

ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ (TNF- α) ДЛЯ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА БРЮШИНЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Плоткин Д.В.^{1,2},
Виноградова Т.И.³,
Решетников М.Н.¹,
Зюзя Ю.Р.¹,
Оковитый С.В.⁴,
Синицын М.В.¹,
Гайтукаев В.Р.⁵,
Родоман Г.В.²,
Богородская Е.М.¹,
Яблонский П.К.³

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения г. Москвы» (107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10, Россия)

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Россия)

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А, Россия)

⁵ ООО «ОЛЛА-МЕД» (105554, г. Москва, ул. 9-я Парковая, 8А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Плоткин Дмитрий Владимирович,
e-mail: kn13@list.ru

Статья получена: 19.07.2021

Статья принята: 05.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ

Туберкулёз в настоящее время рассматривается как группа заболеваний, объединённых одним этиологическим фактором. Патогенез отдельных локализаций туберкулёзного воспаления, в частности туберкулёз брюшины, ещё недостаточно изучен. Роль цитокиновых механизмов в развитии заболевания и формировании нестерильного иммунитета требует дальнейших экспериментальных исследований, в частности создания воспроизводимой модели на лабораторных животных.

Цель исследования: изучить влияние TNF- α на развитие туберкулёза серозного покрова брюшной полости, а также оценить возможность моделирования туберкулёзного перитонита у лабораторных животных с помощью инфликсимаба.

Материалы и методы. Исследования проведены на 18 кроликах-самцах, которым моделировали туберкулёз брюшины с помощью внутрибрюшного введения суспензии *Mycobacterium tuberculosis*. Десяти кроликам экспериментальной группы за сутки до инфицирования вводили внутривенно раствор инфликсимаба и внутрибрюшинно железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.

Результаты. У животных контрольной группы туберкулёз либо не развивался, либо в трети случаев поражал только лёгочную паренхиму, при этом преобладали пролиферативные процессы. У животных с инактивированным TNF- α , напротив, в 100 % наблюдений обнаруживали туберкулёзный перитонит с содружественным поражением лёгких и преобладанием альтеративных казеозных процессов.

Заключение. Созданная модель туберкулёзного перитонита показывает ведущую роль TNF- α в активации макрофагов, а также в привлечении клеток к месту инфекции. Это первичный сигнал, необходимый для формирования и устойчивости гранулём, поскольку нейтрализация этого цитокина приводит к потере контроля над инфекцией и разрушению гранулёмы с развитием деструктивного туберкулёза в серозном покрове брюшной полости.

Ключевые слова: туберкулёзный перитонит, кролик, фактор некроза опухолей, модель туберкулёзного перитонита, инфликсимаб

Для цитирования: Плоткин Д.В., Виноградова Т.И., Решетников М.Н., Зюзя Ю.Р., Оковитый С.В., Синицын М.В., Гайтукаев В.Р., Родоман Г.В., Богородская Е.М., Яблонский П.К. Патогенетическая роль фактора некроза опухолей (TNF- α) для развития туберкулёза брюшины в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 184-195. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.18

PATHOGENETIC ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF- α) FOR THE DEVELOPMENT OF PERITONEAL TUBERCULOSIS IN AN EXPERIMENT

Plotkin D.V.^{1,2},
 Vinogradova T.I.³,
 Reshetnikov M.N.¹,
 Zyuzya Yu.R.¹,
 Okovityi S.V.⁴,
 Sinitsyn M.V.¹,
 Gaitukaev V.R.⁵,
 Rodoman G.V.²,
 Bogorodskaya E.M.¹,
 Yablonskiy P.K.³

¹ Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Healthcare Department (Stromynka str. 10, Moscow 107014, Russian Federation)

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Ostrovityanova str. 1, Moscow 117997, Russian Federation)

³ Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Ligovsky ave. 2-4, St. Petersburg 191036, Russian Federation)

⁴ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Professora Popova str. 14, lit. A, St. Petersburg 197376, Russian Federation)

⁵ OLLA-MED Company (9-ya Parkovaya str. 8A, Moscow 105554, Russian Federation)

Corresponding author:
Dmitriy V. Plotkin,
 e-mail: kn13@list.ru

Received: 19.07.2021
 Accepted: 05.10.2021
 Published: 17.11.2021

ABSTRACT

Currently tuberculosis is considered as a group of diseases united by one etiological factor. The pathogenesis of certain localizations of tuberculous inflammation, in particular peritoneum tuberculosis, hasn't been sufficiently studied. The role of cytokine mechanisms in the development of the disease and the elaboration of non-sterile immunity requires further experimental studies, in particular the creation of a reproducible model on laboratory animals.

The aim: to study the effect of TNF- α on the development of tuberculosis of the serous coat of the abdominal cavity, as well as to evaluate the possibility of modeling tuberculous peritonitis in laboratory animals using infliximab.

Materials and methods. The studies were conducted on 18 male rabbits, which were simulated peritoneal tuberculosis by intra-abdominal administration of a suspension of *Mycobacterium tuberculosis*. 10 rabbits of the experimental group were intravenously injected with an infliximab solution and an iron (III) hydroxide sucrose complex intraperitoneally a day before infection.

Results. In the control group of animals, tuberculosis either didn't develop, or in a third of cases it affected only the pulmonary parenchyma, while proliferative processes prevailed. On the contrary, in animals with inactivated TNF- α , in 100 % of observations, tuberculous peritonitis was detected with associated lung damage and the predominance of alternative caseous processes.

Conclusion. The created model of tuberculous peritonitis shows the leading role of TNF- α in the activation of macrophages, as well as in attracting cells to the site of infection. This is the primary signal necessary for the formation and stability of granulomas since the neutralization of this cytokine leads to a loss of control over the infection and the destruction of the granuloma with the development of destructive tuberculosis in the serous coat of the abdominal cavity.

Key words: tuberculous peritonitis, rabbit, tumor necrosis factor, model of tuberculous peritonitis, infliximab

For citation: Plotkin D.V., Vinogradova T.I., Reshetnikov M.N. Zyuzya Yu.R., Okovityi S.V., Sinitsyn M.V., Gaitukaev V.R., Rodoman G.V., Bogorodskaya E.M., Yablonskiy P.K. Pathogenetic role of tumor necrosis factor (TNF- α) for the development of peritoneal tuberculosis in an experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 184-195. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.18

Проблема борьбы с туберкулёзом побуждает исследователей к дальнейшему изучению патогенетических особенностей этой древнейшей инфекции и иммунологических механизмов, направленных на элиминацию патогена из организма.

Более половины случаев туберкулёза в мире вызваны пробуждением «спящих» *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), секвестрированных в многоклеточных структурах, называемых гранулёмами. Особое место в формировании противотуберкулёзного иммунитета играет фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor alpha – TNF- α) [1–4].

