



Способ моделирования специфического туберкулезного перитонита (экспериментальное исследование)

Д. В. ПЛОТКИН^{1,2}, Т. И. ВИНОГРАДОВА³, М. Н. РЕШЕТНИКОВ¹, Ю. Р. ЗЮЗЯ¹, М. С. СЕРДОБИНЦЕВ³, М. В. СИНИЦЫН¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: создание воспроизводимой модели хронического туберкулезного перитонита для изучения патофизиологических механизмов его развития и использования в разработках по диагностике и лечению.

Материалы и методы. Исследование выполнено с использованием 10 кроликов-самцов породы советская шиншилла. Животным выполняли внутрибрюшное введение культуры микобактерий туберкулеза, моделирование туберкулезного перитонита по предложенной нами методике.

Результаты. В эксперименте доказано, что у всех животных развивался туберкулезный перитонит с поражением большого сальника и серозных покровов внутренних органов. При молекулярно-генетическом исследовании фрагментов сальника и брюшины выявлена ДНК микобактерий туберкулеза.

Ключевые слова: моделирование перитонита, туберкулезный перитонит, абдоминальный туберкулез, брюшина, кролики, модельные животные

Для цитирования: Плоткин Д. В., Виноградова Т. И., Решетников М. Н., Зюзя Ю. Р., Сердобинцев М. С., Сеницын М. В. Способ моделирования специфического туберкулезного перитонита (экспериментальное исследование) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 44-50. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-44-50>

The Optimal Modeling Method of Specific Tuberculosis Peritonitis (experimental research)

D. V. PLOTKIN^{1,2}, T. I. VINOGRADOVA³, M. N. RESHETNIKOV¹, YU. R. ZYUZYA¹, M. S. SERDOBINTSEV³, M. V. SINITSYN¹

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to create a reproducible model of chronic tuberculosis peritonitis to study pathophysiological mechanisms of its progression and to develop pathogenetically based therapy.

Subjects and Methods. The study was performed using 10 male rabbits of the Chinchilla breed. The animals were administered intraperitoneal culture of *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis peritonitis modeling was performed according to the proposed method.

Results. In the course of the experiment, it was proved that all animals developed tuberculous peritonitis with lesions of the large omentum and serous integuments of internal organs. Molecular genetic tests of fragments of the omentum and peritoneum detected DNA of *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: peritonitis, modeling of peritonitis, tuberculosis, tuberculous peritonitis, abdominal tuberculosis, peritoneum, rabbits, model animals

For citations: Plotkin D.V., Vinogradova T.I., Reshetnikov M.N., Zyuzya Yu.R., Serdobintsev M.S., Sinitsyn M.V. The optimal modeling method of specific tuberculosis peritonitis (experimental research). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 44-50. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-44-50>

Для корреспонденции:

Плоткин Дмитрий Владимирович
E-mail: kn13@list.ru

Correspondence:

Dmitry V. Plotkin
Email: kn13@list.ru

Перитонит по-прежнему остается основной причиной летальности у пациентов с острой хирургической патологией [9]. Для изучения патогенетических механизмов различных перитонитов, а также для разработки способов лечения создано множество экспериментальных моделей гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости [6, 9, 10], но модели для первичного туберкулезного воспаления брюшины нет. По данным Е. Е. Чепурных и др., все способы получения экспериментального перитонита можно условно разделить на две группы: введение в брюшную полость инородных тел

или химических веществ и инокуляция растворов с высоким титром неспецифической бактериальной флоры [10]. К недостаткам таких моделей можно отнести использование наркоза и применение оперативной техники, развитие местного перитонеального процесса (внутрибрюшного абсцесса), а также быструю гибель животных на фоне развивающегося абдоминального сепсиса [10, 20].

Моделирование туберкулезного перитонита (ТП) имеет ряд объективных сложностей, связанных прежде всего с тем, что при развитии заболевания в естественных условиях микобактерии туберкуле-

за (МБТ) проникают в листки брюшины гематогенно, лимфогенно или контактно из первичных очагов инфекции (чаще из легких), процесс имеет подострое или хроническое течение и напрямую связан с иммунным статусом пациента [7, 13]. При использовании поисковой системы PubMed нам не удалось найти публикации о способах моделирования туберкулеза брюшины, но были обнаружены описания внутрибрюшинного заражения лабораторных животных культурой МБТ с неудовлетворительными результатами.

