окрашивания в исследуемых областях на 17,1 % ( $p < 0,001$ ) и 4,5 % ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе 1б (ВИЧ/туберкулез на фоне инъекционной героиновой наркомании) при морфометрии данных ИГХ вне зон специфического воспаления наблюдалось значимое увеличение относительной площади ИРМ в 2 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой 3 (моно-инфекция ТБ) в 1,3 раза по сравнению с группой 2 (ВИЧ/ТБ без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость) и в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с подгруппой 1а (ВИЧ/туберкулез на фоне хронического алкоголизма). В зонах воспалительного инфильтрата относительная площадь ИРМ по сравнению с моно-инфекцией увеличилась в 6,2 раза ( $p < 0,001$ ), в сравнении с группой 2 в 1,6 ( $p < 0,001$ ) раза, а при сравнении с подгруппой 1б в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ). Отмечалось увеличение средней площади ИРМ на 14,6 % ( $p < 0,001$ ) вне зон воспаления и на 53,3 % ( $p < 0,001$ ) в фокусах казеозного некроза по сравнению с группой 3, а в сравнении с группой 2 показатель увеличился на 34,1 % ( $p < 0,001$ ) и 26,1 % ( $p < 0,001$ ). При сравнении с подгруппой 1а средняя площадь ИРМ увеличилась на 34,1 % ( $p < 0,001$ ) вне зон воспаления, а в зонах туберкулезного воспаления средняя площадь увеличилась на 73,9 % ( $p < 0,001$ ). Средний периметр увеличивался на 8 % ( $p < 0,001$ ) вне зон воспаления и на 9,17 % ( $p < 0,001$ ) в воспалительном инфильтрате по сравнению с группой 3, в сравнении с группой 2 было отмечено увеличение на 23,1 % ( $p < 0,001$ ) и 14,2 % ( $p < 0,001$ ) и по сравнению с подгруппой 1а на 20,85 % ( $p < 0,001$ ) и 39,4 % ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось возрастание средней интенсивности окрашивания вне зон воспаления на 21,8 % ( $p < 0,001$ ) и на 11,4 % ( $p < 0,001$ ) в казеозно-некротических очагах по сравнению с группой 3, по сравнению с группой 2 на 17,7 % ( $p < 0,001$ ) и

Таблица 1

### Морфометрические параметры при исследовании экспрессии каспазы-3 в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 3)

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм <sup>2</sup>	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,35 ± 0,03	1,72 ± 0,09	2,69 ± 0,5	55,36 [37;107]
в фокусе воспаления			
0,43 ± 0,02	1,98 ± 0,06	7,10 ± 1,3	114,4 [99;133]

Таблица 2

### Морфометрические параметры при исследовании экспрессии каспазы-3 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2)

ВИЧ/ТБ ко-инфекция без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм <sup>2</sup>	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,27 ± 0,01	1,53 ± 0,05	4,22 ± 0,4	58,28 [51;101]
в фокусе воспаления			
0,68 ± 0,1	1,99 ± 0,15	27,31 ± 3,2	108,1 [91;155]

15,9 % ( $p < 0,001$ ), а также отмечено увеличение данного параметра на 0,7 % ( $p > 0,05$ ) и на 12 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с подгруппой 1а.

Таким образом, нами выявлены изменения морфометрических параметров экспрессии сигнального белка каспазы-3, характеризующего запуск механизма апоптоза при туберкулезе в сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вида девиации. Установлено, что наиболее выраженные изменения относительной площади ИРМ наблюдались в подгруппе 1б (ВИЧ/ТБ на фоне инъекционной героиновой наркомании), как в зонах казеозно-некротических изменений, так и вне фокусов воспаления, которые достоверно увеличивались как при сравнении с моно-инфекцией ТБ, так и в сравнении с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость. Полученные данные, по-видимому, связаны с гиперактивацией апоптоза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции с героиновой наркотической зависимостью, зависят от генотипа МБТ, степени иммуносупрессии и межклеточных взаимоотношений в очагах туберкулезного воспаления, которые характеризуются дефицитом субпопуляционного клона CD3<sup>+</sup> [5, 10, 16, 21]. При анализе полученных данных при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в подгруппе 1а (ВИЧ/ТБ на фоне хронического алкоголизма) выявлено достоверное увеличение относительной площади иммунопозитивного матери-

ала в зонах воспаления по сравнению с моно-инфекцией ТБ, что подтверждает предполагаемый механизм гиперактивации апоптоза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции. Но при сравнении с группой 2 и подгруппой 1б, мы обнаружили достоверное снижение относительной площади ИРМ в казеозно-некротических фокусах, что, возможно, связано с регуляцией апоптоза ферментными системами, например, связанными с матриксными металлопротеиназами [1, 6, 14, 18, 20, 22, 23], которые участвуют в разрушении коллагенового каркаса с формированием полостей распада, фиброза, эмфиземы, что сопровождается явлениями клеточной пролиферации и гипертрофии, увеличением выработки цитокинов, развитием респираторного дистресс-синдрома и легочно-сердечной недостаточности [1, 12, 13, 14, 17, 18, 20].