TNF- α – это мультитипотентный цитокин, который регулирует основные процессы апоптоза, активации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Повышение концентрации TNF- α является основным сигналом для активации макрофагов и, в сочетании с IFN- γ , он напрямую инициирует образование многоядерных клеток гранулёмы [5–7]. Кроме того, TNF- α служит непосредственным индуктором апоптоза иммунокомпетентных клеток, при разрушении которых происходит повторное инфицирование за счёт высвобождения МБТ [5, 7, 8]. Также, TNF- α вовлекается в иммунопатогенез широкого спектра заболеваний, включая септический шок, злокачественные новообразования, алиментарную кахексию, ревматоидный артрит и аутоиммунные воспалительные заболевания кишечника [8, 9]. Однако важно отметить, что различные концентрации TNF- α приводят к различным физиологическим последствиям. Так, высокие концентрации TNF- α индуцируют появление шокоподобных симптомов, в то время как длительное воздействие низких концентраций TNF- α может привести к кахексии [9, 10]. TNF- α , благодаря стимуляции продукции хемокинов (CCL-2, -3, -4, -5, -8), а также экспрессии молекул адгезии эндотелиальных клеток (CD54), играет решающую роль в рекрутинге иммунокомпетентных клеток, что приводит к целенаправленному накоплению мононуклеаров в очаге воспаления [11].

Подавление TNF- α -зависимых механизмов может привести к угнетению противотуберкулёзной защиты организма. Так, по данным литературы, множество вновь выявленных случаев генерализованного и внелёгочного туберкулёза связано с применением генно-инженерных биологических препаратов, таких, как моноклональные антитела к TNF- α [10]. Наиболее ранним и изученным из таких соединений является инфликсимаб. Он представляет собой химерное (75 % человеческое, 25 % мышинное) моноклональное антитело с высокой аффинностью связывания как с мономерным, так и с тримерным TNF- α [11, 12]. Препарат угнетает трансмембранный TNF- α , что может приводить к апоптозу моноцитов через каспазо-зависимые механизмы [13, 14].

Первые сообщения о применении ингибиторов TNF- α при моделировании туберкулёза лёгких появились более 20 лет назад. В литературе описаны исследования по изучению влияния TNF- α на развитие первичного лёгочного туберкулёза у мышей при аэрогенном и внутривенном способах заражения. Опубликованные результаты говорят о генерализованной тубер-

кулёзной инфекции, приводящей к смерти животных в течение первых двух месяцев после инфицирования [15]. В работах о влиянии инфликсимаба на развитие латентной и острой туберкулёзной инфекции у нечеловекообразных приматов также описаны случаи поражения лёгких, лимфатических узлов и паренхиматозных органов брюшной полости после ингаляционного способа заражения, что косвенно подтверждает значение TNF- α в генерализации туберкулёза с развитием его внелёгочных форм [16–18]. Однако ни в одном из опубликованных исследований не говорится о поражении серозного покрова брюшной полости или кишечника у модельных животных. В то же время в стационарах РФ, Средней Азии, Южной Америки, Китая и Индии туберкулёз брюшины не является редкой патологией и встречается в каждом шестом случае внелёгочного туберкулёза [19, 20]. Изучение патогенетических механизмов этой локализации туберкулёза является актуальной проблемой, направленной на дальнейшее совершенствование её диагностики и лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние TNF- α и его ингибитора (инфликсимаба) на развитие туберкулёза серозного покрова брюшной полости с помощью создания экспериментальной модели туберкулёзного перитонита у лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 18 кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» массой 2,60–3,25 кг, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово». Все манипуляции проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «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» [21]. На проведение эксперимента было получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «СПб НИИФ МЗ РФ» № 73.

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. Животные содержались в одинаковых условиях, на стандартном пищевом и водном режиме.

Все животные были одного возраста и были получены из питомника одновременно. Кроликов разделили на две группы: экспериментальную и контрольную. Экспериментальную группу составили 10 кроликов, которым за сутки до внутрибрюшинного заражения культурой МБТ однократно внутривенно вводили инфликсимаб (ЗАО БИОКАД, Россия) из расчёта 16 мг/кг [22]. Поми-

мо ингибитора TNF-α всем животным экспериментальной группы за час до заражения проводили внутривенную инъекцию 5 мл раствора «железа (III) гидроксид сахарозный комплекс» (АО ФАРМАСИНТЕЗ, Россия) – для инактивации перитонеальных макрофагов, путём «перегрузки железом» [23]. Кроликам контрольной группы (8 животных) вводили эквивалентное количество физиологического раствора NaCl.

Туберкулёзный перитонит у всех животных обеих групп моделировали путём интраперитонеальной инокуляции суспензии трёхнедельной культуры МБТ, содержащей 10⁶ КОЕ (колониеобразующих единиц) в 6 мл геля гидроксида алюминия. В качестве заражающей культуры использовали лиофилизированный

стандартный лекарственно чувствительный лабораторный штамм МБТ – *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (TBC # 1/47, источник – Институт гигиены и эпидемиологии, Прага, 1976 г.), полученный 07.08.2013 из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ. Дизайн эксперимента представлен на рисунке (рис. 1).

После инфицирования осуществляли: наблюдение за поведением животных, а также проводили внутрикожные пробы с антигеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) для подтверждения развития туберкулёзной инфекции (до заражения и на 30-е сутки после) [24]. Выведение животных из эксперимента осуществляли на 45-е сутки от момента заражения с использовани-