Первые попытки экспериментального воспроизведения туберкулеза брюшины относятся к концу XIX – началу XX в. Так, в работах Д. Н. Кишенского (1894) и Н. И. Панова (1902) описано внутрибрюшинное заражение морских свинок, кроликов и мышей суспензией мокроты больных легочным туберкулезом. В исследованиях сообщается о быстрой гибели животных на фоне развившегося генерализованного милиарного воспаления и редких проявлениях ТП (спаечный процесс, бугорки, экссудат), а также туберкулеза легких, внутрибрюшных лимфатических узлов, селезенки и почек, обнаруженных при аутопсии. В похожей работе F. Namiotti и A. Basciochi, опубликованной в журнале «La Riforma Medica» (1893), имеется указание на развитие изолированного туберкулезного оментита. В более поздних экспериментах М. В. Lurie (1929), К. Omachi (1953) и С. Е. Woodruff (1958) поражения серозных листков не наблюдалось при внутрибрюшинном заражении культурой МБТ кроликов и крыс [19].

ТП относится к так называемым первичным перитонитам и составлял до 1990-х годов всего 0,04-0,7% от всех выявленных случаев туберкулеза. В современном мире число пациентов с ТП увеличивается даже в тех странах, где туберкулез ранее встречался редко, и это напрямую связано с ростом миграционных потоков, распространением заболеваний, ассоциированных с иммунодефицитами, в том числе ВИЧ-инфекцией, применением глюкокортикоидов и блокаторов ФНО, распространенностью сахарного диабета, перитонеального диализа и фиброзирующих болезней печени [1, 3]. Брюшина – шестая по распространенности внелегочная локализация туберкулеза в США, Канаде и ЕС, встречается в 3,5% случаев туберкулеза легких и в 31-58% случаев абдоминального туберкулеза [23]. По РФ такая статистика отсутствует.

Таким образом, остается актуальной попытка создания модели ТП, максимально приближенной к человеческой, для использования при разработке новых методов диагностики и лечения. Основными условиями при моделировании ТП являются воспроизводимость и однотипность его развития.

Цель исследования: создание воспроизводимой модели хронического ТП для изучения патофизиологических механизмов его развития и использования в разработках по диагностике и лечению.

Исследования проводили на 10 кроликах-самцах породы советская шиншилла массой 2 300-2 850 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ "Курчатовский институт"». Для выполнения работы использовали животных без внешних признаков заболевания, прошедших двухнедельный карантинный режим в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Кроликов содержали в одинаковых условиях, на стандартном пищевом режиме. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, декларированными в «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170», а также руководствуясь ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [2], согласно протоколу, одобренному комитетом по этике ФГБУ «СПб НИИФ» (протокол заседания № 73 от 23.12.2020 г.).

Для создания оптимальной иммуносупрессии и подавления макрофагальной активности за сутки до заражения каждому животному внутривенно вводили ингибитор фактора некроза опухоли (Инфликсимаб), разведенный на физиологическом растворе до 10 мл из расчета 16 мг препарата на 1 кг массы тела кролика. За час до заражения проводилась внутрибрюшная инокуляция 5 мл раствора железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxide saccharose complex) для подавления активности перитонеальных макрофагов путем их перегрузки железом. Дозы вводимых препаратов рассчитывали, исходя из таблицы межвидового переноса доз [11]. Заражение осуществляли внутрибрюшинно полый иглой диаметром 8 fr, местом инъекции была правая подвздошная область. В качестве инфекционного агента использовали культуру *Mycobacterium tuberculosis* H37R_v (ТВС # 1/47, источник – Институт гигиены и эпидемиологии, Прага. 1976 г.) – лекарственно-чувствительный стандартный штамм МБТ H37R_v, полученный 07.08.2013 г. из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Объем вводимой культуры составлял 10⁶ КОЕ в 5 мл геля гидроокиси алюминия.

