

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13533-42>

Научная статья

**ОРИГИНАЛЬНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТУБЕРКУЛЕЗА И РАКА ЛЕГКОГО**

© Г.Г. Кудряшов<sup>1</sup>, А.О. Нефедов<sup>1</sup>, Г.В. Точильников<sup>2</sup>, Ю.Г. Змитриченко<sup>2</sup>, Ю.С. Крылова<sup>1</sup>, М.З. Догондзе<sup>1</sup>, Н.В. Заболотных<sup>1</sup>, М.Е. Дьякова<sup>1</sup>, Д.С. Эсмедляева<sup>1</sup>, М.Л. Витовская<sup>1</sup>, П.В. Гаврилов<sup>1</sup>, А.А. Азаров<sup>1</sup>, В.Ю. Журавлев<sup>1</sup>, Т.И. Виноградова<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

*Для цитирования:* Кудряшов Г.Г., Нефедов А.О., Точильников Г.В., Змитриченко Ю.Г., Крылова Ю.С., Догондзе М.З., Заболотных Н.В., Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С., Витовская М.Л., Гаврилов П.В., Азаров А.А., Журавлев В.Ю., Виноградова Т.И., Яблонский П.К. Оригинальная экспериментальная модель туберкулеза и рака легкого // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 33–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13533-42>

**Актуальность.** Потенциальная взаимосвязь между туберкулезом легких и раком легких — предмет активного интереса в течение нескольких последних десятилетий. Тем не менее малоизученными остаются особенности патогенеза сочетанной патологии.

**Цель исследования** — разработка экспериментальной биологической модели сочетанной патологии туберкулеза и рака легкого.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на мышах линии C57BL/6 в возрасте двух месяцев в четырех группах: 1-я — интактные мыши ( $n=12$ ), 2-я — мыши без опухоли, зараженные туберкулезом ( $n=24$ ), 3-я — мыши-опухоленосители, не зараженные туберкулезом ( $n=23$ ), 4-я — мыши-опухоленосители, зараженные туберкулезом ( $n=24$ ). Индивидуальные и групповые параметры были оценены с помощью пакета программ SPSS Statistica v23.

**Результаты.** У всех мышей из групп 3 и 4 развилась опухоль в месте первичной трансплантации, что было подтверждено визуальной оценкой и результатами гистологического исследования. Рост опухоли в основной группе был достоверно меньше, чем в группе контроля опухоли, что может быть связано с интоксикацией на фоне инфицирования туберкулезом. У всех инфицированных мышей из групп 2 и 4 развился туберкулез легких, подтвержденный данными компьютерной томографии, бактериологическим и гистологическим исследованием образцов легких. Микобактериальная нагрузка в легких оказалась самой высокой у животных с сочетанной патологией туберкулеза и опухоли. Выживаемость мышей определялась в значительной мере ростом опухоли, чем прогрессированием туберкулезной инфекции.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности создания экспериментальной биологической модели сочетанной патологии туберкулеза и рака легкого у мышей. Выявлены особенности течения сочетанной патологии: опухоль эпидермоидной карциномы легкого Льюиса развивается медленнее у инфицированных туберкулезом животных, чем в группе контроля опухоли; развитие туберкулезного процесса у мышей с опухолью происходит интенсивнее, чем в группе контроля заражения туберкулезом. Выживаемость мышей с сочетанной патологией определяется в большей степени интенсивностью роста опухоли, нежели прогрессированием туберкулеза.