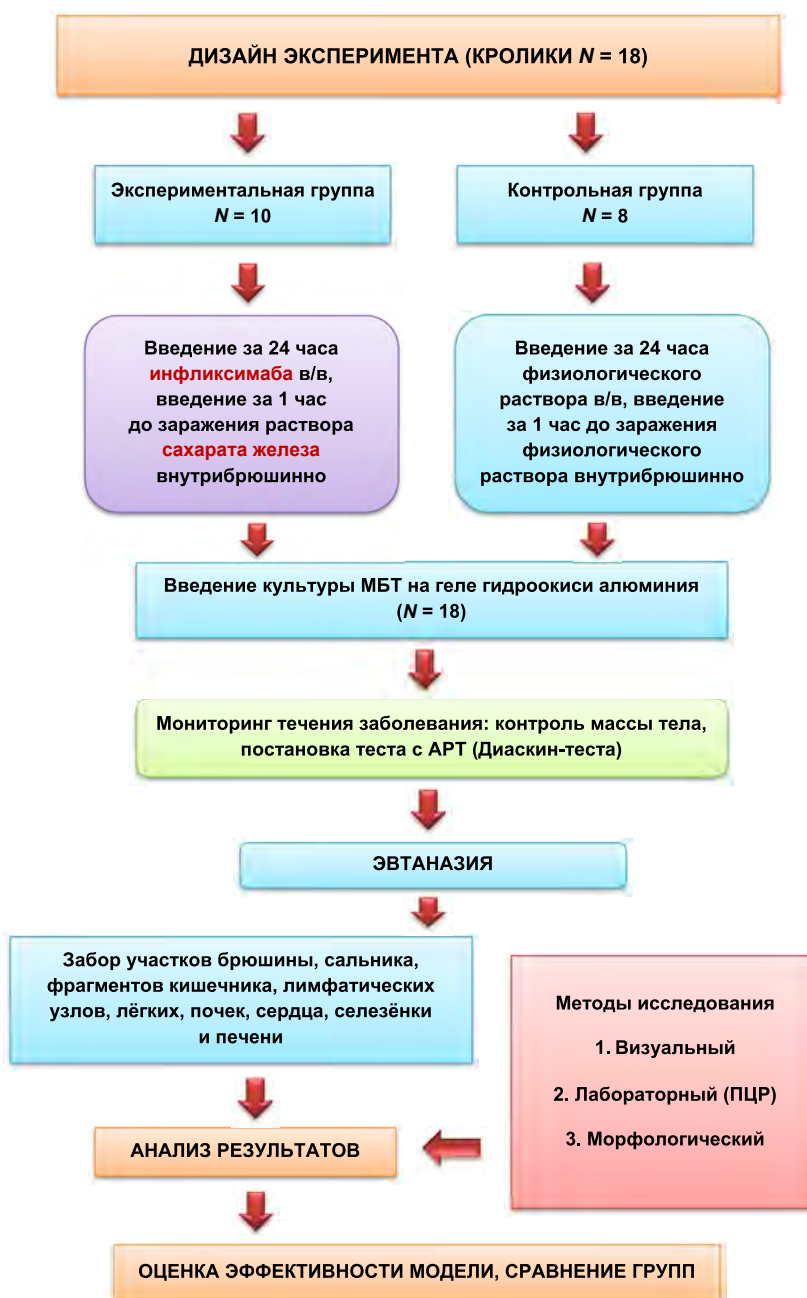


РИС. 1. Дизайн исследования

FIG. 1. Research design

ем тиопентала натрия (250 мг) и пипекурония бромида (1 мг) внутривенно.

При проведении аутопсии оценивали наличие выпота в серозных полостях, бугорковые образования на серозных покровах печени, селезёнки, кишечника, лёгких, а также форму и величину внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, размеры и структуру почек. Выполняли многоцентровую биопсию брюшины и забирали материал для гистологического исследования париетальной брюшины, печени, почек, селезёнки, лёгких, сердца и лимфатических узлов.

Помимо стандартного гистологического исследования с окраской гематоксилином и эозином, использовали окрашивание по Ван Гизону (для идентификации коллагеновых волокон) и выполняли бактериоскопическое исследование анализируемого материала с окраской тканей по Цилю – Нильсену (для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий) в препарате.

Для определения ДНК МБТ в тканях брюшины и сальника проводили молекулярно-генетическое тестирование методом ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При наблюдении за лабораторными животными контрольной группы у всех кроликов не зарегистрировано изменений поведенческих реакций, за время эксперимента отмечалось увеличение массы тела в среднем на 350–380 г. При постановке теста с АРТ реакция оценивалась как гиперергическая у всех животных данной группы.

Напротив, в экспериментальной группе у всех кроликов в первую неделю после инфицирования отмечалась гиподинамия, отсутствие нормального аппетита, и достоверно регистрировалось снижение массы тела в среднем на 75–110 г (медиана – 84 г). Однако в последующие 35 дней отмечена положительная динамика с восстановлением обычной двигательной активности, увеличением массы тела и нормализацией аппетита, реакция с АРТ также оценивалась как гиперергическая у всех кроликов экспериментальной группы.

Результаты проведённой аутопсии и гистологического исследования материала показали коренные отличия развития заболевания в обеих группах. Так, в контрольной группе животных к середине 7-й недели от момента внутрибрюшинного заражения со стороны серозных оболочек и паренхиматозных органов брюшной полости, кишечника, почек и сердца не удалось выявить изменений, характерных для туберкулёзного воспаления. Детекция ДНК МБТ методом ПЦР фрагментов брюшины и сальника констатировала отрицательный результат.

При этом у трёх животных контрольной группы (37,5 %) отмечены чёткие признаки туберкулёза лёгких с различной степенью выраженности и организации воспаления. В двух случаях (25 %) мы отметили преобладание пролиферативных реакций в виде фокусов из нечётких сливающихся макрофагальных гранулём с небольшими участками казеозных некрозов, ателектазами и реак-

тивным продуктивным васкулитом. Плевра в проекции очагов туберкулёзного воспаления была утолщена, отёчна и слоиста, с выраженной мононуклеарной инфильтрацией. При окраске по Цилю – Нильсену выявлены отдельные микроколонии кислотоустойчивых микобактерий. Инкапсуляции очагов казеозного некроза при окраске по Ван Гизону не найдено (рис. 2, 3).

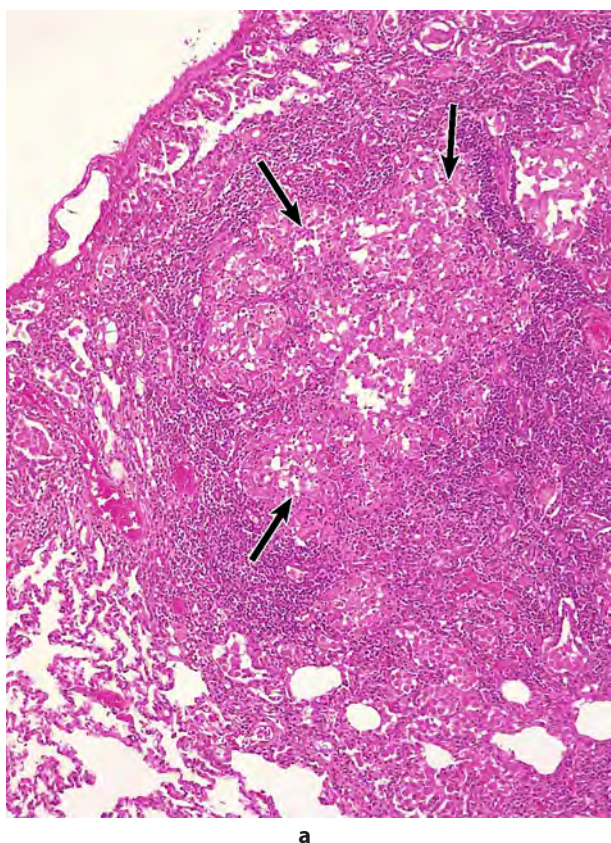


РИС. 2.
Макропрепарат. Лёгкие кролика контрольной группы. Туберкулёзное воспаление

FIG. 2.
Macropreparation. The lungs of a rabbit of the control group. Tuberculous inflammation

