



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-63-68>



Динамика признаков гранулематозного воспаления печени после введения вакцины БЦЖ у мышей различного возраста*

Надеев А. П.^{1,2}, Абышев А. А.¹, Овсянко Е. В.¹, Костина Л. Ю.¹, Логинова А. Б.¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины СО РАН», Новосибирск, 630117, ул. Тимакова, 2

Для цитирования: Надеев А. П., Абышев А. А., Овсянко Е. В., Костина Л. Ю., Логинова А. Б. Динамика признаков гранулематозного воспаления печени после введения вакцины БЦЖ у мышей различного возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6): 63–68. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-63-68

Надеев Александр Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии

Абышев Александр Андреевич, аспирант кафедры патологической анатомии

Овсянко Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры анатомии человека им. академика Ю. И. Бородина

Костина Лариса Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии

Логинова Анастасия Борисовна, студент лечебного факультета

✉ Для переписки:

Надеев Александр Петрович
nadeevngma@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Целью исследования явилось изучение морфогенеза гранулематозного воспаления в печени у новорожденных животных и в отдаленные периоды жизни.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 70 новорожденных мышах линии C57BL/6, разделённых две группы. Мышам 1-й (опытной) группы на первые сутки с момента рождения интраперитонеально вводили раствор вакцины БЦЖ в дозе 0,02 мг/кг. Мышам 2-й (контрольной) группы на первые сутки начала эксперимента интраперитонеально вводили 0,02 мл физиологического раствора. Образцы печени подвергали морфологическому и морфометрическому изучению: подсчитывали массу тела мышей (г), объёмную плотность (Vv) дистрофии и некрозов гепатоцитов, очагов экстрамедуллярного кроветворения, численную плотность (Nai) двуядерных гепатоцитов, фигур митозов, диаметр гранулём (мкм), и численную плотность (Nai) гранулём в тестовой площади

Результаты. Введение вакцины БЦЖ новорожденным мышам на 1-е сутки привело к отставанию в их развитии и дефициту массы тела вплоть до 28 суток жизни. При введении вакцины БЦЖ новорожденным мышам линии C57BL/6 отмечается отсроченное формирование гранулём, начиная с 10 суток после введения вакцины БЦЖ, и последующее увеличение к 56 суткам как количества, так и размеров гранулём. Очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени мышей после введения вакцины БЦЖ сохраняются более длительно (вплоть до 28 суток), что связано, вероятно, с участием клеток очагов кроветворения в воспалительном процессе в паренхиме печени. При введении вакцины БЦЖ отмечаются выраженные деструктивные изменения гепатоцитов у мышей во все возрастные периоды при сниженных показателях репаративной регенерации печени.

Заключение. Введение вакцины БЦЖ новорожденным мышам приводило к образованию туберкулезных гранулём в печени во взрослый период жизни с развитием деструктивных изменений гепатоцитов и сниженной репаративной способностью печени.

Ключевые слова: туберкулезные гранулемы, печень, морфогенез, новорожденные, возрастная динамика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-63-68>

Dynamics of signs of granulomatous inflammation of the liver after administration of the BCG vaccine in mice of different ages*

A. P. Nadeev^{1,2}, A. A. Abyshev¹, E. V. Ovsyanko¹, L. Yu. Kostina¹, A. B. Loginova¹

¹ Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Krasnyj prospect, 52.

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine SB RAS, Novosibirsk, 630117, st. Timakova, 2

For citation: Nadeev A. P., Abyshev A. A., Ovsyanko E. V., Kostina L. Yu., Loginova A. B. Dynamics of signs of granulomatous inflammation of the liver after administration of the BCG vaccine in mice of different ages. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6): 63–68. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-63-68

✉ Corresponding author:

Aleksander P. Nadeev
nadeevngma@mail.ru

Aleksander P. Nadeev, professor, Head of the Department of Pathological Anatomy; ORCID: 0000-0001-9428-2835

Aleksander A. Abyshev, aspirant of the Department of Pathological Anatomy

Elena V. Ovsyanko, MD, DSc, Professor of the Department of Human Anatomy named after V.I. Academician Yu.I. Borodin

Larisa Yu. Kostina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery

Anastasia B. Loginova, student of the medical faculty

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Purpose of the study. The aim of the study was to study the morphogenesis of granulomatous inflammation in the liver in newborn animals and in remote periods of life.