**Ключевые слова:** сочетание рака легкого и туберкулеза; экспериментальная модель; рак легкого; туберкулез легких.

Поступила: 17.08.2022

Одобрена: 14.09.2022

Принята к печати: 28.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13533-42>

Research Article

## ORIGINAL EXPERIMENTAL MODEL OF TUBERCULOSIS AND LUNG CANCER

© Grigorii G. Kudriashov<sup>1</sup>, Andrei O. Nefedov<sup>1</sup>, Grigorii V. Tochilnikov<sup>2</sup>, Yuliya G. Zmitrichenko<sup>2</sup>, Yuliya S. Krylova<sup>1</sup>, Marine Z. Dogonadze<sup>1</sup>, Natalia V. Zabolotnyh<sup>1</sup>, Marina E. Dyakova<sup>1</sup>, Dilyara S. Esmedlyayeva<sup>1</sup>, Maria L. Vitovskaya<sup>1</sup>, Pavel V. Gavrilov<sup>1</sup>, Artem A. Azarov<sup>1</sup>, Vyacheslav Yu. Zhuravlev<sup>1</sup>, Tatiana I. Vinogradova<sup>1</sup>, Piotr K. Yablonskii<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> N.N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Kudriashov GG, Nefedov AO, Tochilnikov GV, Zmitrichenko YuG, Krylova YuS, Dogonadze MZ, Zabolotnyh NV, Dyakova ME, Esmedlyayeva DS, Vitovskaya ML, Gavrilov PV, Azarov AA, Zhuravlev VYu, Vinogradova TI, Yablonskii PK. Original experimental model of tuberculosis and lung cancer. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):33-42. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13533-42>

**BACKGROUND:** The potential relationship between pulmonary tuberculosis and lung cancer has been the subject of intense interest over the past few decades. Nevertheless, the features of the pathogenesis of concomitant pathology remain poorly studied.

**AIM:** The aim of the study to develop an experimental model of the concomitant pathology of tuberculosis and lung cancer.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was performed on mice of the C57BL/6 line at the age of two months in four groups: 1<sup>st</sup> – intact mice ( $n = 12$ ), 2<sup>nd</sup> – mice without a tumor infected with tuberculosis ( $n = 24$ ), 3<sup>rd</sup> – tumor-bearing mice not infected with tuberculosis ( $n = 23$ ), 4<sup>th</sup> – tumor-bearing mice infected with tuberculosis ( $n = 24$ ). Individual and group parameters were evaluated using the SPSS Statistica v23 software package.

**RESULTS:** Tumor was developed at the site of primary transplantation in all mice from groups 3 and 4, which was confirmed by visual assessment and the results of histological examination. Tumor growth in the main group was significantly less than in the control group of the tumor, which may be due to intoxication against the background of tuberculosis infection. All infected mice from groups 2 and 4 developed pulmonary tuberculosis, confirmed by computed tomography of the lungs, bacteriological and histological examination of lung samples. Mycobacterial load in the lungs was the highest in animals with concomitant pathology of tuberculosis and tumor. The survival rate of mice was determined to a large extent by tumor growth rather than by the progression of tuberculosis infection.

**CONCLUSIONS:** The results of the study indicate the possibility of creating an experimental biological model of the concomitant pathology of tuberculosis and lung cancer in mice. The features of the course of the concomitant pathology were revealed: Lewis lung epidermoid carcinoma develops more slowly in tuberculosis infected animals than in the tumor control group; the development of the tuberculosis process in mice with a tumor occurs more intensively than in the tuberculosis infection control group. The survival rate of mice with concomitant pathology is determined more by the intensity of tumor growth than by the progression of tuberculosis.

**Keywords:** concomitant lung cancer and tuberculosis; experimental model; lung cancer; pulmonary tuberculosis.

Received: 17.08.2022

Revised: 14.09.2022

Accepted: 28.10.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Потенциальная взаимосвязь между туберкулезом (ТБ) легких и раком легких остается предметом активного интереса в течение нескольких последних десятилетий. На сегодняшний день достоверно известно, что ТБ легких увеличивает риск развития рака легких [4, 8, 11]. М.Е. Neuviers и соавт. [9] показали, что ТБ легких в анамнезе может быть негативным прогностическим фактором для выживаемости при раке легких у пациентов европеоидной расы. Другие исследователи предположили, что сопутствующая терапия активного ТБ улучшает выживаемость при немелкоклеточном раке легкого [1, 10]. Однако на сегодняшний день нет единого методологического подхода, а также научно обоснованных алгоритмов лечения пациентов с сочетанием рака и ТБ легких [7]. В этой связи актуальным является создание биологической модели рака и ТБ, что сделает возможным формирование рациональных схем полихимиотерапии для этой группы пациентов. Мыши линии C57BL/6 широко используются для моделирования как злокачественных опухолей, так и для изучения ТБ [2, 5, 6].

