

## ВЫБОР МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Д.В. Плоткин<sup>1,2</sup>, М.Н. Решетников<sup>1</sup>, Т.И. Виноградова<sup>3</sup>, Ю.Р. Зюзя<sup>1</sup>, У.О. Гафаров<sup>1</sup>,  
В.Ю. Журавлев<sup>3</sup>, М.В. Сеницын<sup>1</sup>, Г.В. Родоман<sup>2</sup>, Е.М. Богородская<sup>1</sup>

## CHOOSING A MODEL OBJECT FOR REPRODUCING ABDOMINAL TUBERCULOSIS

D.V. Plotkin, M.N. Reshetnikov, T.I. Vinogradova, Yu.R. Zyuzya, U.O. Gafarov,  
V.Y. Zhuravlev, M.V. Sinitsyn, G.V. Rodoman, E.M. Bogorodskaya

Моделирование туберкулеза на животных необходимо для изучения патогенеза заболевания и исследования иммунного ответа. Попытки воспроизведения различных моделей легочного и внелегочного туберкулеза были предприняты на лабораторных животных, которых считают наиболее восприимчивыми к туберкулезной инфекции. Воспроизводство внелегочных форм туберкулеза представляет серьезные трудности, и количество запатентованных моделей крайне ограничено. В связи с участвовавшими случаями внелегочных проявлений туберкулеза среди контингента больных с иммуносупрессивными состояниями необходимо изучить патогенез изолированного и сочетанного поражения органов при абдоминальном туберкулезе, разработать возможные варианты консервативного и хирургического лечения. Для этого вновь необходимо вернуться к моделированию специфического процесса и к поиску оптимального модельного животного.

**Материалы и методы.** В качестве оптимальной модели нами были рассмотрены мыши и кролики. Первое экспериментальное заражение было проведено на 5 мышках-самцах линии C57/Black6 и 10 кроликах-самцах породы советская шиншилла, которых заражали путем введения внутрибрюшинно суспензии микобактерий туберкулеза.

**Результаты.** Признаков туберкулезного воспаления брюшины и кишечника не выявлено ни в одном случае ни у одного из видов животных. У всех мышей выявлен генерализованный туберкулез без формирования гранулематозного процесса. При заражении кроликов у четырех животных отмечено полное отсутствие признаков туберкулеза, а у других шести – монорганное поражение легочной ткани, причем морфологически легочный туберкулез во многом был похож на человеческий.

**Заключение.** Результаты проведенного нами эксперимента говорят о целесообразности использования кроликов для моделирования абдоминального туберкулеза, сходного по хроническому течению и морфологическим особенностям с человеческим.

**Ключевые слова:** животные модели, абдоминальный туберкулез, кролики, мыши, легочный туберкулез

Animal modeling of tuberculosis is necessary to study the pathogenesis of the disease and the immune response. Attempts to simulate various models of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis made on laboratory animals that are considered the most susceptible to tuberculosis infection. The simulation of extrapulmonary forms of tuberculosis has serious difficulties and the number of patented models is extremely limited. Due to the frequent cases of tuberculosis extrapulmonary manifestations among the cohort of patients with immunosuppressive state, it is necessary to study the pathogenesis and combined organ-lesions in abdominal tuberculosis, to develop possible options for conservative and surgical treatment. To do this, it is necessary to return to the modeling of a specific process and to the search for the optimal model animal.

**Materials and methods.** We considered mice and rabbits as the optimal model. The first experimental infection was carried out on 5 male mice of the C57/Black6 line and 10 male rabbits of the Soviet Chinchilla breed, which were infected by intraperitoneal injection of a suspension of Mycobacterium tuberculosis.

**Results.** No signs of tuberculous inflammation of the peritoneum and intestines found in any of the animal species. Generalized tuberculosis detected in all mice without the formation of a granulomatous process. In a case of the rabbits, four animals showed the complete absence of signs of tuberculosis, and the other six had a lesion of the lung tissue only, at that morphologically pulmonary tuberculosis was similar to human tuberculosis in many respects.

**Conclusion.** The results of our experiment indicate the practicability of using rabbits for modeling abdominal tuberculosis, similar in its chronic course and morphological features to human tuberculosis.