В течение 6 нед. осуществляли наблюдение за модельными животными, отмечая особенности поведения и изменение массы тела. Для подтверждения факта развития инфекции проводили внутрикожные пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест) и определяли изменение активности аденозиндезаминазы крови методом G. Giusti (1974) на спектрофотометре РV1251С (Беларусь) на 2-е и 44-е сут от момента заражения [4, 8, 17].

Животных выводили из эксперимента под наркозом с соблюдением правил эвтаназии на 45-е сут после заражения путем передозировки средств для наркоза. При аутопсии для морфологического и бактериоскопического исследования забирали образцы брюшины, большого сальника, фрагменты тонкой и толстой кишки, мезентериальные лимфатические узлы, сердце, печень, селезенку, почки и легкие. Для молекулярно-генетического исследования использовали участки париетальной брюшины и сальника, а также экссудат.

Биопсийный материал обрабатывали по стандартной методике, приготавливали срезы толщиной 3-5 микрон. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону и Цилю – Нильсену. Видовую идентификацию возбудителя осуществляли молекулярно-генетическими методами: полимеразной цепной реакцией с использованием набора реагентов «Амплитуб-РВ» ООО «Синтол» (Россия).

Результаты исследования

В ходе последующего динамического наблюдения за животными установлено, что в течение первых 2-9 сут наблюдались симптомы интоксикации, снижение массы тела в среднем на 70-113 г, отказ от приема пищи, вялость и гиподинамия. Однако в последующие 35 дней у всех кроликов отмечена положительная динамика: восстановилась обычная двигательная активность, увеличилась масса тела в пределах $132,0 \pm 42,6$ г, нормализовался аппетит. На 30-е сут зафиксирована гиперергическая реакция на пробу с диаскин-тестом (рис. 1), наблюдалось увеличение концентрации аденозиндезаминазы в сыворотке крови, что косвенно указывало на развитие туберкулезной инфекции (рис. 2).

При проведении аутопсии у всех 10 животных найдены макроскопические признаки ТП: желтоватый серозный выпот в брюшной полости, не превышающий по объему 2-5 мл, множественные бугорки на париетальной и висцеральной брюшине размерами от 2 до 6 мм в диаметре, полиморфный спаечный процесс в виде межкишечных сращений, штрангов и плоскостных полиморфных спаек, а также уплотнение и диффузная инфильтрация сальника (рис. 3). У 8 кроликов отмечены визуальные признаки туберкулеза легких в виде участков инфильтрации и уплотнения легочной ткани с наличием мелких белесоватых высыпаний, значительное увеличение некоторых лимфатических узлов средостения и брыжейки тонкой кишки. В одном наблюдении зафиксирован туберкулезный спленит, еще в одном – туберкулезное поражение печени.

Гистологическое исследование фрагментов париетальной брюшины, ткани большого сальника и серозной оболочки кишечника подтвердило развитие ТП во всех исследуемых образцах у всех кроликов. Морфологически туберкулез серозного покрова

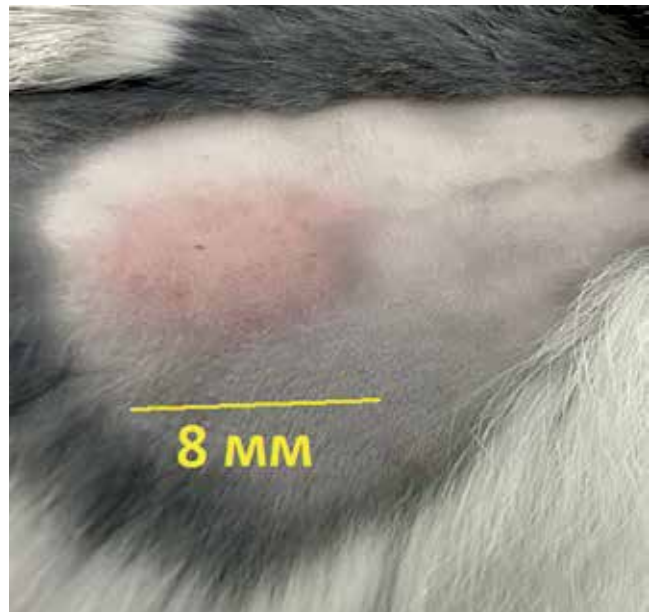


Рис. 1. Гиперергическая реакция у кролика на пробу с антигеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскин-тест), 30-е сут от момента заражения МБТ