Цель исследования — разработка экспериментальной модели сочетанной патологии ТБ и рака легкого.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель была реализована на мышах линии C57BL/6 в возрасте двух месяцев, полученных из питомника «Андреевка» — филиала ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Животных содержали в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в клетках системы NexGenMouse IVC Cage&Rack со встроенной системой вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) и естественной смене светового режима. Животные получали стандартный комбинированный корм и питьевую воду *ad libitum*. Протокол исследования был утвержден Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России как соответствующий требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей.

Для воспроизведения опухолевого процесса использовали эпидермоидную карциному легкого Льюиса (из банка опухолевых штаммов на-

учной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России). Животным (мышам) была трансплантирована опухоль посредством внутримышечного введения 10 % опухолевой взвеси в объеме 0,2 мл.

Для моделирования туберкулеза использовали референтный штамм *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv из коллекции ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Микобактериальную суспензию трехнедельного штамма второй генерации инокулировали модельным животным в латеральную хвостовую вену в дозе  $10^6$  микробных клеток в 0,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Для сравнительного анализа были сформированы следующие группы:

1-я группа — интактные мыши (здоровые, не зараженные штаммом *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) H37Rv без трансплантации опухолевых клеток,  $n = 12$ );

2-я группа — мыши без опухоли, зараженные ТБ (животные, зараженные штаммом *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv,  $n = 24$ );

3-я группа — мыши-опухоленосители, не зараженные ТБ (животные, которым была трансплантирована эпидермоидная карцинома легких Льюиса,  $n = 23$ );

4-я группа — мыши-опухоленосители, зараженные ТБ (животные, которым одновременно с заражением МБТ трансплантировали эпидермоидную карциному легких Льюиса,  $n = 24$ ).

Оцениваемые параметры: масса тела мышей, размеры и объем опухоли, показатели прижизненной компьютерной томографии (КТ) легких, результаты бактериологического исследования образцов легких и морфологического исследования внутренних органов, опухоли и костного мозга.

Мониторирование массы тела мышей выполняли на электронных весах модели Adventurer TM (точность взвешивания  $\pm 0,1$  г), определяли среднее значение массы тела. Среднюю продолжительность жизни мышей рассчитывали по методу Каплана – Мейера. Биометрические показатели внутренних органов (коэффициенты массы) вычисляли, исходя из соотношения массы органов и массы тела животного, и выражали в условных единицах.

Прижизненную КТ проводили 6 животным из каждой группы, выбранным в случайном порядке, на 14, 21 и 28-е сутки от начала эксперимента. Исследование проводили на компьютерном томографе Canon (Япония) на высокоразрешающем алгоритме. Оценивались патологические изменения в легочной ткани.

Животных выводили из эксперимента по 6 особей на 14, 21 и 28-е сутки от начала эксперимента методом цервикальной дислокации. После вскрытия животного, проводилась визуальная оценка пораженности внутренних органов. Для особей из 2-й и 4-й групп проводилось бактериологическое исследование путем дозированного посева гомогенатов легких (0,1 г) на плотную яичную среду Левенштейна – Йенсена (Becton Dickinson, США) методом серийных разведений. Количество выросших колониеобразующих единиц (КОЕ) микобактерий учитывали через 4 нед. инкубации посевов при 37 °С с последующим пересчетом на массу легких. Для гистологического исследования образцы легочной ткани, костной ткани бедра и опухоли фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (рН 7,2) в течение 24 ч. Последующую обработку проводили в станции Termoscientific STP120 по стандартной методике с изготовлением парафиновых блоков и срезов толщиной 4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, и методом окраски по Циллю – Нильсену. Микроскопическое исследование срезов выполняли на микроскопе Nikon Ci-S с видеоцифровой обработкой.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS Statistica v23. Данные представлены в виде средних значений и ошибки средней ( $M \pm m$ ), оценку значимости различий данных осуществляли с использованием  $U$ -критерия Манна – Уитни (для двух выборок) и Краскела – Уоллиса