**Keywords:** animal models, abdominal tuberculosis, rabbits, mice, pulmonary tuberculosis

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

<sup>3</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Моделирование инфекционного заболевания на животных необходимо для изучения патогенеза и исследования иммунного ответа. Микобактериальная туберкулезная инфекция чрезвычайно вариабельна в своем доклиническом и клиническом проявлении и зависит от вирулентности и количества возбудителя, длительности контакта и места проникновения возбудителя в организм, а также от уровня иммунитета хозяина, поэтому ни одна из моделей на животных не может в точности повторить развитие заболевания, сходного с человеческим. Попытки воспроизведения различных моделей легочного и внелегочного туберкулеза были предприняты на лабораторных животных, которых считают наиболее восприимчивыми к туберкулезной инфекции: рыбки данио<sup>1</sup>, мыши, хлопковые крысы, гвинейские (морские) свинки, кролики и нечеловекообразные приматы; к мало восприимчивым относятся собаки и кошки [1–4]. Однако многие из таких экспериментов закончились неудачно и не достигли поставленной цели.

История открытия возбудителя чахотки началась в XIX веке с заражения гвинейских свинок мокротой больного человека (J.A. Villemin, 1865), и только через 17 лет R. Koch идентифицировал возбудителя бактериоскопически и культурально [5, 6]. С тех пор исследования туберкулезной инфекции на лабораторных животных не прекращались и стали незаменимы для изучения тонких механизмов патогенеза и испытания новых лекарственных средств и вакцин.

Для создания модели туберкулеза легких применяют многочисленные варианты с аэрогенным и внутривенным путем заражения животных. Воспроизводство внелегочных форм туберкулеза представляет серьезные трудности, и количество запатентованных моделей крайне ограничено [3]. В литературе встречаются описания моделирования туберкулезного менингита на рыбках данио, кроликах и мышах, туберкулеза гениталий у самок мышей, туберкулезного воспаления почек и мочевыводящих путей у кроликов и крыс, туберкулезного остита у кроликов и собак, а также генерализованного туберкулеза у гвинейских свинок и макак *Synomologus* [7–16]. При этом способы моделирования абдоминального туберкулеза и его отдельных форм нами в поисковых системах не найдены, за исключением ранних работ, относящихся к концу XIX – середине XX века. Известно, что туберкулез органов брюшной полости развивается при алиментарном или гематогенном пути заражения, что облегчает моделирование только специфического энтероколита. При этом воспроизведение гематогенной и лимфогенной диссеминации в лимфатические узлы, стенку кишечника, паренхиматозные органы и брюшину представляет достаточно сложную задачу.

L. Rabinowitsch и M. Koch (1908) при кормлении экспериментальных животных пищей с примесью казеозных масс

выявляли на слизистой оболочке кишечника характерную картину инфильтративно-язвенного туберкулеза. Авторы описали значительное увеличение количества зараженных животных при изменении методики моделирования: добавления мелких острых предметов к пище, которые создавали дополнительное повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что являлось входными воротами для инфекции и ускоряло развитие специфического процесса [17]. В экспериментах В. Штефко (1941) вводил крысам и кроликам внутрибрюшинно адреналин, после чего внутривенно заражал их эмульсией микобактерий туберкулеза (МБТ). Такая комбинация в 70–80% наблюдений позволяла смоделировать язвенный туберкулез кишечника [18, 19]. M. Loeper, E. Esmonet (1935) воспроизвели туберкулез кишечника в эксперименте, инъецируя подопытным животным культуру МБТ в верхнюю брыжеечную артерию [20]. В опытах М. Альперина (1950) был успешно получен туберкулез мезентериальных лимфатических узлов путем интранодулярного введения взвеси МБТ после предварительной сенсibilизации модельных животных туберкулином [21]. Следует отметить, что М. Альперин высказывал определенные сомнения в достоверности полученных результатов при описанных В. Штефко попытках моделирования туберкулезного энтероколита и связывал макроскопические изменения с возникновением неспецифического язвенного поражения слизистой оболочки различных отделов кишечника [21].

Другим способом воспроизведения туберкулеза кишечника служит эксперимент М. McConkey (1933), который инфицировал культурой МБТ гвинейских свинок через питьевую воду на фоне искусственного дефицита витамина С [22]. Современными китайскими исследователями проведена попытка создания модели туберкулеза кишечника у гвинейских свинок. Экспериментаторы заражали животных суспензией МБТ, которую добавляли в питьевую воду в течение 10 дней. На 30-е сутки после заражения при аутопсии были обнаружены язвенный туберкулезный энтерит в сочетании с генерализованным туберкулезом с миллиарным поражением легких, паренхиматозных органов брюшной полости, лимфатического аппарата у 90% свинок [23].

Опыты с воспроизведением туберкулеза серозных оболочек, в том числе и брюшины, описаны в экспериментальных работах F. Nannotti (1893) и Д. Кишенского (1894). Следует отметить, что при моделировании на кроликах туберкулезный перитонит удавалось воспроизвести менее чем у половины животных. При внутрибрюшном введении инфекта чаще развивался генерализованный туберкулез с поражением легких, лимфатических узлов, почек и печени и лишь у двоих животных – казеозный оментит. При инфицировании собак

<sup>1</sup> Род мелких лучеперых рыб из семейства карповых (*прим. ред.*).