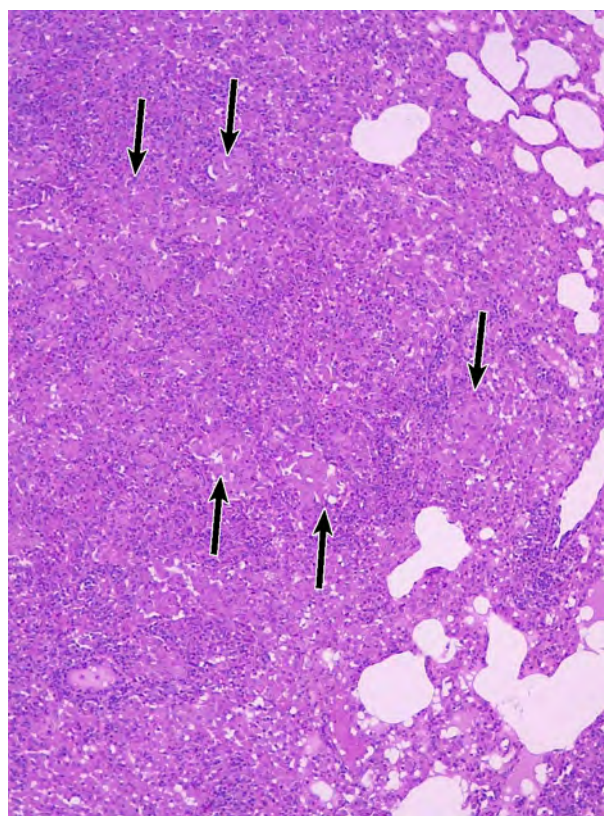
У одного из животных этой группы (12,5 %) выявлен туберкулёз лёгких в фазе прогрессирования, с формированием обширных казеозных очагов без признаков инкапсуляции, с лейкоцитарной инфильтрацией некротических масс и слабой перифокальной гранулематозной реакцией. Признаков организации в очаге туберкулёзного воспаления не найдено (окраска по Ван Гизону). При окраске по Цилю – Нильсену также выявлены кислотоустойчивые микобактерии.

При проведении аутопсии у всех 10 животных контрольной группы присутствовали макроскопические признаки туберкулёзного перитонита: желтоватый серозный выпот в брюшной полости объёмом до 5–6 мл, множественные бугорки-диссеминаты на париетальной и висцеральной брюшине размерами 2–6 мм в диаметре, полиморфный спаечный процесс. При гистологическом исследовании фрагментов серозного покрова, большого сальника и брыжейки тонкой кишки были выявлены макрофагальные гранулёмы с единичными гигантскими многоядерными клетками (аналоги клеток Пирогова – Лангханса), а также обширные очаги казеозного некроза с перифокальной макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией (неполные гранулёмы). При окраске по Цилю – Нильсену в биоптатах брюшины обнаружены множественные микроколонии МБТ (рис. 4, 5).



а

РИС. 3.
Микропрепарат. Очаги туберкулёзного гранулематозного воспаления в лёгком кролика контрольной группы (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином (а – $\times 100$; б – $\times 100$)



б

FIG. 3.
Micropreparation. Foci of tuberculous granulomatous inflammation in the rabbit's lung of the control group (indicated by arrows). Staining with hematoxylin and eosin (а – $\times 100$; б – $\times 100$)

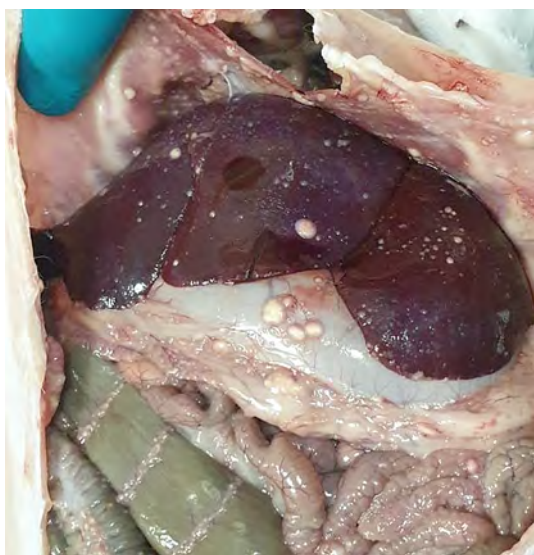


РИС. 4.
Аутопсия. На париетальной и висцеральной брюшине кролика экспериментальной группы видны множественные туберкулёзные бугорки-диссеминаты

FIG. 4.
Autopsy. On the parietal and visceral peritoneum of the rabbit of the experimental group – numerous tuberculous dissemination tubercles

В лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки отмечены как специфические изменения, так и неспецифическая реактивная гиперплазия органа. Наряду с этим у всех животных экспериментальной группы определялись дистрофические изменения в эпителии канальцев почек, в печени и в миокарде, где обнаруживались резко выраженное венозное полнокровие и отёк стромы, а у одного из кроликов обнаружен туберкулёз селезёнки и печени. При молекулярно-генетическом исследовании тканей большого сальника ДНК МБТ выявлена во всех случаях.

Следует отметить, что у 9 (90 %) из 10 экспериментальных животных был выявлен активный деструктивный туберкулёз лёгких в виде обширных очагов казеозного некроза с невыраженной периферической пролиферативной реакцией в виде небольших скоплений лимфоцитов и отсутствием коллагеновых волокон при окрашивании по Ван Гизону. При окраске по Цилю – Нильсену в казеозных массах обнаружены множественные скопления МБТ, колонизирующих лёгочную ткань (рис. 6).

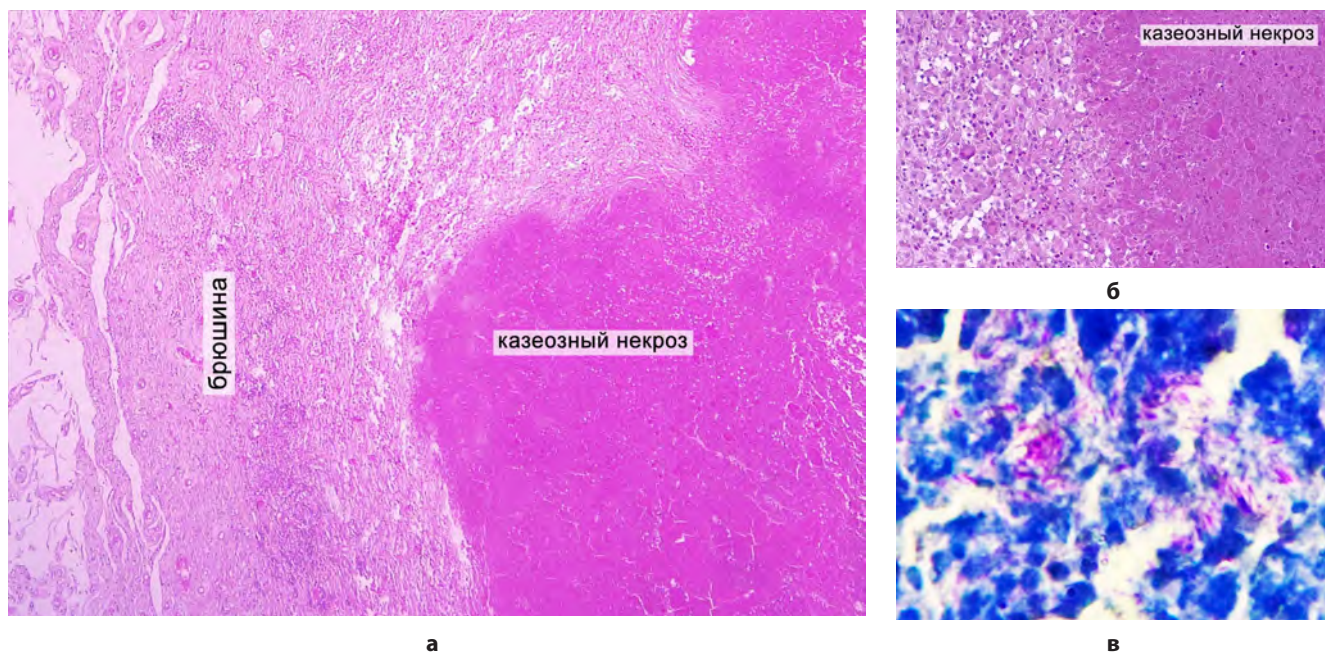


РИС. 5.
Микропрепарат. Туберкулёзный казеозно-некротический очаг в брюшине кролика экспериментальной группы (б – фрагмент рис. а). а, б – окраска гематоксилином и эозином; в – окраска по Цилю – Нильсену (а – $\times 100$, б – $\times 200$, в – $\times 1000$)