(для трех и более выборок), при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Выживаемость животных оценивались методом Каплана – Мейера (для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости применялся Logrank-тест).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность разработанной биологической модели оценивали при сравнении показателей тяжести течения заболевания у мышей в группе с сочетанной патологией (ТБ и рак легкого), в группах контроля заражения ТБ и контроля опухоли. Сравнительная оценка проведена на 14, 21 и 28-е сутки от начала эксперимента.

В ходе анализа данных по динамике массы мышей было определено, что в первые 14 сут эксперимента в группах контроля опухоли и основной группе отмечался наибольший прирост массы тела животных, что, вероятно, было обусловлено ростом опухоли в месте трансплантации (рис. 1).

На 28-е сутки эксперимента средняя масса тела в группе контроля опухоли значимо превышала этот показатель в других группах ( $p = 0,044$ , метод Краскела – Уоллиса).

Для оценки динамики роста опухолевого узла определяли его объем по формуле [2]:

$$V = \frac{A \times B^2 \times \pi}{6} = \frac{A \times B^2}{2},$$

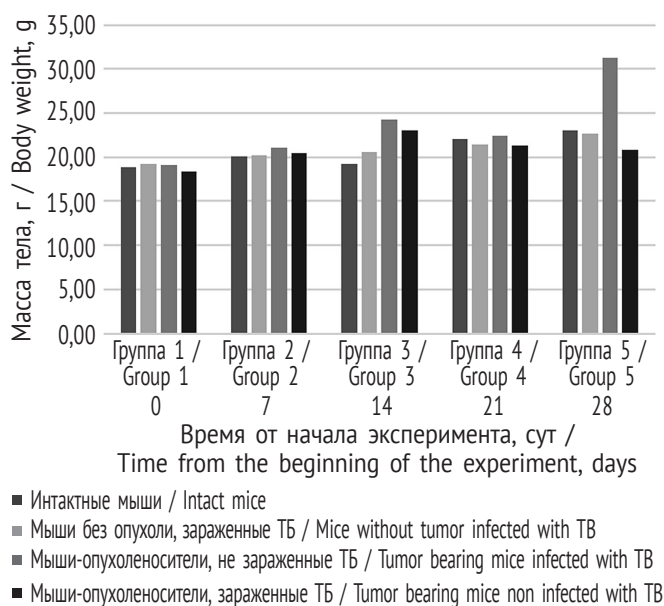
где  $A$  — наибольший диаметр опухолевого узла;  $B$  — перпендикулярный ему диаметр.

Результаты расчетов представлены в табл. 1.

Опухолевый узел определялся в группах мышей-опухоленосителей как зараженных ТБ, так и не зараженных ТБ, с 7-х суток после трансплантации опухолевой взвеси. Выявлен значимо меньший объем опухолевого узла в 4-й группе в сравнении с 3-й группой ( $p < 0,05$  на 7, 21 и 28-е сутки эксперимента), что позволяет предположить о более медленном росте опухоли у мышей с сочетанной патологией (табл. 1).

По данным компьютерной томографии инфильтративно-очаговые изменения в легких регистрировали во 2-й и 4-й группах у всех мышей, начиная с 14-х суток эксперимента. В группе контроля опухоли очаговые изменения в легких выявлялись на 14-е сутки у трети, а на 21 сутки — у всех исследованных животных. Примеры компьютерных томограмм легких представлены на рис. 2.