Materials and methods. The experiment was carried out on 70 newborn C57BL / 6 mice, divided into two groups. On the first day after birth, mice of the 1st (experimental) group were injected intraperitoneally with a solution of the BCG vaccine at a dose of 0.02 mg / kg. On the first day of the beginning of the experiment, the mice of the 2nd (control) group were injected intraperitoneally with 0.02 ml of physiological solution. Liver samples were subjected to morphological and morphometric study: the body weight of mice (g), the volumetric density (V_v) of dystrophy and necrosis of hepatocytes, foci of extramedullary hematopoiesis, the number density (Nai) of binuclear hepatocytes, mitotic figures, the diameter of granulomas (μm), and the number density were calculated (N_g) granulomas in test area.

Results. The introduction of the BCG vaccine to newborn mice on the 1st day led to a delay in their development and a lack of body weight. With the introduction of the BCG vaccine to newborn mice of the C57B1 / 6 line, a delayed formation of granulomas is noted, starting from the 10th day after the administration of the BCG vaccine, and a subsequent increase by 56 days in both the number and size of granulomas. The foci of extramedullary hematopoiesis in the liver of mice after the administration of the BCG vaccine persist for a longer period (up to 28 days), which is probably due to the participation of cells of the foci of hematopoiesis in the inflammatory process in the liver parenchyma. With the introduction of the BCG vaccine, pronounced destructive changes in hepatocytes in mice at all age periods are noted with reduced rates of reparative liver regeneration.

Conclusion. The introduction of BCG vaccine to newborn mice led to the formation of tuberculous granulomas in the liver during the adult period of life with the development of destructive changes in hepatocytes and a reduced reparative ability of the liver.

Keywords: tuberculous granulomas, liver, morphogenesis, newborn, age dynamics

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Гранулематозные заболевания объединяют множество заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, основным отличием которых является формирование гранулём и развитие реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. К гранулематозным заболеваниям

относят около 80 болезней [1]. К таковым относят, в том числе, одно из самых распространенных заболеваний – туберкулез [2]. Известно, что первичный туберкулез, наблюдаемый в детском и юношеском возрасте, встречается намного реже форм вторичного туберкулеза, характерного для взрослых лиц.

В основе развития гранулематозного воспаления лежит формирование гранулём, которые представляют ассоциацию мононуклеарных клеток, способных к фагоцитозу, с наличием гигантских многоядерных клеток и генерализованным характером поражения внутренних органов [3].

У плодов и недоношенных новорожденных гранулематозное воспаление является особенностью воспалительной реакции, отражающей незрелость органов и тканей, в том числе иммунной системы, а также к характерным признакам относится участие незрелых клеток в воспалительном процессе у плодов и новорожденных [4–6], в тоже время у детей в поздний постнатальный период гранулематозные заболевания встречаются редко.

Основной клеткой, участвующей в образовании гранулём, является макрофаг/моноцит с последующей возможной трансформацией в эпителиоидные клетки и образованием гигантских

многоядерных клеток. Пул мононуклеарных фагоцитов гранулем пополняется либо из циркулирующих в крови моноцитов, либо из резидентных макрофагов, в частности, клеток Купфера [1, 3], которые вместе с тем являются гранулемообразующими центрами в печени. Кроме того, в воспалительный процесс вовлекаются и незрелые (миелоидные) клетки. Наиболее частым исходом гранулематозного воспаления становится развитие фиброза и цирроза внутренних органов.