FIG. 5.
Micropreparation. Tuberculous caseous-necrotic focus in the peritoneum of a rabbit of the experimental group (б – fragment of Fig. а). а, б – hematoxylin and eosin staining; в – Zill – Nielsen staining (а – $\times 100$, б – $\times 200$, в – $\times 1000$)

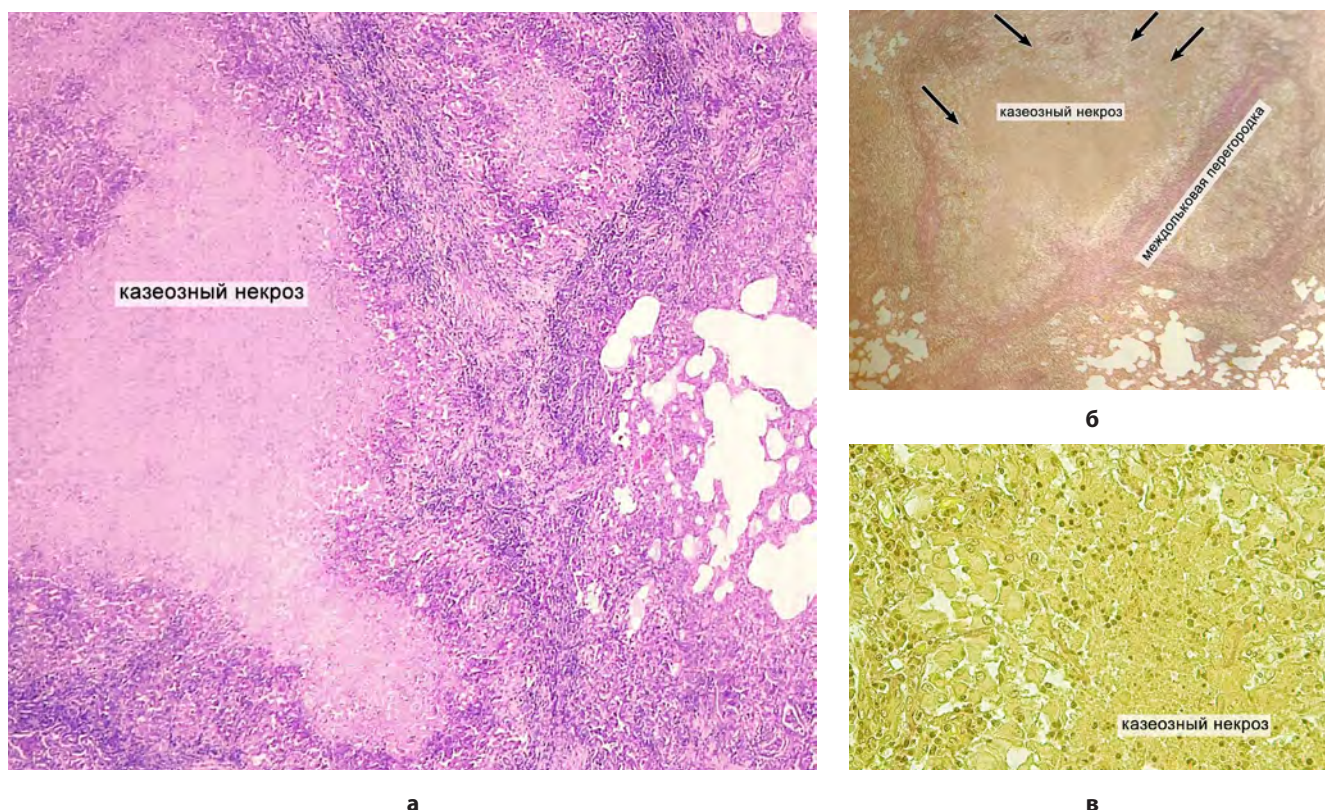


РИС. 6.
Микропрепарат. Очаги казеозного некроза в лёгком кролика экспериментальной группы. Отсутствие фиброзной капсулы по краю очага казеозного некроза (на рис. б стрелками указан край очага казеозного некроза); а – окраска гематоксилином и эозином, б, в – окраска по Ван Гизону (а – $\times 100$, б – $\times 40$, в – $\times 200$)

FIG. 6.
Micropreparation. Foci of caseous necrosis in the lung of a rabbit of the experimental group. The absence of a fibrous capsule on the edge of the focus of caseous necrosis (in Fig. б arrows indicate the edge of the focus of caseous necrosis); а – staining with hematoxylin and eosin, б, в – Van Gieson staining (а – $\times 100$, б – $\times 40$, в – $\times 200$)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Моделирование туберкулёза на животных может предоставить подробную информацию о патогенезе заболевания, поэтому модели часто используются для доклинических испытаний различных лекарственных препаратов и вакцин. Частичное совпадение патофизиологии человека и животных создаёт ценную основу для понимания иммунного ответа человека на внедрение МБТ.

Моделирование туберкулёза на мышах и гвинейских свинках, широко используются для изучения реакции хозяина, иммунопатологии, оценки новых схем лечения и защитного действия новых вакцин во всём мире [25]. Однако существует ряд особенностей, которые не позволяют моделировать на них туберкулёз брюшины. Так, в отличие от человека, у мышей никогда не развивается латентная туберкулёзная инфекция, а течение инфекционного процесса напоминает прогрессирующий первичный туберкулёз. Кроме того, распространённые инбредные штаммы мышей продуцируют «гранулёмы», которые лучше всего назвать воспалительными инфильтратами: скопления макрофагов и лимфоцитов, без специфической архитектурной организации и казеоза, наблюдаемых у человека [26, 27]. Гвинейские свинки чрезвычайно чувствительны к МБТ и погибают в течение недели от быстро прогрессирующего туберкулёзного сепсиса, что не позволяет использовать их в качестве модели туберкулёзного перитонита [28].