При гистологическом исследовании органов мышей с трансплантированной взвесью эпидермальной карциномы легких Льюиса выявлен ряд общих признаков. Опухолевый узел характеризовался обширными зонами некроза опухоли, деструкцией



**Рис. 1. Динамика массы тела мышей в исследуемых группах. ТБ — туберкулез**

**Fig. 1. Dynamics of body weight of mice in the study groups. TB — tuberculosis**



Таблица 1 / Table 1

Объем опухолевого узла у мышей-опухоленосителей, не инфицированных и инфицированных туберкулезом ( $M \pm m$ )  
Volume of tumor node in tumor-bearing mice uninfected and infected with tuberculosis ( $M \pm m$ )

Наименование исследования / Name of the study	Мыши-опухоленосители, не зараженные туберкуле- зом / Tumor-bearing mice not infected with tuberculosis	Мыши-опухоленосители, зараженные туберкулезом / Tumor-bearing mice infected with tuberculosis	Уровень значи- мости $p$ / $p$ -level
Объем опухолевого узла на 7-е сутки, $\text{мм}^3$ / The volume of the tumor node on day 7, $\text{mm}^3$	$161,3 \pm 14,80$	$99,50 \pm 8,72$	0,001
Объем опухолевого узла на 14-е сутки, $\text{мм}^3$ / The volume of the tumor node on day 14, $\text{mm}^3$	$343,9 \pm 77,05$	$366,3 \pm 36,96$	0,319
Объем опухолевого узла на 21-е сутки, $\text{мм}^3$ / The volume of the tumor node on day 21, $\text{mm}^3$	$1297,0 \pm 180,1$	$864,5 \pm 92,33$	0,046
Объем опухолевого узла на 28-е сутки, $\text{мм}^3$ / The volume of the tumor node on day 28, $\text{mm}^3$	$5465,0 \pm 3383,0$	$933,70 \pm 161,70$	0,044

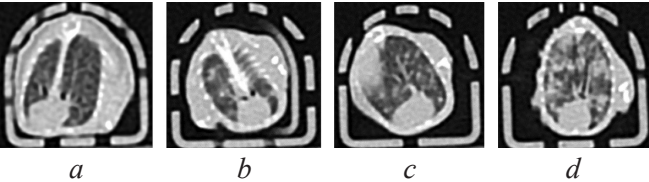


Рис. 2. Компьютерные томограммы легких мышей линии C57BL/6: *a* – легкие интактного животного (группа 1), *b* – туберкулезный инфильтрат в верхней трети правого легкого (группа 2), *c* – метастатический очаг в нижней трети левого легкого (группа 3), *d* – субтотальная очаговая сливная инфильтрация в легких мыши (группа 4)

Fig. 2. Computed tomograms of the mice lungs: *a* – the lungs of an intact animal (group 1), *b* – tuberculous infiltration in the upper third of the right lung (group 2), *c* – metastatic focus in the lower third of the left lung (group 3), *d* – subtotal infiltration in the lungs of a mouse (group 4)

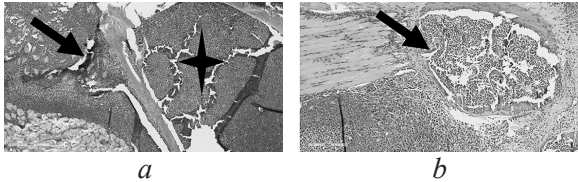


Рис. 3. Гистологическое исследование опухолевого узла мышей-опухоленосителей, не инфицированных туберкулезом ( $\times 200$ , гематоксилин и эозин): *a* – бедренная кость; *b* – мягкие ткани бедра. Стрелкой показаны опухолевые структуры, звездочкой помечена костномозговая полость

Fig. 3. Histological examination of the tumor node of a tumor-bearing mice not infected with TB ( $\times 200$ , Hematoxylin and eosin): *a* – the femur; *b* – the soft tissue of the thigh. The arrow shows tumor structures, the asterisk marks the bone marrow cavity