Печень является крупнейшим компартментом системы мононуклеарных фагоцитов, в которой содержится до 80% мононуклеарных фагоцитов, и основным органом гомеостазирования у млекопитающих [4].

Целью исследования явилось изучение морфогенеза гранулематозного воспаления в печени у новорожденных и в отдаленные периоды жизни животных.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводили на 70 новорожденных мышах линии C57BL/6. Животные получены из питомника Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

В 1-й (опытной) группе, состоящей из 50 мышей линии C57BL/6, на первые сутки рождения интраперитонеально вводили раствор вакцины БЦЖ («Аллерген», Ставрополь), в дозе 0,02 мг/кг. Мышам 2-й (контрольной) группы на первые сутки начала эксперимента интраперитонеально вводили 0,9% раствор натрия хлорида, 0,02 мл.

Все манипуляции с лабораторными животными проводили, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Страсбург, 1986), принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC), «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 53434–2009 от 01.03. 2010 г идентичен GLPOECD).

Образцы печени мышей 1-й (опытной) группы забирали на 3, 5, 10, 28 и 56 сутки после введения вакцины БЦЖ (с момента рождения). Образцы печени мышей 2-й (контрольной) группы забирали на 3 и 28 сутки после введения физиологического раствора.

Для гистологического исследования образцы печени фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. Далее проводили стандартную проводку образцов через спирты с повышением концентрации, после чего заливали парафином. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Полученные гистологические препараты исследовали на микроскопе Primo Star (ZEISS, Германия). Материал подвергали морфологическому и морфометрическому изучению: подсчитывали массу тела мышей (г), объёмную плотность (Vv) дистрофии и некрозов гепатоцитов, очагов экстрамедуллярного кроветворения, двуядерных гепатоцитов, численную плотность (Nai) двуядерных гепатоцитов, фигур митозов в гепатоцитах, диаметр гранулем (мкм), и численную плотность (N_{ai}) в тестовой площади ($5,6 \times 10^5$ мкм²) гранулем. Полученные данные обрабатывали методами статистического анализа с использованием программного пакета «Statistica». Достоверность различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Динамика массы мышей исследованных групп представлена на рис. 1 (см. цветную вклейку в журнал). На 3 сутки масса новорожденных мышей 1-й (опытной) группы была в 1,84 раз меньше аналогичного показателя у новорожденных мышей 2-й (контрольной) группы; к 28 суткам после введения вакцины БЦЖ масса мышей 1-й опытной группы была меньшей в 1,2 раза в сравнении с показателем массы мышей 2-й (контрольной) группы.

При микроскопическом исследовании печени мышей 2-й (контрольной группы) на 3-и сутки после рождения наблюдалось рыхлое расположение гепатоцитов с отсутствием балочного строения, а также наличие множественных очагов

экстрамедуллярного кроветворения, в цитоплазме гепатоцитов наблюдалась мелкокапельная вакуолизация.

При гистологическом исследовании печени мышей 2-й (контрольной группы) через 28 суток после рождения наблюдали сформированное балочное строение и редко встречающиеся мелкие очаги экстрамедуллярного кроветворения. Также отмечали вакуолизацию гепатоцитов, как и на 3 сутки, фигуры митозов и двуядерные гепатоциты.

При гистологическом исследовании печени мышей 1-й (опытной) группы на 3-и и 5-е сутки после введения вакцины БЦЖ гранулемы отсутствовали, отмечали отсутствие балочного строения печени,

Таблица 1.
Морфометрическое исследование структурной организации печени мышей линии C57BL/6 после введения вакцины БЦЖ новорожденным мышам (3, 5, 10 сутки эксперимента) (M±m)

Примечание:
(*) – обозначены достоверные различия между средними величинами в сравнении с аналогичными показателями у мышей 2-й контрольной группы (p<0,05)