Кролики (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) чрезвычайно чувствительны к инфекции вызываемой *Mycobacterium bovis*, а при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* проявляют достаточную устойчивость, сходную по основным параметрам с человеческой [29–31]. В ходе моделирования туберкулёзного перитонита мы использовали внутрибрюшной метод введения инфекционного агента, при котором, учитывая дозу инфекта, должен был бы развиваться туберкулёз брюшины. Однако у устойчивых к МБТ кроликов контрольной группы развитие заболевания не наступало, и только в трети случаев мы констатировали лёгочный туберкулёз с преобладанием пролиферативных процессов воспаления. Анализируя результаты аутопсии этих животных, становится совершенно очевидным, что при физиологическом уровне TNF- α в биологических жидкостях туберкулёзная инфекция либо не развивается, либо имеет абортный характер, и только в трети случаев при внутрибрюшном заражении прогрессирует туберкулёз лёгких с различной степенью выраженности процесса. Брюшина в данном случае выступает в виде многофункционального барьерного органа, перитонеальные макрофаги которого полностью справляются с элиминацией инфекта. Следует отметить, что даже при развитии изолированного туберкулёза лёгких морфологические особенности воспалительного процесса напоминают по своей архитектуре человеческие гранулёмы с казеозным некрозом в центре, а брюшина играет роль «большого сосуда» с огромной резорбтивной функцией.

Совершенно другая морфологическая картина складывается у экспериментальных животных с подавленной активностью TNF- α , когда помимо развития туберкулёза брюшины отмечается генерализованный харак-

тер инфекции с поражением лёгких, лимфатических узлов средостения и забрюшинного пространства, а иногда – печени и селезёнки. Это согласуются с данными J. Keane et al. (2001), которые описали группу из 70 пациентов с прогрессирующим туберкулёзом на фоне терапии ингибиторами TNF- α [32]. По наблюдениям авторов, более чем у половины больных (56 %) отмечена генерализация инфекции с поражением костей, лимфатических узлов, органов брюшной полости и мочевыделительной системы. При этом нами чётко отмечено, что морфологическая картина такого генерализованного туберкулёза имеет некоторые отличия. У модельных животных после терапии ингибитором TNF- α альтеративные процессы преобладали над пролиферативными, что выражалось в более обширных полях казеозного некроза, уменьшении количества и структурности гранулём.

Роль TNF- α в иммунном ответе человека на агрессию *M. tuberculosis* ещё полностью не изучена. Исследование *in vitro* показало, что TNF- α играет важную роль в регуляции образования и устойчивости гранулём, что и ограничивает рост МБТ [33]. Так же вероятно, TNF- α увеличивает фагоцитарную способность макрофагов и усиливает внутриклеточное уничтожение микобактерий за счёт образования реактивных промежуточных соединений азота и кислорода, эффективно взаимодействуя с интерфероном (IFN γ) [5–7, 34]. Не исключено, что снижение концентрации TNF- α , напротив, способствует ускоренному образованию гранулём, которые затем, в отсутствие регулирующих цитокинов, быстро разрушаются с образованием обширных полей казеозного некроза, что мы и наблюдали в экспериментальной группе животных. К подобным выводам приходят авторы метаанализа 2018 г. Г.Ш. Сартаева и соавт. [35]. Такой вариант развития событий полностью согласуется с исследованиями Н. Clay et al. (2008), которые моделировали генерализованный туберкулёз с помощью ингибиторов TNF- α у рыбок данио (*Danio rerio*) [36].

Анализируя полученные данные, можно предположить, что для развития туберкулёзного перитонита снижение активности TNF- α является знаковым моментом, который наряду с другими цитокин-опосредованными воздействиями и снижением активности перитонеальных макрофагов способствует возникновению туберкулёзного воспаления в месте введения инфекта (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактор некроза опухоли (TNF- α) играет важную роль в начальном и долгосрочном контроле туберкулёза. Механизмы, с помощью которых этот цитокин способствует борьбе с инфекцией, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, многочисленны и поэтому трудно поддаются анализу. TNF- α играет важную роль в активации макрофагов, а также в привлечении клеток к месту инфекции. Это первичный сигнал, важный для формирования гранулёмы, поскольку нейтрализация этого цитокина приводит к потере контроля над инфекцией и разрушению гранулёмы. Данный феномен может быть с успехом ис-

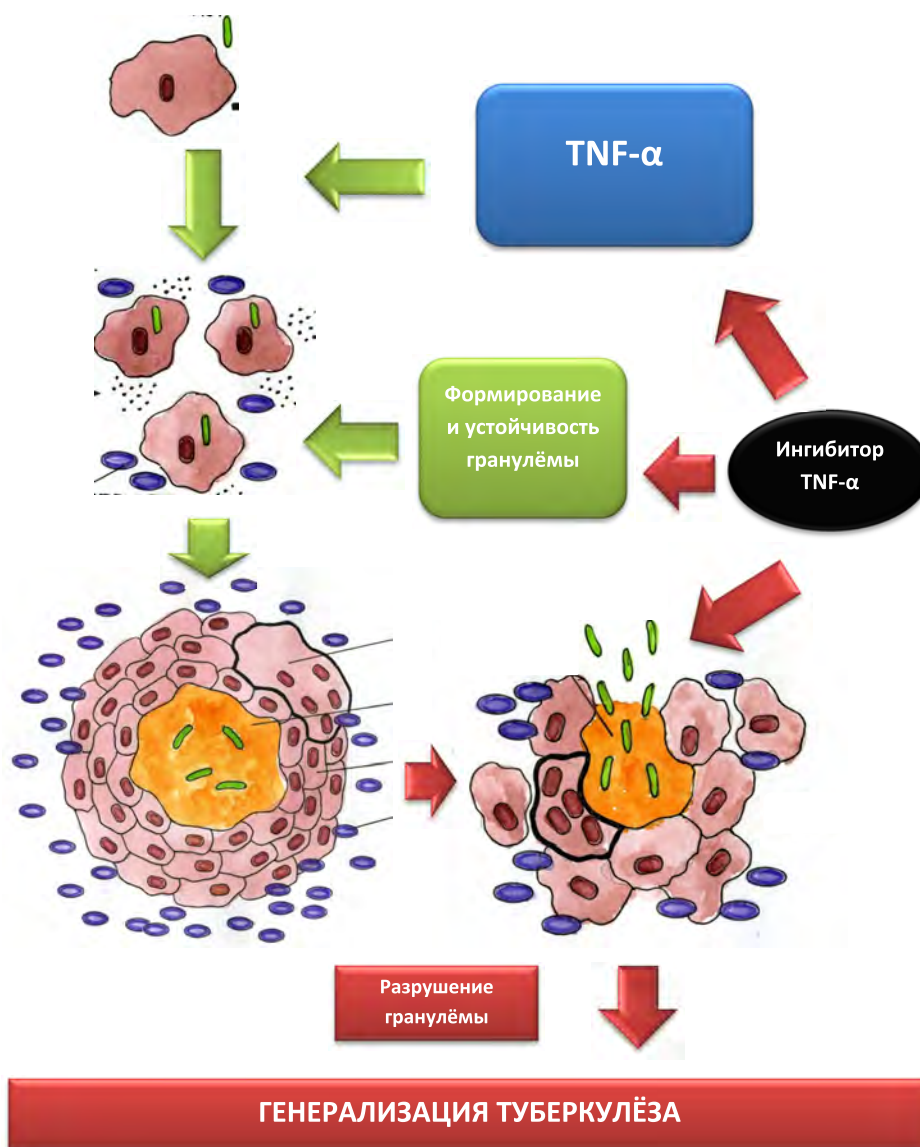


РИС. 7.
Схема. Действие TNF-α на формирование гранулёмы

FIG. 7.
The scheme. The effect of TNF-α on the formation of granulomas

пользован в моделировании туберкулёза различных локализаций при различных способах заражения. Предложенная модель туберкулёзного перитонита может быть использована как для дальнейшего изучения патогенетических механизмов данного заболевания, так и для доклинических исследований лекарственных препаратов.