аналогичным способом авторы не наблюдали развитие туберкулезного перитонита или он протекал abortивно с полным рассасыванием туберкулезных бугорков к третьей неделе заболевания [24, 25]. Другая неудачная попытка моделирования туберкулеза брюшины относится к 1953 году, когда К. Omachi при внутрибрюшной инокуляции взвеси МБТ мышам и крысам получил генерализованный туберкулез без поражения серозных покровов брюшной полости [26].

Моделирование абдоминального туберкулеза в связи с методической сложностью и неудачными попытками в прошлом практически не применяется для научных и научно-практических целей вот уже более 65 лет. В связи с участвовавшими случаями внелегочных проявлений туберкулеза среди контингента больных с иммуносупрессивными состояниями необходимо изучить патогенез изолированного и сочетанного поражения органов и тканей при абдоминальном туберкулезе, способы его диагностики, разработать возможные варианты консервативного и хирургического лечения. Для этого вновь необходимо вернуться к моделированию специфического процесса и к поиску оптимального модельного животного.

## Материалы и методы исследования

В качестве оптимальной модели нами были рассмотрены мыши и кролики. Первое экспериментальное заражение было проведено на 5 мышах-самцах линии C57/Black6 и 10 кроликах-самцах породы советская шиншилла. Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ «Курчатовский институт» и филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России.

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 и мышей содержали в одинаковых условиях, на стандартном водном и 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» [27], согласно протоколу, одобренному комитетом по этике ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол заседания № 73 от 23.12.2020).

В качестве инфекционного агента использовали культуру *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (TBC # 1/47, источник – Институт гигиены и эпидемиологии, Прага, 1976 г.) – лекарственно-чувствительный стандартный штамм МБТ H<sub>37</sub>Rv, полученный 07.08.2013 года из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств

медицинского применения» Минздрава России. Объем вводимой культуры составил 106 КОЕ (колониеобразующих единиц): для мышей – 0,1 мг/0,2 мл, для кроликов – 0,1 мг/0,5 мл. Введение культуры МБТ осуществляли внутрибрюшинно на физиологическом растворе. В ходе наблюдения за животными осуществляли мониторинг поведения и массы тела.

Эвтаназию проводили на 44–45-е сутки от момента заражения путем передозировки средств для наркоза: тиопентал натрия 250 мг и пипекурония бромида 1 мг внутривенно. 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.

Весь морфологический материал маркировался и фиксировался в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе NikonCi-5 с видеоцифровой обработкой изображений для архивации материала и дальнейшей его обработки. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону, Перлсу и Цилю-Нельсену. Видовую идентификацию возбудителя осуществляли молекулярно-генетическими методами: полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с использованием набора реагентов «Амплитуб-РВ» ООО «Синтол» (Россия).

## Результаты исследования

При наблюдении за модельными животными изменений в поведении и клинических явлений интоксикации у мышей и кроликов отмечено не было, зафиксирован неодинаковый прирост массы тела.

При аутопсии мышей: у всех модельных животных в грудной полости определялся серозный выпот в незначительном количестве. В легких у всех мышей отмечены явления отека и множественные желтоватые просовидные высыпания до 1 мм в диаметре, внутригрудные лимфатические узлы увеличены, частично некротически изменены. Внешних признаков туберкулезного поражения со стороны сердца, печени, селезенки, кишечника, мезентериальных лимфатических узлов и почек не выявлено. Серозные листки брюшины не изменены, гладкие и блестящие, без экссудативного компонента.

При гистологическом исследовании в легких у всех мышей выявлено венозное полнокровие, свежие микрокровоизлияния, дистелектазы, а также воспалительные инфильтраты из лимфоидных клеток, макрофагов, с единичными фибробластоподобными клетками (вероятно, аналоги эпителиоидных клеток) и небольшим количеством лейкоцитов, без формирования туберкулезных гранулем. В просвете альвеол зафиксированы макрофаги с мелковакуолизированной цитоплазмой («пенистые» макрофаги), мелкие скопления лейкоцитов