Fig. 1. A hyperergic reaction in a rabbit to the test with tuberculosis recombinant antigen (Diaskintest), 30 days after infection with *M. tuberculosis*

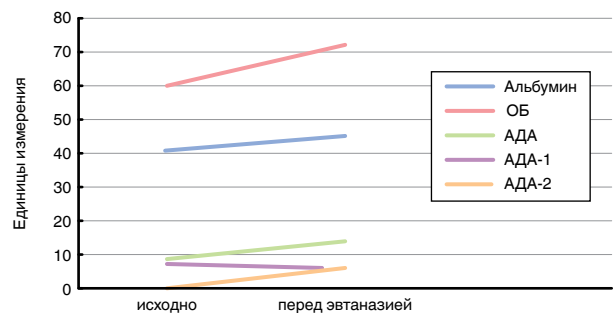


Рис. 2. Изменение уровня общего белка и активности аденозиндезаминазы исходно и через 44 сут после заражения МБТ

Fig. 2. Changes in total protein level and adenosine deaminase activity at baseline and 44 days after infection with *M. tuberculosis*

имел некоторые отличия у различных особей, в одних случаях преобладали альтеративные процессы с преобладанием полей казеозного некроза, в других случаях наблюдалась выраженная пролиферативная реакция в виде скоплений туберкулезных гранул, сходных по архитектонике с человеческими (рис. 4). При окраске по Перлсу в некоторых фрагментах брюшины визуализированы скопления гемосидеринсодержащих макрофагов, а при окраске по Ван Гизону во всех случаях обнаружена слабая отграничительная реакция с небольшим содержанием коллагеновых волокон вокруг очагов воспаления. При использовании бактериоскопического метода по Цилю – Нильсену обнаружены множественные



Рис. 3. Макропрепарат. Туберкулезный перитонит у кроликов. Париетальная брюшина отечна, на ее поверхности множественные бугорки (обведены круглой рамкой) и спайки – штранги (указаны стрелкой)

Fig. 3. Gross specimen. Tuberculous peritonitis in rabbits. Parietal peritoneum is edematous, on its surface there are multiple tubercles (circled) and adhesions - strangles (indicated by arrow)

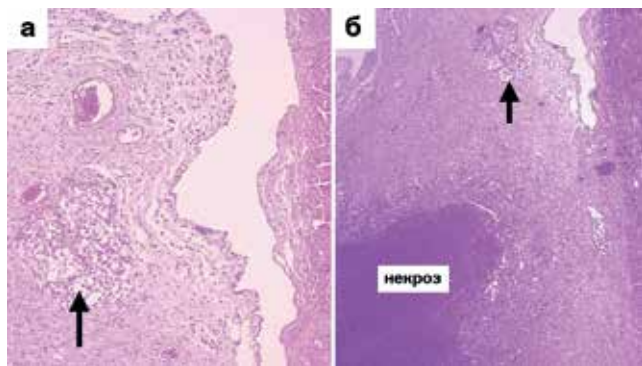


Рис. 4. Микропрепарат. Туберкулезный перитонит у кроликов: а) гранулематозный перитонит – брюшина утолщена за счет фиброза, с полнокровием сосудов, мононуклеарной инфильтрацией, гранулемами (гранулемы указаны стрелкой); б) очаг казеозного некроза в брюшине, гранулемы указаны стрелкой. Окраска гематоксилин-эозином: а – $\times 100$, б – $\times 40$

Fig. 4. Sectioned slide. Tuberculous peritonitis in rabbits: а) granulomatous peritonitis – peritoneum thickened due to fibrosis, with full blood vessels, mononuclear infiltration, granulomas (granulomas indicated by arrow); б) focus of caseous necrosis in peritoneum, granulomas indicated by the arrow. Hematoxylin-eosin staining, а – $\times 100$, б – $\times 40$

микроколонии кислотоустойчивых микобактерий в очагах казеозного некроза, а также в цитоплазме макрофагов и многоядерных клеток (рис. 5). Молекулярно-генетический метод показал наличие ДНК МБТ в тканях большого сальника и фрагментах париетальной брюшины.