Исследованные параметры	Возраст мышей			
	3 сутки (1-я опытная группа)	5 сутки (1-я опытная группа)	10 сутки (1-я опытная группа)	3 сутки (2-я контрольная группа)
Паренхима печени (V _p)	64,80±3,94	77,16±2,79	89,44±1,92	72,81 ± 2,03
Дистрофически измененные гепатоциты (Vv)	34,26±5,83*	47,21±3,54	46,11±9,28	17,48 ± 3,24
Очаги некрозов гепатоцитов (V _н)	7,47±1,27*	0,31±0,24	0,58±0,42	0,7 ± 0,27
Митозы в гепатоцитах (N _{ai})	0	0,31±0,24	0,22±0,26	0
Двухядерные гепатоциты (N _{ai})	0,1±0,03	0,08±0,03	0,03±0,01	0,15 ± 0,06
Двухядерные гепатоциты (Vv)	0,68±0,03*	0,57±0,04	0,18±0,02	0,13±0,05
Стромальные компоненты (V _с)	9,52±1,80*	5,80±1,34	6,16±1,62	27,19 ± 1,80
Очаги экстрамедуллярного кроветворения (Vv)	24,52±2,91	16,56±2,39	3,24±1,18	20,31 ± 1,57
Мегакариоциты (N _{ai})	0,40±0,36	0,48±0,41	0,96±0,73	0,29 ± 0,08

Таблица 2.
Численная плотность (Nai) и диаметр (мкм) гранулем в печени мышей линии C57BL/6 после введения вакцины БЦЖ новорожденным мышам (M±m)

Исследованные параметры	Периоды наблюдения (сутки) после введения вакцины БЦЖ				
	3	5	10	28	56
Численная плотность гранулем (Nai)	0	0	0,09±0,02	0,16±0,06	2,15±0,29
Диаметр гранулем (мкм)	0	0	-	37,14±1,84	69,78±3,27

большое количество очагов экстрамедуллярного кроветворения, наличие диффузной мелко-, средне- и крупнокапельной вакуольной дистрофии гепатоцитов, а также очаговые некрозы гепатоцитов (рис. 2). На 10 сутки после введения вакцины БЦЖ мышам 1-й (опытной) группы при микроскопическом исследовании печени выявляли сформированное балочное строение, небольшое количество очагов экстрамедуллярного кроветворения, обнаруживали мелко-, средне- и крупнокапельную вакуольную дистрофию, очаги некроза. На 10-е сутки в печени появились единичные инфильтраты и гранулёмы (рис. 3).

При морфометрическом исследовании структурной организации печени мышей линии C57BL/6 1-й (опытной) группы объем дистрофических изменений гепатоцитов от 3-х суток к 10 суткам после введения вакцины БЦЖ увеличивались в 1,3 раза, между тем объемная плотность (V_p) очагов некрозов гепатоцитов, наоборот, уменьшалась к 10 суткам после введения вакцины БЦЖ. При исследовании численной плотности (N_{ai}) двухядерных гепатоцитов, отражающих процессы репаративной регенерации в печени, у мышей 1-й (опытной) группы во все периоды наблюдения соответствовали аналогичному показателю у мышей 2-й (контрольной) группы. В то же время объемная (V_p) плотность двухядерных гепатоцитов была большей у мышей 1-й (опытной) группы на 3-й и 5-е сутки была большей, в сравнении с аналогичным показателем у мышей 2-й (контрольной) группы в 5,2 и 4,4 раза соответственно, что свидетельствует о гипертрофии гепатоцитов. (табл. 1).

При морфологическом исследовании печени мышей 2-й (контрольной) группы на 28 и 56 сутки жизни балочное строение печени окончательно

сформировано, отмечали очаговую мелкокапельную вакуолизацию гепатоцитов, очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени на 28 сутки были единичными.