Финансирование

Статья не имела финансирования

Конфликт интересов

Плоткин Д.В., Виноградова Т.И., Решетников М.Н., Зюзя Ю.Р., Синицын М.В., Богородская Е.М., Яблонский П.К. подали заявку в Федеральную службу по интеллектуальной собственности «Федеральный институт промышленной собственности» на регистрацию заявления о выдачи патента Российской Федерации на изобретение «Способ моделирования туберкулёзного перитонита», регистрационный № 2021114954 от 25.05.2021.

Оковитый С.В., Гайтукаев В.Р., Родоман Г.В. заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jagger A, Reiter-Karam S, Hamada Y, Getahun H. National policies on the management of latent tuberculosis infection: review of 98 countries. *Bull World Health Organ.* 2018; 96(3): 173-184F. doi: 10.2471/BLT.17.199414
2. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 475-527. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939
3. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19: 93-129. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.93
4. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell.* 2009; 136(1): 37-49. doi: 10.1016/j.cell.2008.11.014

5. Lin PL, Plessner HL, Voitenok NN, Flynn JL. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2007; 12(1): 22-25. doi: 10.1038/sj.jidsymp.5650027
6. Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol.* 2000; 164(4): 2016-2020. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2016
7. Mezouar S, Diarra I, Roudier J, Desnues B, Mege JL. Tumor necrosis factor-alpha antagonist interferes with the formation of granulomatous multinucleated giant cells: New insights into *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Immunol.* 2019; 10: 1947. doi: 10.3389/fimmu.2019.01947
8. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open.* 2017; 7(3): e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567
9. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. *Медицинская иммунология.* 2018; 20(6): 797-806. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
10. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: A review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(4): 571-582. doi: 10.1517/14740338.2015.1009036
11. Scallion B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301(2): 418-426. doi: 10.1124/jpet.301.2.418
12. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2011; 88(6): 42-50.
13. Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology.* 2001; 121(5): 1145-1157. doi: 10.1053/gast.2001.28702
14. Wang Q, Wen Z, Cao Q. Risk of tuberculosis during infliximab therapy for inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and spondyloarthritis: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2016; 12(3): 1693-1704. doi: 10.3892/etm.2016.3548
15. Botha T, Ryffel B. Reactivation of latent tuberculosis infection in TNF-deficient mice. *J Immunol.* 2003; 171(6): 3110-3118. doi: 10.4049/jimmunol.171.6.3110
16. Lin PL, Myers A, Smith L, Bigbee C, Bigbee M, Fuhrman C, et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(2): 340-350. doi: 10.1002/art.27271
17. Capuano SV 3rd, Croix DA, Pawar S, Zinovik A, Myers A, Lin PL, et al. Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection. *Infect Immun.* 2003; 71(10): 5831-5844. doi: 10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003
18. Tsenova L, O'Brien P, Holloway J, Peixoto B, Soteropoulos P, Fallows D, et al. Etanercept exacerbates inflammation and pathology in a rabbit model of active pulmonary tuberculosis. *J Interferon Cytokine Res.* 2014; 34(9): 716-726. doi: 10.1089/jir.2013.0123
19. Vaid U, Kane GC. Tuberculous peritonitis. *Microbiol Spectr.* 2017; 5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNM17-0006-2016
20. Srivastava U, Almusa O, Tung KW, Heller MT. Tuberculous peritonitis. *Radiol Case Rep.* 2015; 9(3): 971. doi: 10.2484/rcr.v9i3.971
21. ГОСТ 33216-2014. Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами. М.: Стандартинформ; 2016.
22. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020; 10(1): 19-28. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28
23. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. "Pumping iron" – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch.* 2017; 469(3-4): 397-418. doi: 10.1007/s00424-017-1944-8
24. Найманов А.Х., Гулюкин А.М., Толстенко Н.Г., Вангели Е.П., Калмыков В.М. Проба с диаскинтестом при диагностике туберкулеза животных. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2020; 98(12): 53-56. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-53-56
25. Шепелькова Г.С., Евстифеев В.В., Апт А.С. Исследование молекулярных механизмов патогенеза туберкулеза на экспериментальных моделях. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2012; 89(7): 3-11.
26. Fonseca KL, Rodrigues PNS, Olsson IAS, Saraiva M. Experimental study of tuberculosis: From animal models to complex cell systems and organoids. *PLoS Pathog.* 2017; 13(8): e1006421. doi: 10.1371/journal.ppat.1006421
27. Найманов А.Х., Калмыков В.М., Калмыкова М.С. Воспроизведение туберкулеза на лабораторных животных (биологическая проба). *Ветеринария, зоотехния и биотехнология.* 2018; 5: 24-30.
28. Gao J, Guo M, Teng L, Bao R, Xian Q, Wang X, et al. Guinea pig infected with *Mycobacterium tuberculosis* via oral consumption. *J Appl Anim Res.* 2018; 46(1): 1323-1328. doi: 10.1080/09712119.2018.1505622
29. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование кроликов в доклинических исследованиях. *Международный вестник ветеринарии.* 2016; 4: 102-106.
30. Lurie MB. The fate of human and bovine tubercle bacilli in various organs of the rabbit. *J Exp Med.* 1928; 48(2): 155-182. doi: 10.1084/jem.48.2.155
31. Dorman SE, Hatem CL, Tyagi S, Aird K, Lopez-Molina J, Pitt ML, et al. Susceptibility to tuberculosis: clues from studies with inbred and outbred New Zealand White rabbits. *Infect Immun.* 2004; 72(3): 1700-1705. doi: 10.1128/IAI.72.3.1700-1705
32. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15): 1098-1104. doi: 10.1056/NEJMoa011110
33. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002; 168(9): 4620-4627. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4620
34. Park HJ, Choi BY, Sohn M, Han NY, Kim I, Oh JM. Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on the incidence of tuberculosis. *Korean J Clin Pharm.* 2018; 28: 333-341. doi: 10.24304/kjcp.2018.28.4.333

35. Сартаева Г.Ш., Исаева А.Г., Рахышева А.А. Особая роль фактора некроза опухоли-альфа в противотуберкулёзном ответе. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2018; 4: 69-73.

36. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity*. 2008; 29(2): 283-294. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.011

REFERENCES

1. Jagger A, Reiter-Karam S, Hamada Y, Getahun H. National policies on the management of latent tuberculosis infection: review of 98 countries. *Bull World Health Organ*. 2018; 96(3): 173-184F. doi: 10.2471/BLT.17.199414

2. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31: 475-527. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939

3. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19: 93-129. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.93

4. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*. 2009; 136(1): 37-49. doi: 10.1016/j.cell.2008.11.014

5. Lin PL, Plessner HL, Voitenok NN, Flynn JL. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2007; 12(1): 22-25. doi: 10.1038/sj.jidsymp.5650027

6. Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol*. 2000; 164(4): 2016-2020. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2016

7. Mezouar S, Diarra I, Roudier J, Desnues B, Mege JL. Tumor necrosis factor- α antagonist interferes with the formation of granulomatous multinucleated giant cells: New insights into *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Immunol*. 2019; 10: 1947. doi: 10.3389/fimmu.2019.01947

8. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. 2017; 7(3): e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567

9. Voronina EV, Lobanova NV, Yakhin IR, Romanova NA, Seregin YuA. The role of tumor necrosis factor- α in the immunopathogenesis of diseases of various etiologies and its significance in the development of anti-cytokine therapy with monoclonal antibodies. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20(6): 797-806. (In Russ.). doi: 10.1183/09031936.00028510

10. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: A review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(4): 571-582. doi: 10.1517/14740338.2015.1009036

11. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301(2): 418-426. doi: 10.1124/jpet.301.2.418

12. Borisov SE, Lukina GV, Slogotskaya LV, Kochetkov YaA, Guntupova LD, Kulikovskaya NV. Tuberculosis infection screening and monitoring in rheumatic patients receiving gene engineering biological. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011; 88(6): 42-50. (In Russ.).

13. Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from

patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1145-1157. doi: 10.1053/gast.2001.28702

14. Wang Q, Wen Z, Cao Q. Risk of tuberculosis during infliximab therapy for inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and spondyloarthropathy: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016; 12(3): 1693-1704. doi: 10.3892/etm.2016.3548

15. Botha T, Ryffel B. Reactivation of latent tuberculosis infection in TNF-deficient mice. *J Immunol*. 2003; 171(6): 3110-3118. doi: 10.4049/jimmunol.171.6.3110

16. Lin PL, Myers A, Smith L, Bigbee C, Bigbee M, Fuhrman C, et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2): 340-350. doi: 10.1002/art.27271

17. Capuano SV 3rd, Croix DA, Pawar S, Zinovik A, Myers A, Lin PL, et al. Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection. *Infect Immun*. 2003; 71(10): 5831-5844. doi: 10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003

18. Tsenova L, O'Brien P, Holloway J, Peixoto B, Soteropoulos P, Fallows D, et al. Etanercept exacerbates inflammation and pathology in a rabbit model of active pulmonary tuberculosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2014; 34(9): 716-726. doi: 10.1089/jir.2013.0123

19. Vaid U, Kane GC. Tuberculous peritonitis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0006-2016

20. Srivastava U, Almusa O, Tung KW, Heller MT. Tuberculous peritonitis. *Radiol Case Rep*. 2015; 9(3): 971. doi: 10.2484/rcr.v9i3.971

21. *GOST 33216-2014. Rules for working with laboratory rodents and rabbits*. Moscow, Standartinform; 2016. (In Russ.).

22. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose selection in preclinical studies: Cross-species dose conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020; 10(1): 19-28. (In Russ.). doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

23. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. "Pumping iron" – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch*. 2017; 469(3-4): 397-418. doi: 10.1007/s00424-017-1944-8

24. Naymanov AKh, Gulyukin AM, Tolstenko NG, Vangeli EP, Kalmykov VM. Diaskintest for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(12): 53-56. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-53-56

25. Shepelkova GS, Evstifeev VV, Apt AS. Study of molecular mechanisms of the pathogenesis of tuberculosis in experimental models. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2012; 89(7): 3-11. (In Russ.).

26. Fonseca KL, Rodrigues PNS, Olsson IAS, Saraiva M. Experimental study of tuberculosis: From animal models to complex cell systems and organoids. *PLoS Pathog*. 2017; 13(8): e1006421. doi: 10.1371/journal.ppat.1006421

27. Naymanov AKh, Kalmykov VM, Kalmykova MS. Reproduction of tuberculosis in laboratory animals (bioassay). *Veterinary, Zootechnics and Biotechnology*. 2018; 5: 24-30. (In Russ.).

28. Gao J, Guo M, Teng L, Bao R, Xian Q, Wang X, et al. Guinea pig infected with *Mycobacterium tuberculosis* via oral consumption. *J Appl Anim Res*. 2018; 46(1): 1323-1328. doi: 10.1080/09712119.2018.1505622

29. Rybakova AV, Makarova MN, Makarov VG. Using rabbits in pre-clinical trials. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2016; 4: 102-106. (In Russ.).

30. Lurie MB. The fate of human and bovine tubercle bacilli in various organs of the rabbit. *J Exp Med.* 1928; 48(2): 155-182. doi: 10.1084/jem.48.2.155
31. Dorman SE, Hatem CL, Tyagi S, Aird K, Lopez-Molina J, Pitt ML, et al. Susceptibility to tuberculosis: clues from studies with inbred and outbred New Zealand White rabbits. *Infect Immun.* 2004; 72(3): 1700-1705. doi: 10.1128/IAI.72.3.1700-1705
32. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15): 1098-1104. doi: 10.1056/NEJMoa011110
33. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002; 168(9): 4620-4627. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4620
34. Park HJ, Choi BY, Sohn M, Han NY, Kim I, Oh JM. Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on the incidence of tuberculosis. *Korean J Clin Pharm.* 2018; 28: 333-341. doi: 10.24304/kjcp.2018.28.4.333
35. Sartaeva GSh, Isaeva AG, Rahysheva AA. A special role of the tumor necrosis factor-alpha in the antitubercular response. *Bulletin of the Kazakh National Medical University.* 2018; 4: 69-73. (In Russ.).
36. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity.* 2008; 29(2): 283-294. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.011

Сведения об авторах

Плоткин Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры общей хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Виноградова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментального туберкулёза, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Решетников Михаил Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения г. Москвы», e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Зюзя Юлия Рашидовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулёза и патоморфологии, врач-патологоанатом, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения г. Москвы», e-mail: zuzaju@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, e-mail: okovityy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Синицын Михаил Валерьевич – доктор медицинских наук, заместитель директора, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом департамента здравоохранения г. Москвы», e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Гайтукаев Владислав Русланович – врач клинический фармаколог, директор департамента клинических исследований, ООО «ОЛЛА-МЕД», e-mail: vgaitukaev@ollamed.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1978-3722>

Родман Григорий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: gkb24@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6692-1425>

Богородская Елена Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, директор, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом департамента здравоохранения г. Москвы», e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Яблонский Пётр Казимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, e-mail: glhirurg2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Information about the authors

Dmitriy V. Plotkin – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Surgeon, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department; Assistant Professor at the Department of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Tatiana I. Vinogradova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Experimental Tuberculosis, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Mikhail N. Reshetnikov – Cand. Sc. (Med.), Surgeon, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Yuliya R. Zyuzya – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Department of Problems of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology, Pathologist, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, e-mail: zuzaju@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

Sergey V. Okovityi – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: okovityy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Mikhail V. Sinitsyn – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Vladislav R. Gaitukaev – doctor clinical pharmacologist, Director of the Department of Clinical Research, OLLA-MED Company, e-mail: vgaitukaev@ollamed.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1978-3722>

Grigory V. Rodoman – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: gkb24@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6692-1425>

Elena M. Bogorodskaya – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Petr K. Yablonskiy – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: glhirurg2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>