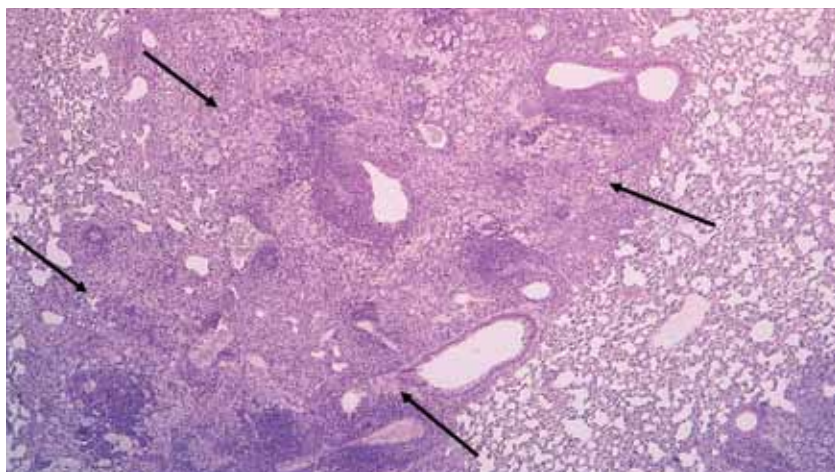


Рис. 1. Микропрепарат. Фокус туберкулезного воспаления в легком мыши. Инfiltrат с преобладанием макрофагов и очаговыми скоплениями лимфоцитов, без формирования гранулематозного воспаления (инfiltrат указан стрелками). Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 40$

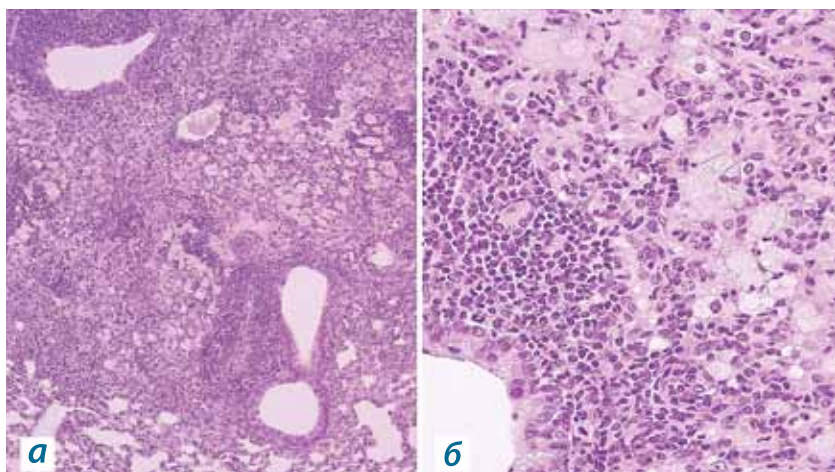


Рис. 2. Микропрепарат. Фокус туберкулезного воспаления в легком мыши (фрагменты рис. 1). Инfiltrат с преобладанием макрофагов и очаговыми скоплениями лимфоцитов, без формирования гранулематозного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином; а –  $\times 100$ ; б –  $\times 400$

(рис. 1, 2). Отмечена слабо выраженная мелкоочаговая экссудативная реакция – в единичных альвеолах серозная жидкость. В ткани легких определялись единичные сосуды с признаками повышения проницаемости (плазматическое пропитывание сосудистой стенки) и периваскулярной лимфоидно-макрофагальной муфтообразной инfiltrацией. Со стороны висцеральной плевры отмечены реактивные изменения мезотелия. В лимфатических узлах средостения у всех животных отмечены стертость фолликулярной структуры, умеренно выраженная макрофагальная реакция синусов и единичные мелкие скопления из макрофагов. При исследовании биоптатов печени у трех животных в отдельных портальных трактах и печеночных дольках встречались редкие мелкие скопления из макрофагов, лимфоидных и эпителиоидных клеток, а также разновыраженная дистрофия гепатоцитов. Со стороны селезенки у всех мышей визуализирована реакция красной пульпы в виде неравномерного кровена-

полнения со скоплениями многоядерных гигантских клеток без формирования четких гранул. Мезентериальные лимфатические узлы во всех наблюдениях со стертой фолликулярной структурой и единичными мелкими инfiltrатами из макрофагов. Со стороны кишечника, почек, миокарда, поджелудочной железы отмечены реактивные дистрофические изменения. Pariетальная и висцеральная брюшина без структурных микроскопических изменений.

При окраске по Цилю-Нельсену выявлены кислотоустойчивые бактерии (КУМ) в цитоплазме макрофагов в локусах специфического воспаления в легком, печени и лимфатических узлах. При окраске по Ван Гизону признаков организации в участках воспаления не найдено. Детекция ДНК МБТ в исследуемых тканях легких и лимфатических узлов дала положительный результат.

При аутопсии 10 кроликов: у 6 особей в плевральной полости определялся серозный выпот в незначительном количестве. Легкие шести животных отечны, с множественными желтоватыми просовидными высыпаниями, внутригрудные лимфатические узлы значительно увеличены. Внешних изменений со стороны сердца, печени, селезенки, кишечника, мезентериальных лимфатических узлов и почек у кроликов не выявлено. Брюшина животных не изменена, гладкая и блестящая, без экссудативного компонента.