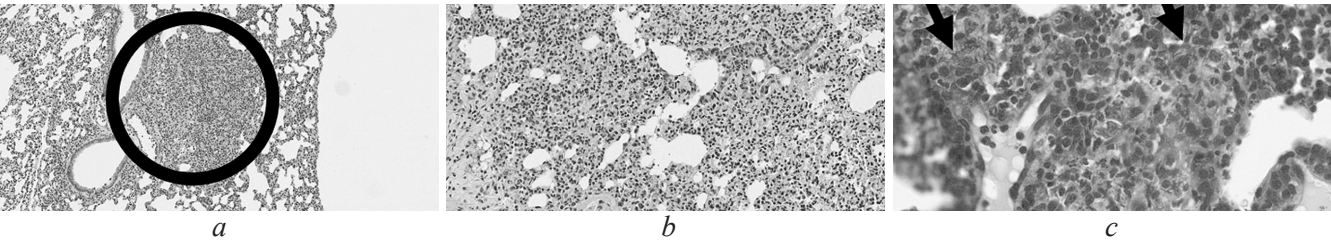


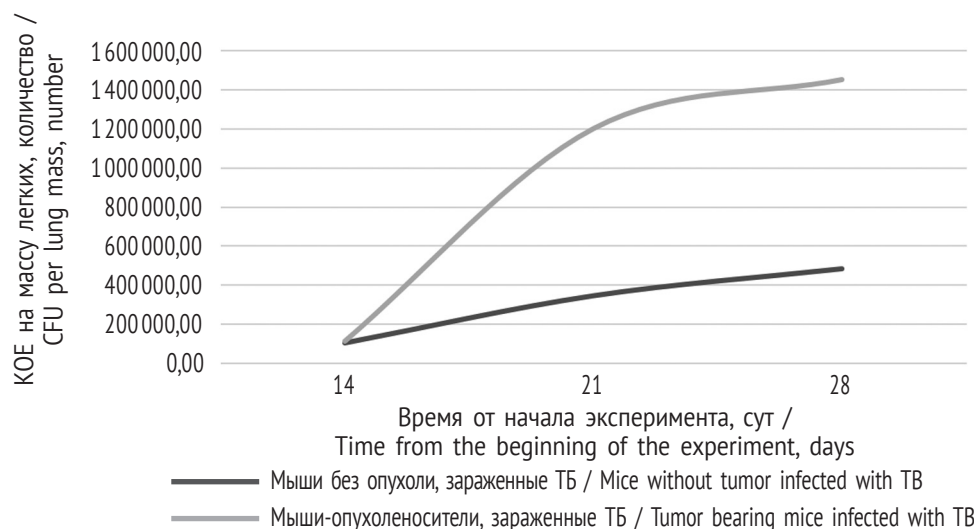
Рис. 4. Гистологическое исследование ткани легкого мышей-опухоленосителей, зараженных туберкулезом ( $\times 200$ , гематоксилин и эозин): *a* – метастаз опухоли в легкое; *b* – участок продуктивной пневмонии; *c* – фуксин-положительные палочки в макрофагах (указаны стрелками,  $\times 600$ , по Цилю – Нильсену)

Fig. 4. Histological examination of lung tissue of tumor-bearing mice infected with TB ( $\times 200$ , Hematoxylin and eosin): *a* – tumor metastasis to the lung; *b* – site of productive pneumonia; *c* – fuchsin-positive rods in macrophages (indicated by the arrows,  $\times 600$ , Zil – Nielsen)

мышечной ткани и зонами инвазии костных пластинок, без признаков проникновения в костномозговую полость (рис. 3).