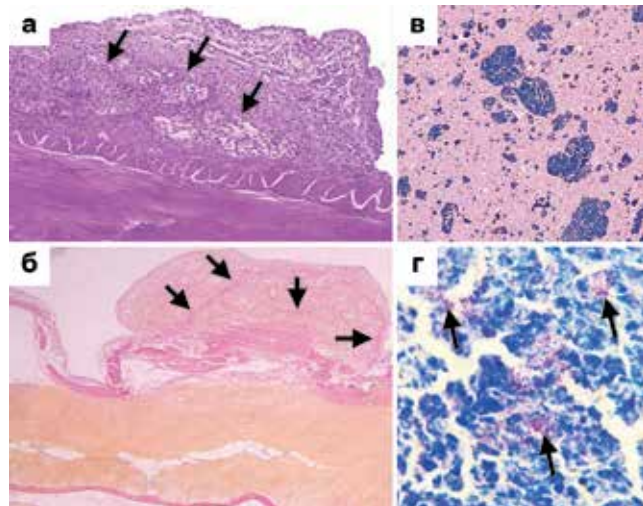


Рис. 5. Микропрепарат. Туберкулезный перитонит у кроликов: а) гранулематозный перитонит, (гранулемы указаны стрелками); б) гранулематозный перитонит: рыхлые тонкие collagenовые волокна (указаны стрелками, collagenовые волокна окрашены в красный цвет); в) железосодержащий пигмент в участках туберкулезного воспаления (окрашен в сине-зеленый цвет); г) скопления кислотоустойчивых микобактерий в казеозно-некротических массах (указаны стрелками, кислотоустойчивые микобактерии окрашены в красный цвет): а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – окраска по Ван Гизону, $\times 100$; в – реакция Перлса, $\times 100$; г – окраска по Цилю-Нильсену, $\times 1000$

Fig. 5. Sectioned slide. Tuberculous peritonitis in rabbits: а) granulomatous peritonitis, (granulomas indicated by arrows); б) granulomatous peritonitis: loose thin collagen fibers (indicated by arrows, collagen fibers stained red); в) glandular pigment in areas of tuberculous inflammation (stained blue-green); г) accumulations of acid-fast mycobacteria in caseous necrotic masses (indicated by arrows, acid-fast mycobacteria stained red):

а – hematoxylin-eosin staining, $\times 100$. б – Van Gieson staining, $\times 100$; в – Perls reaction, $\times 100$; г – Ziehl-Nelsen staining, $\times 1,000$

При микроскопическом исследовании легочной ткани у 8 животных выявлено туберкулезное воспаление различной степени выраженности с преобладанием деструктивных форм и формированием мелких полостей распада. В других органах отмечены венозное полнокровие, дистрофические изменения гепатоцитов, клеток миокарда и почечных канальцев.

В нашем эксперименте мы планировали создать хроническую модель ТП. Для этого в качестве мо-

дельного объекта нами выбраны именно кролики (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), которые, по данным ряда исследователей, обладают достаточно высокой устойчивостью к инвазии МБТ [5, 12]. Мыши, особенно имбредные, не рассматривались в качестве объектов для моделирования туберкулеза серозных оболочек, так как у них быстро развиваются латентные либо острые формы инфекции без формирования гранулематозного воспаления и полостей распада, а также без казеозного некроза, типичного для туберкулеза у человека [5, 14, 22].

Выбор предложенного способа моделирования обусловлен тем, что были учтены иммунологические свойства брюшины. Для подавления основного цитокина регулятора формирования и устойчивости гранулем, активатора апоптоза иммунокомпетентных клеток [16, 21] введен ингибитор ФНО-альфа. Для уменьшения пула перитонеальных макрофагов использован феномен «перегрузки железом», при котором свободное нетрансферриновое железо, введенное в брюшную полость, быстро поглощается агранулоцитами, ко-

торые в дальнейшем не трансформируются в активные макрофаги [15, 18, 23]. При сочетании этих двух факторов формировались благоприятные условия для размножения микобактерий в листках брюшины, что и способствовало развитию ТП с сочетанным гематогенным поражением легких у большинства модельных животных.