Проведенный иммуноморфологический анализ и выявленные различия в экспрессии каспазы-3 в настоящем исследовании подтверждают полученные нами данные морфометрического анализа в зонах специфического воспаления со значимым увеличением площади казеозного некроза с уменьшением продуктивной воспалительной реакции у лиц с наркотической зависимостью и снижение площади фокусов казеозно-некротических изменений с более выраженной продуктивной реакцией у лиц на фоне хронического алкоголизма [9].

Таблица 3

### Морфометрические параметры при исследовании экспрессии каспазы-3 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (подгруппа 1а)

ВИЧ/ТБ ко-инфекция на фоне хронической алкогольной зависимости			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм <sup>2</sup>	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,27 ± 0,02	1,48 ± 0,08	3,48 ± 0,2	70,33 [107;58]
в фокусе воспаления			
0,24 ± 0,01	1,32 ± 0,06	17,11 ± 1,8	113,2 [146;78]

Таблица 4

### Морфометрические параметры при исследовании экспрессии каспазы-3 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (подгруппа 1б)

ВИЧ/ТБ ко-инфекция на фоне инъекционной героиновой наркомании			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм <sup>2</sup>	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,41 ± 0,02	1,87 ± 0,07	5,59 ± 0,34	70,81 [117;57]
в фокусе воспаления			
0,92 ± 0,23	2,18 ± 0,35	44,26 ± 4,43	128,6 [155;86]

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При иммуногистохимическом исследовании обнаруживаются особенности экспрессии биомаркера каспазы-3 у ВИЧ-инфицированных лиц, с различными видами прижизненных аддикций.

При сочетании ВИЧ/ТБ ко-инфекции с наркотической зависимостью было выявлено увеличение относительной площади иммунореактивного материала по отношению как к моно-инфекции ТБ, так и к группе ко-инфекции без указания в анамнезе на прижизненные аддикции. При сочетании