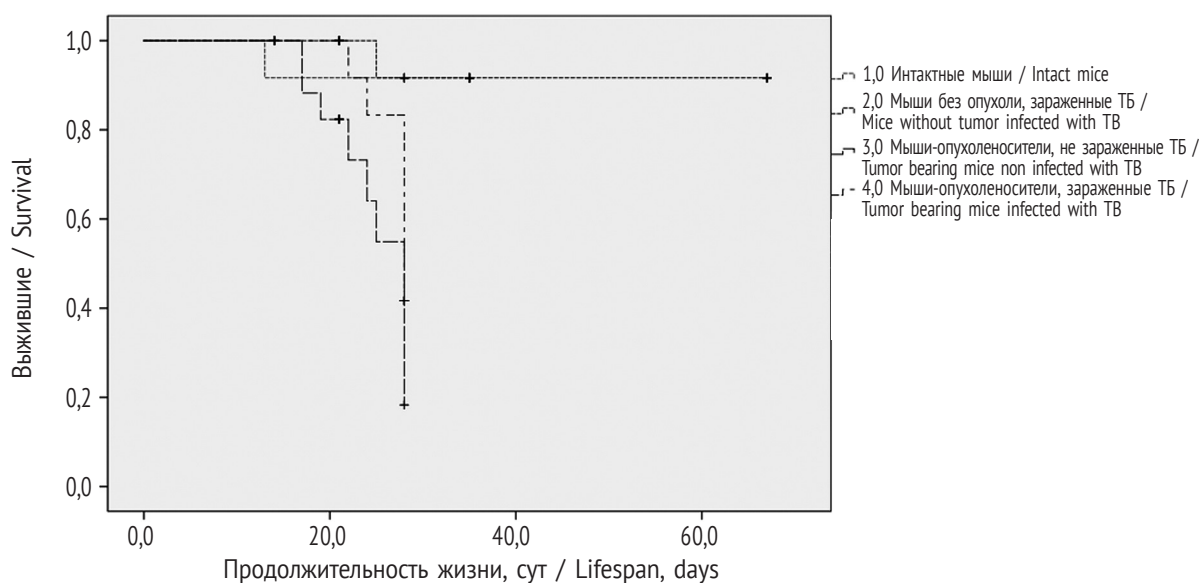
При исследовании срезов легких (рис. 4) метастазы опухоли были представлены различными по размеру очагами, преимущественно субплеврального

расположения. Выявлялись мелкие очаги некроза, преобладал апоптоз. Воспалительный процесс был представлен участками продуктивной пневмонии в центральных зонах легкого и перибронхиально. При окраске методом по Цилю – Нильсену выявлялись фуксин-положительные палочки,



**Рис. 5. Динамика микобактериальной нагрузки у зараженных туберкулезом (ТБ) мышей-опухоленосителей и зараженных туберкулезом мышей без опухоли. При сравнении групп животных с помощью критерия Манна – Уитни на 14, 21 и 28-е сутки эксперимента уровень значимости был равен  $p = 0,522$ ,  $p = 0,004$  и  $p = 0,011$  соответственно**

**Fig. 5. Dynamics of mycobacterial load (CFU per lung mass) in tumor-bearing mice infected with TB and mice without a tumor infected with TB. When comparing groups of animals using the Mann–Whitney criterion on the 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> days of the experiment, the significance level was equal to  $p = 0.522$ ,  $p = 0.004$  and  $p = 0.011$ , respectively**



**Рис. 6. Выживаемость мышей линии C57BL/6 в четырех исследуемых группах. ТБ – туберкулез**

**Fig. 6. Survival rate of C57BL/6 mice in four study groups. TB – tuberculosis**

локализованные как в очагах некроза, так и в зонах продуктивной пневмонии.

При анализе результатов исследования бактериальной нагрузки в легких МБТ выявлены значимые различия между группой контроля заражения (группа 2) и основной группой 4. Направленность изменений бактериальной нагрузки МБТ в легких, которая является интегральным показателем тяжести течения экспериментальной туберкулезной инфекции, проиллюстрирована на рис. 5.

В основной группе отмечалось более массивное размножение МБТ в легочной ткани, после 21-х суток эксперимента ( $p = 0,01$ ).

Общий анализ выживаемости мышей выполнен по методике Каплана – Мейера (рис. 6).