Заключение

Предложенный способ позволяет получить модель ТП для изучения развития специфического воспалительного процесса в брюшной полости и по своим клиническим и морфологическим проявлениям приближенную к ТП человека. Воспроизводимость модели составляла 100%, о чем свидетельствовали молекулярно-генетические и гистологические исследования. Модель может быть использована в хроническом эксперименте для изучения патофизиологических механизмов развития туберкулеза брюшины и разработки подходов к диагностике и лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Сеницын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в г. Москве // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17-26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-17-26>.
2. ГОСТ 33216-2014. Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами. – М.: Стандартинформ, 2016.
3. Зубань О. Н., Белиловский Е. М., Грабарник А. Е., Чотчаев Р. М., Родченков А. В. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в мегаполисе // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 55-56. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-55-56>.
4. Найманов А. Х., Гулюкин А. М., Толстенко Н. Г., Вангели Е. П., Калмыков В. М. Проба с диаскинтестом при диагностике туберкулеза животных // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 53-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-53-56>.
5. Найманов А. Х., Калмыков В. М., Калмыкова М. С. Воспроизведение туберкулеза на лабораторных животных (биологическая проба) // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. – № 5. – С. 24-30.
6. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Подачин П. В., Сергеева Н. А. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита // Анналы хирургии. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 48-54.
7. Савоненкова Л. Н., Арямкина О. Л. Патогенез и морфогенез абдоминального туберкулеза с поражением гастроинтестинального тракта // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 89-94.
8. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Перова Т. Л., Ряснянская Т. Б. Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов у больных с различными формами туберкулеза // Пробл. туб. – 2002. – Т. 81, № 3. – С. 43-45.
9. Томнюк Н. Д., Данилина Е. П., Черных А. Н., Парно А. А., Шурко К. С. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10. – С. 81-84.
10. Чепурных Е. Е., Шурыгина И. А., Фадеева Т. В., Григорьев Е. Г. Экспериментальное моделирование разлитого гнойного перитонита // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 117-121. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.15>.

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Sinityn M.V., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Kotova E.A. Impact of HIV infection on the structure of new tuberculosis cases detected in the city of Moscow *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 17-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-17-26>.
2. GOST 33216-2014. Rules of work with laboratory rodents and rabbits. Moscow, Standartinform Publ., 2016. (In Russ.)
3. Zuban O.N., Belilovsky E.M., Grabarnik A.E., Chotchaev R.M., Rodchenkov A.V. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in a big city. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 55-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-55-56>.
4. Naymanov A.Kh., Gulyukin A.M., Tolstenko N.G., Vangeli E.P., Kalmykov V.M. Diaskintest for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 53-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-53-56>.
5. Naymanov A.Kh., Kalmykov V.M., Kalmykova M.S. Reproduction of tuberculosis on laboratory animals (biological test). *Veterinariya, Zootekhnika i Biotekhnologiya*, 2018, no. 5, pp. 24-30. (In Russ.)
6. Saveliev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.I., Podachin P.V., Sergeeva N.A. Criteria for selecting an effective surgical treatment tactic for disseminated peritonitis. *Annaly Khirurgii*, 2013, vol. 18, no. 2, pp. 48-54. (In Russ.)
7. Savonenkova L.N., Aryamkina O.L. Pathogenesis and morphogenesis of abdominal tuberculosis with involvement of the gastrointestinal tract. *Nizhegorodskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2006, no. 2, pp. 89-94. (In Russ.)
8. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Perova T.L., Rysnyanskaya T.B. Activity of adenosine deaminase and its isozymes in patients with various forms of tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2002, vol. 81, no. 3, pp. 43-45. (In Russ.)
9. Tomnyuk N.D., Danilina E.P., Chernykh A.N., Parno A.A., Shurko K.S. Peritonitis as one of the main causes of a fatal outcome. *Sovremennyye Naukoemkie Tekhnologii*, 2010, no. 10, pp. 81-84. (In Russ.)
10. Chepurnykh E.E., Shurygina I.A., Fadeeva T.V., Grigoriev E.G. *Experimental modeling of general purulent peritonitis. Acta Biomedica Scientifica* (East Siberian Biomedical Journal), 2019, vol. 4, no. 3, pp. 117-121. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.15>.