При микроскопическом исследовании печени мышей 1-й (опытной) группы на 28 и 56 сутки после введения вакцины БЦЖ балочное строение печени сформировано, отмечали очаговую мелко-, средне-, крупнокапельную дистрофию гепатоцитов вплоть до балочной дистрофии, очаги некрозов; на 28 сутки очаги экстрамедуллярного кроветворения еще сохранялись, а на 56 сутки очаги экстрамедуллярного кроветворения отсутствовали. На 28-е и 56-е сутки в печени мышей 1-й опытной группы сформировались эпителиоидноклеточные и макрофагальные гранулёмы, расположенные преимущественно периваскулярно (рис. 4).

Численная плотность гранулем с 28 суток после введения вакцины БЦЖ возросла к 56 суткам в 13,4 раз, а диаметры гранулём за этот же период увеличились в 1,87 раз (табл. 2).

При морфометрическом исследовании структурной организации печени мышей линии C57BL/6 1-й (опытной) группы объемная плотность (V_p) дистрофически измененных гепатоцитов от 28-х суток к 56-м суткам после введения вакцины БЦЖ существенно не изменилась, между тем объемная плотность (V_p) очагов некрозов гепатоцитов, наоборот, увеличилась за тот же период в 13,6 раз. При исследовании объемной (V_p) и численной плотности (N_{ai}) двухядерных гепатоцитов, отражающих процессы репаративной регенерации в печени, у мышей 1-й опытной группы на 28-е сутки и 56-е сутки наблюдения были значительно меньшими в сравнении с величиной аналогичного показателя у мышей 2-й (контрольной) группы (табл. 3).

Исследованные параметры	Возраст мышей		
	28 сутки (1-я опытная группа)	56 сутки (1-я опытная группа)	28 сутки (2-я контрольная группа)
Паренхима печени (Vv)	83,88±2,13	66,76±5,67	85,28 ± 0,97
Дистрофические измененные гепатоциты (Vv)	22,46±5,44*	23,61±4,18	12,34 ± 1,41
Очаги некрозов гепатоцитов (Vv)	0,33±0,26	4,49±1,42	0,84 ± 0,16
Митозы в гепатоцитах (Nai)	0,72±0,36	0,18±0,17	1,01 ± 0,19
Двуядерные гепатоциты (Nai)	1,49±0,09*	0,53±0,06*	20,12 ± 0,26
Двуядерные гепатоциты (Vv)	16,45±0,17*	6,71±0,11*	34,13±0,72
Стромальные компоненты (Vv)	13,04±1,32	11,28±1,95	14,72 ± 1,21
Очаги экстрамедуллярного кроветворения (Vv)	0,44±0,51	0	0,21 ± 0,07

Таблица 3.

Морфометрическое исследование структурной организации печени мышей линии C57BL/6 после введения вакцины БЦЖ новорожденным мышам (28 и 56 сутки эксперимента) (M±m)

Примечание:

(*) – обозначены достоверные различия между средними величинами в сравнении с аналогичными показателями у мышей 2-й контрольной группы (p<0,05)

Обсуждение

Введение вакцины БЦЖ новорожденным мышам привело к отставанию массы тела мышей 1-й (опытной) группы вплоть до 28 суток жизни.