При гистологическом исследовании аутопсийных тканей кроликов у 6 из них (с выявленным плевритом) в легких определялись венозное полнокровие, дистелектазы, слабо выраженная лимфоидная инfiltrация и отек отдельных межальвеолярных перегородок с пролиферацией альвеолярных макрофагов. В ткани легкого выявлены поля воспалительных инfiltrатов из лимфоидных клеток, макрофагов, лейкоцитов, без формирования гранул. Также выявлены очаги казеозного некроза со слабо выраженной лейкоцитарной инfiltrацией, перифокальной макрофагальной реакцией с единичными гигантскими многоядерными клетками и лимфоидным валом. Макрофаги местами формировали четкие гранулемоподобные структуры (рис. 3). В лимфатических узлах средостения и забрюшинного пространства наблюдались неспецифические реактивные изменения, а в паренхиматозных органах брюшной полости и миокарде – признаки умеренно выраженной дистрофии. Структурных изменений со стороны кишечника и брюшины у всех животных выявлено не было.

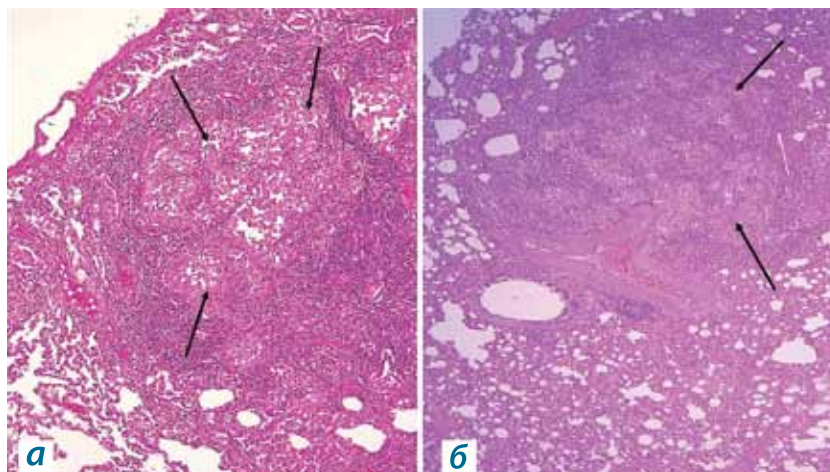


Рис. 3. Микропрепарат. Очаги туберкулезного гранулематозного воспаления в легком кролика (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином; а –  $\times 100$ ; б –  $\times 40$ .

При окраске по Цилю-Нельсену у 5 кроликов выявлены КУМ в цитоплазме макрофагов среди участков специфического туберкулезного воспаления легочной ткани. При окраске по Ван Гизону признаков организации в данных участках не найдено. Детекция ДНК МБТ в исследуемых тканях легких и лимфатических узлов 6 животных дала положительный результат.

У 4 кроликов какие-либо признаки изучаемой инфекции полностью отсутствовали.

### Обсуждение

Выбор модельного животного во многом зависит от цели исследования и бюджетных возможностей экспериментаторов. Идеальной является та модель, которая создает устойчивость к инфекту, сходную с человеческой, а жизнеспособные МБТ могут быть выделены из биологических жидкостей и тканей. Модель должна повторять клинические проявления туберкулеза выбранной локализации, характерные патоморфологические поражения, иммунологические показатели и рентгенологические изменения [3,28].

Известно, что примерно в 90% случаев инфекция, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*, протекает клинически латентно, а иммунный ответ хозяина направлен на ограничение роста МБТ, что приводит к сохранению их в многоклеточных структурах – эпителиоидно-клеточных гранулемах, отграничивающих микобактерию от здоровых тканей. Иммунная система иммунокомпетентных людей может предотвратить развитие активного туберкулеза на долгие годы или десятилетия, а у лиц с латентной инфекцией риск развития реактивированного туберкулеза (далее – ТБ) в течение жизни составляет всего 5–10% [29]. Для прогноза заболевания и его осложнений важно определить подострое или скрытое хроническое течение форм абдоминального туберкулеза, чтобы предотвратить его хирургические осложнения.

Учитывая, что у подавляющего большинства пациентов абдоминальный туберкулез возникает на почве иммуносупрессии, идеальным модельным объектом могут служить макаки *Сynomolgus*, коинфицированные TB/SIV (туберкулез и вирус иммунодефицита обезьян) [30]. Возможность моделирования латентной туберкулезной инфекции, сходство в анатомических и иммунологических деталях, диагностика без эвтаназии являются несомненными плюсами такой модели. Но сложности в содержании, а также этические и экономические аспекты не позволяют применять макак для моделирования абдоминальных форм туберкулеза.