11. Шекунова Е. В., Ковалева М. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 19-28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
12. Шепелькова Г. С., Евстифеев В. В., Апт А. С. Исследование молекулярных механизмов патогенеза туберкулеза на экспериментальных моделях // Туб. и болезни легких. - 2012. - Т. 89, № 7. - С. 3-11.
13. Chong V.H. Challenges with extrapulmonary tuberculosis // *South Med. J.* - 2009. - Vol. 102, № 5. - P. 551-522. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181a09331>.
14. Cooper D., Yao V., McCauley R., Hall J., Platell C. A low-morbidity murine model of peritonitis // *Dis. Colon. Rectum.* - 2002. - Vol. 45, № 3. - P. 394-400. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6189-x>.
15. Fell L.H., Seiler-Mufler S., Sellier A.B., Rotter B., Winter P., Sester M. et al. Impact of individual intravenous iron preparations on the differentiation of monocytes towards macrophages and dendritic cells // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2016. - Vol. 31, № 11. - P. 1835-1845. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw045>.
16. Hamdi H., Mariette X., Godot V., Weldingh K., Hamid A. M., Prejean M. V. et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists // *Arthritis Res. Ther.* - 2006. - Vol. 8, № 4. - P. R114. <https://doi.org/10.1186/ar1994>.
17. Hillebrand D. J., Runyon B. A., Yasmineh W. G., Rynders G. P. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States // *Hepatology.* - 1996. - Vol. 24, № 6. - P. 1408-1412. <https://doi.org/10.1002/hep.510240617>.
18. Nairz M., Theurl I., Swirski F.K., Weiss G. "Pumping iron" - how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels // *Pflugers Arch.* - 2017. - Vol. 469, № 3-4. - P. 397-418. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8>.
19. Omachi K. Experimental tuberculous infection in mice // *Tohoku J. Exp. Med.* - 1953. - Vol. 57, № 4. - P. 317-326. <https://doi.org/10.1620/tjem.57.317>.
20. Salgado Júnior W., Santos J. S., Cunha F. de Q. Development of a lethal model of peritonitis for assessment of laparoscopic and laparotomic treatments in rats // *Acta Cir. Bras.* - 2007. - Vol. 22, № 1. - P. 39-42. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502007000100007>.
21. Saliu O.Y., Sofer C., Stein D.S., Schwander S.K., Wallis R.S. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity // *J. Infect. Dis.* - 2006. - Vol. 194, № 4. - P. 486-492. <https://doi.org/10.1086/505430>.
22. Singhal A., Aliouat E. M., Hervé M., Mathys V., Kiass M., Creusy C., Delaire B. et al. Experimental tuberculosis in the Wistar rat: a model for protective immunity and control of infection // *PLoS One.* - 2011. - Vol. 6, № 4. - P. e18632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018632>.
23. Srivastava U., Almusa O., Tung K. W., Heller M. T. Tuberculous peritonitis // *Radiol. Case Rep.* - 2015. - Vol. 9, № 3. - P. 971. <https://doi.org/10.2484/rcr.v9i3.971>.
24. Sukhbaatar N., Weichhart T. Iron regulation: macrophages in control // *Pharmaceuticals (Basel).* - 2018. - Vol. 11, № 4. - P. 137. <https://doi.org/10.3390/ph11040137>.
11. Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
12. Shepelkova G.S., Evstifeev V.V., Apt A.S. The study of molecular mechanisms of tuberculosis pathogenesis in experimental models. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 7, pp. 3-11. (In Russ.)
13. Chong V.H. Challenges with extrapulmonary tuberculosis. *South Med. J.*, 2009, vol. 102, no. 5, pp. 551-522. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181a09331>.
14. Cooper D., Yao V., McCauley R., Hall J., Platell C. A low-morbidity murine model of peritonitis. *Dis. Colon. Rectum.*, 2002, vol. 45, no. 3, pp. 394-400. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6189-x>.
15. Fell L.H., Seiler-Mufler S., Sellier A.B., Rotter B., Winter P., Sester M. et al. Impact of individual intravenous iron preparations on the differentiation of monocytes towards macrophages and dendritic cells. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2016, vol. 31, no. 11, pp. 1835-1845. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw045>.
16. Hamdi H., Mariette X., Godot V., Weldingh K., Hamid A.M., Prejean M.V. et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. R114. <https://doi.org/10.1186/ar1994>.
17. Hillebrand D.J., Runyon B.A., Yasmineh W.G., Rynders G.P. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology*, 1996, vol. 24, no. 6, pp. 1408-1412. <https://doi.org/10.1002/hep.510240617>.
18. Nairz M., Theurl I., Swirski F.K., Weiss G. "Pumping iron" - how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch.*, 2017, vol. 469, no. 3-4, pp. 397-418. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8>.
19. Omachi K. Experimental tuberculous infection in mice. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1953, vol. 57, no. 4, pp. 317-326. <https://doi.org/10.1620/tjem.57.317>.
20. Salgado Júnior W., Santos J.S., Cunha F. de Q. Development of a lethal model of peritonitis for assessment of laparoscopic and laparotomic treatments in rats. *Acta Cir. Bras.*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 39-42. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502007000100007>.
21. Saliu O.Y., Sofer C., Stein D.S., Schwander S.K., Wallis R.S. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 194, no. 4, pp. 486-492. <https://doi.org/10.1086/505430>.
22. Singhal A., Aliouat E.M., Hervé M., Mathys V., Kiass M., Creusy C., Delaire B. et al. Experimental tuberculosis in the Wistar rat: a model for protective immunity and control of infection. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 4, pp. e18632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018632>.
23. Srivastava U., Almusa O., Tung K.W., Heller M.T. Tuberculous peritonitis. *Radiol. Case Rep.*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 971. <https://doi.org/10.2484/rcr.v9i3.971>.
24. Sukhbaatar N., Weichhart T. Iron regulation: macrophages in control. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, vol. 11, no. 4, pp. 137. <https://doi.org/10.3390/ph11040137>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»,
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел.: 8 (499) 268-28-10.