Только на 10 сутки после введения вакцины БЦЖ появились редкие инфильтраты и гранулы небольших размеров. Отсроченное появление гранул после введения на первые сутки вакцины БЦЖ, вероятно, обусловлено в первую очередь незрелостью макрофагального звена иммунной системы у новорожденных мышей линии C57BL/6 и персистенцией возбудителя в клетках Купфера. Показано, что фагоцитарная и пролиферативная активность клеток Купфера не различается между мышами постнатального периода и половозрелыми мышами, а количество резидентных макрофагов значительно меньше у новорожденных мышей, чем у взрослых [7]. Известно, что центром для формирования гранул в печени являются клетки Купфера, являющиеся резидентными макрофагами, относящиеся к синусоидальным клеткам печени. В исследовании А. П. Надеева и соавт. (2014) доказано, что при внутриутробном инфицировании плодов грибами *C. albicans* они сохранялись в вакуолярном аппарате клеток Купфера вплоть до 2-х месячного постнатального возраста [4]. В этой связи можно предположить, что *M. tuberculosis* персистируют в клетках Купфера без образования гранул. По достижении зрелости тканей и систем мышей к 10 суткам начинается формирование БЦЖ-гранул. Отсроченное формирование гранул можно объяснить также тем, что у новорожденных резидентные макрофаги обладают сниженной экспрессией мембранных белков и рецепторов [8], что приводит к угнетению антигенпрезентирующей функции этих клеток. Кроме того, для новорожденных характерна пониженная экспрессия комплекса мембранной атаки-1 и L-селектина, что приводит к снижению адгезии и выходу моноцитов из микроциркуляторного русла [9]. Наряду с этим на заверенный фагоцитоз влияет фибринолитическая система макроорганизма. Так, на поверхности микроорганизма плазминоген может трансформироваться в плазмин, что приводит к усилению инвазивной способности бактерии, а также снижению концентрации IgG и белков системы комплемента, в частности C3b, что в итоге сопровождается снижением

концентрации микобактерий внутри макрофагов и влияет на скорость формирования гранул [10]. Также помимо такого фактора как снижение концентрации белков системы комплемента под воздействием активного плазмينا, у новорожденных наблюдается нарушение активации системы комплемента, которая позволяет реализовать в полной мере бактерицидную способность фагоцитов [11].

Постоянным источником пополнения пула новых макрофагов в гранулах являются циркулирующие в крови моноциты с переходом их в ткани и органы [12], при этом фагоцитарная активность также не зависит от таких факторов как масса плода при рождении [13, 14, 15]. Но отличительной особенностью является сниженная экспрессия колониестимулирующего фактора макрофагов [16], что способствует недостаточному фагоцитозу и, в итоге, замедленному формированию гранул.

Очаги экстрамедуллярного кроветворения прогрессивно уменьшались в печени мышей обеих исследованных групп, но при их сравнении на 3 и 28 сутки очагов экстрамедуллярного кроветворения была больше у мышей 1-й опытной группы, в сравнении с аналогичным показателем у мышей 2-й контрольной группы. Возможно, что происходит активное поддержание процесса гемопоэза из-за незрелости костного мозга у новорожденных, а также вовлечение миелоидных клеток в ответную воспалительную реакцию, вероятно, в том числе и вследствие недостаточного количества клеток Купфера и циркулирующих моноцитов [17, 18].

Выраженные дистрофические изменения и некроз гепатоцитов сохраняются вплоть до 56 суток, что связано с токсическим воздействием микобактерий, и замедленным процессом формирования гранул [19]. Между тем динамика количества и доли двуядерных гепатоцитов и фигур митозов в гепатоцитах, отражающих репаративные процессы в печени, демонстрирует сниженную репаративную регенерацию гепатоцитов в условиях гранулематозного воспаления у мышей 1-й (опытной) группы, что обусловлено значительными масштабами деструктивных процессов в печени, и, особенно, формированием БЦЖ-гранул на 28 и 56 сутки, основные клетки которых – макрофаги, участвуют в процессах регуляции регенеративных процессов в печени [20].

Выводы

1. Введение вакцины БЦЖ новорожденным мышам на 1-е сутки привело к отставанию в их развития и дефициту массы тела в последующие отдаленные периоды жизни.
2. При введении вакцины БЦЖ новорожденным мышам линии C57B1/6 отмечается отсроченное формирование гранулём, начиная с 10 сутки после введения вакцины БЦЖ, и последующее увеличение к 56 суткам как количества, так и размеров гранулём.
3. Очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени мышей после введения вакцины БЦЖ сохраняются более длительно (вплоть до 28 суток), что связано, вероятно, с участием клеток очагов кроветворения в воспалительном процессе в печени.
4. При введении вакцины БЦЖ отмечаются выраженные деструктивные изменения гепатоцитов у мышей во все возрастные периоды при сниженных показателях репаративной регенерации печени.