Вопрос об использовании собак и рыбок данио нами не рассматривался, так как первые чрезвычайно устойчивы к туберкулезной инфекции и болезнь либо не развивается, либо протекает abortивно, а вторые являются слишком мелкими объектами и имеют отличные анатомические структуры брюшной полости. Что касается гвинейских свинок, то они в прошлом были весьма популярны для воспроизведения различных форм туберкулеза, имеют достаточно большие размеры и удобны в содержании. Хотя свинки восприимчивы к туберкулезу, внешне признаки инфекции проявляются только на последних стадиях заболевания. Потеря веса является чувствительным индикатором прогрессирующего заболевания, и обычно это наиболее важный компонент клинических систем оценки, которые используются для мониторинга благополучия животных. Туберкулезная инфекция неизменно приводит к гибели гвинейских свинок, но время, необходимое для этого, варьируется в зависимости от начальной дозы и вирулентности штамма *M. tuberculosis*. При внутривенном, внутрибрюшинном и аэрозольном способах заражения неизбежно наступает генерализация процесса с поражением легких, лимфатических узлов, селезенки и печени [31, 32]. Высокая чувствительность гвинейских свинок к МБТ, ранняя генерализация инфекции и острый характер течения заболевания препятствуют использованию их для моделирования абдоминального туберкулеза.

Используя мышей, мы исходили из того, что человек и мышь характеризуются сходными показателями основных параметров врожденного и адаптивного иммунного ответа на микобактериальную инвазию (включая протективную роль Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ). К тому же, правильный подбор линий мышей и их гибридов позволяет получить разнообразные картины туберкулеза, сходные с многообразием клинических форм болезни у людей [1].

С другой стороны, кролики, исторически считающиеся резистентными к туберкулезной инфекции, развивают хроническое прогрессирующее гранулематозное воспаление или

латентную форму инфекции в зависимости от вирулентности штаммов МБТ, чем напоминают человека. К тому же кролики имеют достаточную массу тела и возможность контрольных тестирований сыворотки крови в течение всего эксперимента [33].

Сравнивая две модели, полученные нами в результате внутрибрюшного экспериментального заражения животных, были выявлены следующие особенности:

1. Признаков туберкулезного воспаления брюшины и кишечника не выявлено ни в одном случае, ни у одного из видов животных. У всех моделей имелось стертое инфильтративное воспаление мезентериальных лимфатических узлов на фоне реактивных изменений с преобладанием макрофагальной реакции синусов.

2. У мышей при туберкулезном воспалении не было выявлено формирования гранулем с казеозным некрозом. Воспаление протекало в виде инфильтративного процесса, что полностью отличается от морфологических признаков туберкулеза у человека.

3. У всех мышей выявлен туберкулез легких (в том числе стертые воспаления во внутригрудных лимфатических узлах) в фазе прогрессирования. При окраске по Цилю-Нельсену в участках туберкулезного воспаления найдены КУМ. При окраске на соединительную ткань (по Ван Гизону) признаков организации в участках туберкулезного воспаления не найдено. Также у всех мышей обнаружено специфическое негранулематозное поражение селезенки, а у трех особей – поражение печени с формированием гранулемоподобных структур, что свидетельствует о генерализованной туберкулезной инфекции.

4. При заражении кроликов у четырех животных отмечено полное отсутствие признаков туберкулеза, а у других шести – монорганное поражение легочной ткани (туберкулез легких в фазе прогрессирования) с формированием казеозных очагов без признаков инкапсуляции, лейкоцитарной инфильтрацией

некротических масс и перифокальной воспалительной реакцией. В то же время в легочной ткани заболевших кроликов, помимо очагов казеозного некроза, выявлены признаки продуктивного воспаления в виде гранулемоподобных структур, сходных с эпителиоидноклеточными гранулемами у человека.

Основываясь на собственных наблюдениях и принимая во внимание результаты экспериментальных работ [2, 12, 26], был сделан вывод о том, что использование мышей для моделирования туберкулезного перитонита нецелесообразно из-за ранней генерализации туберкулезного процесса, отсутствия способности к формированию гранулем и казеозного некроза, а также высокой восприимчивости к МБТ, что не соответствует поставленным целям моделирования.