ВИЧ/ТБ ко-инфекции с хронической алкогольной зависимостью наблюдалось менее выраженная экспрессия каспазы-3 в легких по сравнению с лицами ВИЧ/ТБ с героиновой наркозависимостью и без указания на употребление психически активных веществ, хотя в очагах продуктивного воспаления экспрессия биомаркера была значительно выше по сравнению с группой моно-инфекции ТБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксененко М. Б., Шестакова Л. А., Рукша Т. Г. Экспрессия каспазы-3 в тканях экспериментальной меланомы и ее метастазов при ингибировании матриксной металлопротеиназы-9 // Архив патологии. — 2013. — № 1. — С. 19—23.
2. Быхалов Л. С., Седова Н. Н., Деларю В. В. и др. Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулезе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией // Вестник ВолгГМУ. — 2013. — № 3 — С. 64—68.
3. Быхалов Л. С., Деларю В. В., Быхалова Ю. А., Ибраимова Д. И. Эпидемиологические, медико-социальные и психологические аспекты ко-инфекции ВИЧ/туберкулеза в Волгоградской области по материалам социологического исследования // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 5. URL: [www.science-education.ru/119-14956](http://www.science-education.ru/119-14956) (дата обращения: 15.05.2015).
4. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Клинико-морфологическая характеристика, медико-социальные параметры лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2014. — № 2. — С. 28—30.
5. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Вестник ВолгГМУ. — 2014. — № 2. — С. 27—30.
6. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Морфологическая характеристика легких у лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на фоне алкогольной зависимости // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — № 5. — С. 68—70.
7. Быхалов Л. С. Характеристика патоморфологических изменений в легких у умерших лиц при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез на фоне инъекционной наркомании // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 7—5. — С. 916—920.
8. Быхалов Л. С., Смирнов А. В., Козырев О. А., Морозова Н. А., Джура П. И. Медико-социальные факторы, эпидемиологические и клинико-морфологические особенности ко-инфекции ВИЧ/туберкулез на примере Волгоградской области // Вестник новых медицинских технологий. — 2014 — № 1. URL: [www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4738.pdf](http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4738.pdf) (дата обращения: 15.05.2015).
9. Быхалов Л. С., Смирнов А. В., Хлопонин П. А. и др. Морфометрическая характеристика специфического продуктивного воспаления в легких у лиц, умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, с учетом прижизненных девиаций // Вестник ВолгГМУ. — 2014. — № 4. — С. 98—101.
10. Быхалов Л. С. Характеристика межклеточных взаимоотношений при ВИЧ/ТБ ко-инфекции с учетом экспрессии биомаркеров CD3+, CD 7+, CD 10+ в легких // Морфологические ведомости. — 2015. — № 1. — С. 77—80.
11. Воронцова М. В., Солодун Ю. В. Редкие формы туберкулеза как причина смерти ВИЧ-инфицированных наркоманов и алкоголиков // Вестник Бурятского государственного университета — 2009. — № 2. — С. 229—231.
12. Зайратьянс О. В., Гасанов А. Б. Морфология иммунной системы при опиатной, канабиоидной и полинаркомании // Архив патологии 2009. — № 5. — С. 35—40.
13. Смирнов А. В., Писарев В. Б., Мищенко В. А., Быхалов Л. С., Великородная Ю. И. Структурные особенности легких неполовозрелых крыс в условиях длительной этаноловой интоксикации // Морфологические ведомости. — 2006. — № 1—2, прил. № 1. — С. 264—266.
14. Сагиндикова Г. Е., Коган Е. А., Флигель Д. М., Телеулов М. К. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе и морфогенезе фиброзно-кавернозного туберкулеза легких у лиц, длительное время проживающих в Семипалатинской области Казахстана // Архив патологии. — 2007. — Т. 69, № 3. — С. 28—32.
15. Сахно Л. В., Черных Е. Р. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — №1. — С. 3—10.
16. Токин И. И., Токин И. Б., Сологуб Т. В., Филимонова Г. Ф., Хуссар П. Иммуногистохимический анализ активности каспазы-3 в биопсиях печени пациентов при моно- и смешанных инфекциях // Клиницист. — 2014. — № 2. — С. 29—32.
17. Чурина Е. Г., Новицкий В. В., Уразова О. И. и др. Особенности иммунорегуляции у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Медицинская иммунология. — 2011. — Т. 13, № 2—3. — С. 267—272.
18. Elkington P. T., Ugarte-Gil C. A., Friedland J. S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis // European respiratory journal. — 2011. — Vol. 38, № 2. <http://pulmonology.com/journal/erj/2011/38/2>.
19. Kader R., Seedat S., Govender R., Koch J. R., Parry C. D. Hazardous and Harmful use of Alcohol and/or Other Drugs and Health Status Among South African Patients Attending HIV Clinics // AIDS Behav. 2014, Vol. 18, № 3, P. 525—534.
20. Seddon J., Kasprovicz V., Walker N.F., Yuen H. M., Sunpath H., Tezera L., Meintjes G., Wilkinson R.J., Bishai W. R., Friedland J. S., Elkington P. T. Procollagen III N-terminal propeptide and desmosine are released by matrix destruction in pulmonary tuberculosis // J Infect Dis. 2013, Vol. 208, № 10, P. 1571—1579.
21. Molina P. E., Happel K. I., Zhang P., Kolls J. K., Nelson S. Focus on: alcohol and the immune system // Alcohol Res Health. 2010, Vol. 33, №1, P. 97—108.
22. Moren C., Bano M., Gonzalez-Casacuberta I., Catalan-Garcia M., Guitart-Mampel M., Tobias E., Cardellach F, Pedrol E., Peraire J., Vidal F, Domingo P, Miro O., Gatell J. M., Martinez E., Garrabou G. Mitochondrial and apoptotic *in vitro* modelling of differential HIV-1 progression and antiretroviral toxicity // Jornal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2015. — Apr 28. pii: dkv101 [Epub ahead of print].
23. Yorsangsukkamol J., Chaiprasert A., Palaga T., Prammanan T., Faksri K., Palittapongarnpim P., Prayoonwivat N. Apoptosis, production of MMP9, VEGF, TNF-alpha and intracellular growth of M. tuberculosis for different genotypes and different pks5/1 genes // Asian Pac J Allergy Immunol. 2011, Sep; 29(3):240—251.

## Контактная информация

**Быхалов Леонид Сергеевич** — к. м. н., ассистент кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: [leonbyvgd@yandex.ru](mailto:leonbyvgd@yandex.ru)