Литература | References

1. Shkurupiy V. A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and targeted therapy. Moscow. RAS Publishing House, 2007. 536p. (In Russ.)
Шкурупий В. А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. – М.: Издательство РАН, 2007. – 536с.
2. Poddubnaya L.V., Zyryanova T. V., Igonina O. V., Kashnikova N.M., Pasazhenikova I. K. Tuberculosis in people with progressive hiv-infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;(4):67–76. (In Russ.) doi: 10.31549/2542-1174-2018-4-67-76
Поддубная Л. В., Зырянова Т. В., Игонина О. В., Кашникова Н. М., Пасаженикова И. К. Туберкулез у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 4. С. 67–76.
3. Shkurupiy V.A., Ilyin D. A., Arkhipov S. A. Polynuclearity phenomenon – macrophage response to m. Tuberculosis persistence in macrophages. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017, No. 11–2, pp. 218–222. (In Russ.)
Шкурупий В. А., Ильин Д. А., Архипов С. А. Феномен многоядерности – реакция макрофагов на персистенцию в них *M. tuberculosis* // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. № 11–2. С. 218–222.
4. Nadeev A.A., Shkurupiy V. A., Marinkin I. O. Liver and placenta in the peri- and postnatal periods in pathology: Clinical and experimental study. Novosibirsk. Nauka Publ, 2014, 244 p. (In Russ.)
Надеев А. А., Шкурупий В. А., Маринкин И. О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование. – Новосибирск: Наука, 2014. – 244 с.
5. Nadeev A.P., Karpov M. A., Abyshv A. A., Ovcyan-ko E. V. Pathomorphological and etiological characteristics of infectious liver injury and gastrointestinal tract in newborns. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(10):65–70. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-65-70
Надеев А. П., Карпов М. А., Абышев А. А., Овсянко Е. В. Патоморфологическая и этиологическая характеристика инфекционного поражения печени и желудочно-кишечного тракта у новорожденных // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2020. – Т. 182, № 10. – С. 65–70.
6. Prosser, A., Hibbert, J., Strunk, T. et al. Phagocytosis of neonatal pathogens by peripheral blood neutrophils and monocytes from newborn preterm and term infants. *The Journal of pediatrics*. 2013; 74 (5):503–510.
7. Tsafaras G.P., Ntontsi P., Xanthou G. Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System. *Frontiers in pediatrics*. 2020. Vol. 8 (5).
8. Guillems M., Mildner A., Yona S. Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity*. 2018;49 (4):595–613
9. Pagán A. J., Ramakrishnan L. Immunity and Immunopathology in the Tuberculous Granuloma. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2014. Vol. 5 (9).
10. Rodríguez-Flores, Edén, Campuzano J, Aguilar D et al. The response of the fibrinolytic system to mycobacteria infection. *Tuberculosis*. 2012; 92 (6): 497–504.
11. Wolach B., Carmi D., Gilboa S. et al. Some aspects of the humoral immunity and the phagocytic function in newborn infants. *Israel journal of medical sciences*. 1994;30 (5–6):331–5.
12. Auffray C., Sieweke M. H., Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annual review of immunology*. 2009;(27):669–692.
13. Lopez B.G., Tsai M. S., Baratta J. L., et al. Characterization of Kupffer cells in livers of developing mice. *Comparative hepatology*. 2011. Vol. 10 (1), 2.
14. Pagan A. J., Ramakrishnan L. The Formation and Function of Granulomas. *Annual review of immunology*. 2018. Vol. 36, pp. 639–665
15. Suen Y., Lee S. M., Schreurs J. et al. Decreased macrophage colony-stimulating factor mRNA expression from activated cord versus adult mononuclear cells: altered posttranscriptional stability. *Blood*. 1994;84 (12):4269–77.
16. Shi C., Pamer E. G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nature reviews. Immunology*. 2011;11(11):762–774
17. Chang H Kim. Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis. *Journal of blood medicine*. 2010. Vol. 1, pp. 13–19.
18. Almadi, M. A., Aljebreen, A. M., Sanai, F. M. et al. New insights into gastrointestinal and hepatic granulomatous disorders. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2011;8 (8):455–466.
19. Mohareer K, Asalla S, Banerjee S. Cell death at the cross roads of host-pathogen interaction in Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*. 2018. Vol 113, pp. 99–121.
20. Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: Proliferation, growth, death and protection of hepatocytes. *Seminars in cell & developmental biology*. 2020 Vol. 100, pp. 62–73.