В то же время кролики обладают достаточно высокой устойчивостью к заражению МБТ человеческого типа, чаще в эксперименте показывают монорганное поражение (в основном органов дыхания) и редкую генерализацию туберкулезного процесса, что и подтверждено в собственном экспериментальном исследовании и не противоречит литературным данным [16, 33, 34]. По сведениям зарубежных исследователей, после экспериментального аэрозольного заражения *M. tuberculosis* у кроликов развиваются легочные гранулемы, а иногда и полости распада, гистологически похожие на те, что обнаруживаются у людей [33, 34, 35]. Результаты проведенного нами эксперимента подтверждают этот факт и говорят о целесообразности использования кроликов для моделирования абдоминального туберкулеза, сходного по хроническому течению и морфологическим особенностям с человеческим. Разработка новых способов моделирования различных локализаций абдоминального туберкулеза требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Шепелькова Г.С., Евстифеев В.В., Апт А.С. Исследование молекулярных механизмов патогенеза туберкулеза на экспериментальных моделях // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 7. – С. 3-11.

2. 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.

3. Fonseca KL, Rodrigues PNS, Olsson IAS, Saraiva M. Experimental study of tuberculosis: From animal models to complex cell systems and organoids // PLoS Pathog. – 2017. – Vol.13. – № 8. – P. e1006421.

4. Bucsan AN, Mehra S, Khader SA, Kaushal D. The current state of animal models and genomic approaches towards identifying and validating molecular determinants of Mycobacterium tuberculosis infection and tuberculosis disease // Pathog Dis. – 2019. – Vol.77. – N. 4. – P. ftz037.

5. Villemin J.A. Études sur la tuberculose. – Paris: Baillière, 1868. – 241 p.

6. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose // Berl Klin Wochenschr. – 1882. – N. 19. – P. 221-230.

7. Gupta UD, Abbas A, Kashyap RP, Gupta P. Murine model of TB meningitis // Int. J. Mycobacteriol. – 2016. – Suppl. 1. – S178.

8. van Leeuwen L.M., van der Kuip M., Youssef S.A., de Bruin A., Bitter W., van Furth A.M. et al. Modeling tuberculous meningitis in zebrafish using Mycobacterium marinum // Dis Model Mech. – 2014. – Vol.7. – N. 9. – P. 1111-1122.

9. Tucker E.W., Guglieri-Lopez B., Ordonez A.A., Ritchie B., Klunk M.H., Sharma R. et al. Noninvasive 11C-rifampin positron emission tomography reveals drug biodistribution in tuberculous meningitis // Sci. Transl. Med. – 2018. – Vol. 10. – N. 470. – P. eaau0965.

