

## ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТАПЛАСТИЧЕСКОГО ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

© 2019 г. Е. П. Голубинская<sup>1</sup> \*, М. А. Кальфа<sup>1</sup>, Ю. А. Ермола<sup>1</sup>, А. В. Герашенко<sup>1</sup>, Т. В. Крамарь<sup>1</sup>, Е. Ю. Бессалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, 295051 Россия

\*E-mail: missive@mail.ru

Поступила в редакцию 06.02.2019 г.

После доработки 07.03.2019 г.

Принята к публикации 11.03.2019 г.

Проведена оценка пролиферативной активности метапластического эпителия слизистой оболочки бронхов у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с целью определения прогностических критериев малигнизации и патогенетического обоснования применения альтернативных видов таргетной терапии. В ходе анализа морфологических изменений слизистой оболочки бронхов макроскопически интактной легочной ткани верифицировано наличие хронического рецидивирующего неспецифического бронхита, по мере прогрессирования которого нарастают гиперпластические и диспластические изменения эпителиальной выстилки. Для оценки злокачественного потенциала метапластического эпителия проведено иммуногистохимическое выявление маркера Ki-67 и выделено четыре типа метапластических изменений эпителия слизистой оболочки бронхов, характеризующихся статистически значимым усилением экспрессии Ki-67 в сравнении с контрольной группой. Максимальная пролиферативная активность, свидетельствующая о высоком злокачественном потенциале, зафиксирована в бронхах с морфологическими признаками дисплазии в виде неравномерной стратификации эпителия, гиперхромии ядер, повышения ядерно-цитоплазматического соотношения, а также явлениями паракератоза или гиперкератоза. Изолированное повышение пролиферативной активности клеток слизистой оболочки бронхов не может являться однозначным диагностическим критерием процесса малигнизации, так как определяется не только в диспластическом, но и в гиперпластически измененном и метапластическом эпителии. Повышение пролиферативной активности в абсолютном большинстве крупных и мелких бронхов интактной легочной ткани при фиброзно-кавернозном туберкулезе позволяет прогнозировать наличие позитивного терапевтического эффекта при применении таргетной молекулярной терапии, направленной на блокирование процессов клеточной пролиферации.

**Ключевые слова:** фиброзно-кавернозный туберкулез, бронхи, эпителий, пролиферация, метаплазия, дисплазия

**DOI:** 10.1134/S004137711906004X

Туберкулезная инфекция является одной из глобальных проблем современности, что связано не только с высокими показателями заболеваемости и летальности, но и с ассоциированными с ней патологическими процессами, в том числе неопластическими (Borghaei et al., 2015; Васильева и др., 2017; Gandhi et al., 2018). Механизмы возникновения ассоциации туберкулеза и рака легких представляют особую клиническую и научную значимость, что объясняется фатальностью их сочетания, сложной

дифференциальной диагностикой и принципиально разными схемами терапии.

Патогенетическая связь данных процессов основана на продолжительности регенераторных процессов в условиях длительно сохраняющейся гипоксии и активации внеклеточного протеолиза, обладающих индуктивным действием на процесс мобилизации и деления эпителиальных клеток повышением генетической нестабильности за счет нарастания числа мутаций (Серов и др., 2013; Brooks et al., 2018). Кроме того в очагах хронического воспаления (в частности, при туберкулезе) в результате гиперпродукции металлопротеиназ и последующего разрушения коллагена IV типа базальных мембран происходит ремоделирование легочной ткани на основе механизмов, аналогичных неопластическому росту, что создает оптимальные

**Принятые сокращения:** ИГХ – иммуногистохимическое исследование, СОБ – слизистая оболочка бронха, ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез, shRNA – “короткие шпилечные” РНК, siRNA – малые интерферирующие РНК.