Плоткин Дмитрий Владимирович
кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург
туберкулезного хирургического отделения клиники № 2.
E-mail: kn13@list.ru
ORCID iD 0000-0002-6659-7888

Решетников Михаил Николаевич
кандидат медицинских наук, врач-хирург туберкулезного
хирургического отделения клиники № 2.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
10, Stromynka St.,
Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-28-10.

Dmitry V. Plotkin
Candidate of Medical Sciences,
Surgeon of Tuberculosis Surgery Department no. 2.
Email: kn13@list.ru
ORCID iD 0000-0002-6659-7888

Mikhail N. Reshetnikov
Candidate of Medical Sciences, Surgeon of Tuberculosis
Surgery Department Clinic no. 2.

E-mail: taxol@bk.ru
ORCID iD 0000-0002-4418-4601

Зюзя Юлия Рашидовна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и
патоморфологии, врач-патологоанатом.

E-mail: zuzaju@mail.ru
ORCID iD 0000-0003-2814-4826

Синицын Михаил Валерьевич

доктор медицинских наук, заместитель директора.

E-mail: msinitsyn@mail.ru
ORCID iD 0000-0001-8951-5219

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Виноградова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник, заведующая лабораторией
экспериментального туберкулеза.

Тел.: 8 (812) 775-75-55
E-mail: vinogradova@spbniif.ru
ORCID iD 0000-0002-5234-349X

Сердобинцев Михаил Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-84-53.
E-mail: osteolog@mail.ru
ORCID ID 0000-0002-4066-1087

Email: taxol@bk.ru
ORCID iD 0000-0002-4418-4601

Yuliya R. Zyuzya

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of
Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and
Pathomorphology. Pathologist.

Email: zuzaju@mail.ru
ORCID iD 0000-0003-2814-4826

Mikhail V. Sinitsyn

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director.

Email: msinitsyn@mail.ru
ORCID iD 0000-0001-8951-5219

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036

Tatyana I. Vinogradova

Doctor of Medical Sciences,
Professor,
Chief Researcher,
Head of Experimental Tuberculosis Laboratory.

Phone: +7 (812) 775-75-55
Email: vinogradova@spbniif.ru
ORCID iD 0000-0002-5234-349X

Mikhail S. Serdobintsev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher.

Phone: +7 (812) 297-84-53.
Email: osteolog@mail.ru
ORCID ID 0000-0002-4066-1087

Поступила 2.08.2021

Submitted as of 02.08.2021