10. Каюкова С.И., Стержанова Н.В., Никоненко Б.В. Нарушения в репродуктивной системе при экспериментальном моделировании туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 2. – С. 52-56.
11. Осовская А.М., Суркова Л.К. Модель экспериментального генитального туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 1973. – Т. 51. – № 9. – С. 75-78.
12. Sánchez F., Radaeva T.V., Nikonenko B.V., Persson A.S., Sengul S., Schalling M. et al. Multigenic control of disease severity after virulent *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71. – N. 1. – P. 126-131.
13. Патент на изобретение РФ 2600926. Способ моделирования туберкулеза женских половых органов / Ф.М. Гусейнова, Д.А. Ниаури, Т.И. Виноградова, П.К. Яблонский, А.А. Муртузалиева, Н.В. Заболотных, М.Л. Витовская, А.М. Гзгзян, Л.Х. Джемлиханова // Заявка № 201511197914/ 018646, решение о выдаче патента от 08.08.2016. Опубл. 27.10.2016. Бюл. № 301.
14. Caruano S.V. 3rd, Croix D.A., Pawar S., Zinovic A., Myers A., Lin P.L. et al. Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection // *Infect Immun.* – 2003. – Vol. 71. – N. 10. – P. 5831-5844.
15. Витовская М.Л., Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Васильева С.Н., Кафтырев А.С., Ариэль Б.М и др. Влияние ронколейкина на репаративные процессы костной ткани при экспериментальном туберкулезном остите // *Травматология и ортопедия России.* – 2013. – №3. – С. 80-87.
16. Cardona P.J., Williams A. Experimental animal modelling for TB vaccine development // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P. 268-273.
17. Rabinowitsch L., Koch M. Tuberculosis of birds and its relation to mammalian tuberculosis // *The British Medical Journal.* – 1908. – Vol. 2. – N. 2498. – P. 1499.
18. Штефко В.Г. Вопросы патологической анатомии и клиники лимфогенных фаз туберкулезного процесса. – М.-Л.: Биомедгиз, 1937. – 318 с.
19. Штефко В.Г. Экспериментальный туберкулез кишечника и методика его получения // *Проблемы туберкулеза.* – 1941. – № 5. – С. 15-20.
20. Thomas R.M., Duran-Reynals F. The degree of dispersion of the bacillus as a factor in infection and resistance in experimental tuberculosis // *J. Exp. Med.* – 1935. – Vol. 62. – N. 1. – P. 39-64.
21. Альперин М.М. Туберкулез пищеварительного тракта. – Киев: Госмедиздат УССР, 1950. – 188 с.
22. McConkey M., Smith D.T. The relation of vitamin C deficiency to intestinal tuberculosis in the guinea pig // *J. Exp. Med.* – 1933. – Vol. 58. – N. 4. – P. 503-512.
23. Jianfeng Gao, Ming Guo, Li Teng, Rong Bao, Qiaoyang Xian, Xin Wang et al. Guinea pig infected with *Mycobacterium tuberculosis* via oral consumption // *Journal of Applied Animal Research.* – 2018. – Vol. 46. – N. 1. – P. 1323-1328.
24. Nannotti F., Vascocchi A. Обзор экспериментальной работы (*La Riforma Medica*) // *Врач.* – 1893. – № 37. – С. 14-15.
25. Кишенский Д.Н. Влияние чревосечения на туберкулез брюшины. Экспериментальное исследование. Диссертация на степень доктора медицины. – М.: Товарищество типографии А.И. Мамонова, 1894. – 82 с.
26. Omachi K. Experimental tuberculous infection in mice // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1953. – Vol. 57. – N. 4. – P. 317-326.
27. ГОСТ 33216-2014. Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами. – М.: Стандартинформ, 2016.
28. Zhan L., Tang J., Sun M., Qin C. Animal models for tuberculosis in translational and precision medicine // *Front. Microbiol.* – 2017. – N. 8. – P. 717.
29. Ulrichs T., Kosmiadi G.A., Jörg S., Pradl L., Titukhina M., Mishenko V. et al. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192. – N. 1. – P. 89-97.
30. Diedrich C.R., Mattila J.T., Klein E., Janssen C., Phuah J., Sturgeon T.J. et al. Reactivation of latent tuberculosis in cynomolgus macaques infected with SIV is associated with early peripheral T cell depletion and not virus load // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5. – N. 3. – P. e9611.
31. Kashino S.S., Napolitano D.R., Skobe Z., Campos-Neto A. Guinea pig model of *Mycobacterium tuberculosis* latent/dormant infection // *Microbes. Infect.* – 2008. – Vol. 10. – N. 14-15. – P. 1469-1476.
32. Мясоедов Ю.М., Пузанова В.В. Изучение развития туберкулезного процесса на модели морских свинок, инфицированных мутантными по RD-1 региону микобактериями // *БИОМЕДИЦИНА.* – 2014. – Т. 1. – № 4. – С. 40-46.
33. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование кроликов в доклинических исследованиях // *Международный вестник ветеринарии.* – 2016. – № 4. – С. 102-106.
34. Lurie M.B. The fate of human and bovine tubercle bacilli in various organs of the rabbit // *J. Exp. Med.* – 1928. – Vol. 48. – N. 2. – P. 155-182.
35. Dorman S.E., Hatem C.L., Tyagi S., Aird K., Lopez-Molina J., Pitt M.L. et al. Susceptibility to tuberculosis: clues from studies with inbred and outbred New Zealand White rabbits // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72. – N. 3. – P. 1700-1705.

**Сведения об авторах**

**Плоткин Дмитрий Владимирович** – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел.: + 8 (499) 268-22-80

e-mail: kn13@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

**Решетников Михаил Николаевич** – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел.: +8 (499)268-22-80

e-mail: taxol@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

**Виноградова Татьяна Ивановна** – главный научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, заведующая лабораторией экспериментального туберкулеза, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 194064, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32

Тел.: +7 (812) 775-75-55

e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

**Зюзя Юлия Рашидовна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, врач-патологоанатом ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел.: +8 (499) 268-22-80

e-mail: zuzaju@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

**Гафаров Умеджон Олимджонович** – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел.: +8 (499) 268-220-80

e-mail: umed\_78@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0445-4053>

**Журавлев Вячеслав Юрьевич** – ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, координатор направления «Лабораторная диагностика», кандидат медицинских наук.

Адрес: 194064, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32

Тел.: +78127757555

e-mail: vy.juravlev@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6906-6225>

**Синицын Михаил Валерьевич** – заместитель директора ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Тел.: + 8 (499) 268-22-80

e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

**Родоман Григорий Владимирович** – заведующий кафедрой общей хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный врач ГБУЗ ГКБ № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 10.

Тел.: + 8 (495) 434-05-43

e-mail: gkb24@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6692-1425>

**Богородская Елена Михайловна** – директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел.: + 7 (499) 268-00-05

e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>