К статье

Динамика признаков гранулематозного воспаления печени после введения вакцины БЦЖ у мышей различного возраста (стр. 63–68)

To article

Dynamics of signs of granulomatous inflammation of the liver after administration of the BCG vaccine in mice of different ages (p. 63–68)

Рисунок 1.

Масса мышей линии C57BL/6 в различные возрастные периоды после введения вакцины БЦЖ (г.)

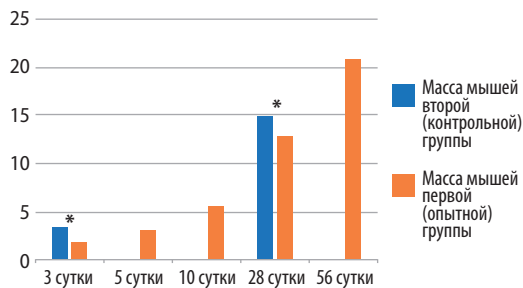


Рисунок 2.

Печень новорожденных мышей линии C57BL/6 после введения вакцины БЦЖ на 3 сутки: крупновакуольная дистрофия и очаги некроза гепатоцитов, мегакариоциты, очаги экстрамедуллярного кроветворения. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 400$.

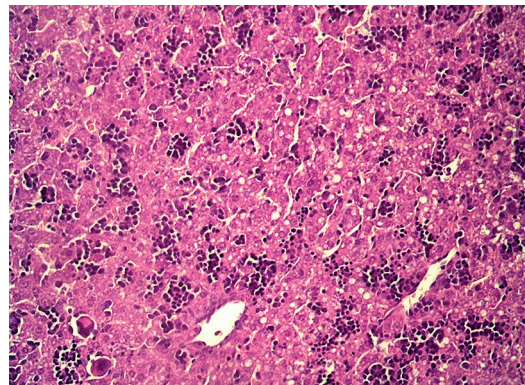


Рисунок 3.

Печень мышей линии C57BL/6 на 10 сутки после введения вакцины БЦЖ: туберкулезный инфильтрат в дольки печени, дистрофические и некротические изменения гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 400$.

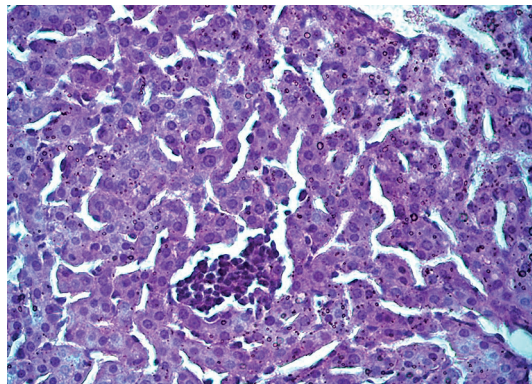


Рисунок 4.

Печень мышей линии C57BL/6 на 56 сутки после введения вакцины БЦЖ: эпителиоидноклеточные гранулемы, расположенные преимущественно периваскулярно, баллонная дистрофия гепатоцитов, очаги некрозов гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 200$.