Лучшие показатели выживаемости были достигнуты в группах 1 и 2 (рис. 6). Наибольшая летальность зарегистрирована среди мышей 3-й группы с трансплантированной эпидермоидной карциномой легкого Льюиса (43,5 % против 29,3 % в группе 4

с сочетанной патологией туберкулеза и рака легкого). Значимые различия ( $p = 0,001$ ) получены при сравнении выживания в группах мышей-опухолонесителей инфицированных туберкулезом и инфицированных ТБ мышей без опухоли с помощью критерия LogRank (Mantel–Cox). При сравнении выживания в группе 3 и группе 4 (опухолонесители инфицированные и неинфицированные ТБ) достоверных различий выявлено не было ( $p > 0.05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные выше результаты исследования демонстрируют возможность создания биологической модели сочетания рака и туберкулеза легких. Залогом успешного результата стало создание условий для одномоментной трансплантации опухолевых клеток и инфицирования лабораторных животных. Изучены факторы, влияющие на течение туберкулеза легких при сочетании со злокачественной опухолью на фоне проведения стандартных схем противоопухолевой терапии.

В нашем исследовании впервые был применен метод КТ для диагностики патологических изменений в легких у инфицированных МБТ животных и животных с трансплантированной опухолью, тогда как известно о его использовании для оценки динамики вирусной пневмонии у мышей [3]. Ранее для этой цели требовалось выведение части животных из эксперимента. Анализ компьютерных томограмм позволил дифференцировать очаговые метастатические и инфильтративно-очаговые воспалительные изменения в легких.

На сегодняшний день существуют различные теории патогенеза сочетания рака и туберкулеза легких. В результате проведенного экспериментального исследования удалось показать меньший размер опухолевого узла в месте первичной трансплантации у инфицированных животных. При этом КОЕ *Mycobacterium tuberculosis* на массу легких было выше в основной группе.

При морфологическом исследовании впервые были описаны изменения в легких мыши C57BL/6 с сочетанной патологией ТБ и рака легкого. В последующих экспериментах необходимо сопоставление морфологической и клинко-рентгенологической картины сочетанной патологии.

Проведенный анализ выживаемости показал, что трансплантация эпидермоидной карциномы легкого Льюиса приводит к большей гибели лабораторных животных, чем животных, инфицированных штаммом *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. По этой причине вероятным доминантным фактором, определяющим выживаемость мышей с соче-

танной патологией, становится именно кинетика роста опухоли.

## ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности создания экспериментальной модели сочетанной патологии туберкулеза и рака легкого у мышей. Выявлены особенности течения сочетанной патологии: опухоль эпидермоидной карциномы легкого Льюиса развивается медленнее у инфицированных ТБ животных, чем в группе контроля опухоли; развитие туберкулезного процесса у мышей с опухолью происходит интенсивнее, чем в группе контроля заражения ТБ; наличие опухоли является определяющим фактором в выживании животных с сочетанной патологией. Разработанная экспериментальная модель сочетания ТБ и рака легкого в дальнейшем может быть использована для тестирования схем комплексной полихимиотерапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00470). <https://rscf.ru/project/22-15-00470/>.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-00470). <https://rscf.ru/project/22-15-00470/>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Король О.И., и др. Туберкулез у детей и подростков. Санкт-Петербург: Питер, 2005.
2. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Экспериментальные опухоли: Практическое руководство. Санкт-Петербург: Галаника, 2018. 68 с.

3. Гаврилов П.В., Виноградова Т.И., Азаров А.А., и др. Применение компьютерной томографии для мониторингирования изменений в легких при тяжелых формах гриппа в эксперименте // Медицинский альянс. 2020. № 4. С. 65–72. DOI: 10.36422/23076348-2020-8-4-65-72
4. Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этио-эпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые представления // Педиатр. 2020. Т. 11, № 5. С. 37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50
5. Павлова М.В., Ершова Е.С., Виноградова Т.И., и др. Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза // Медицинский альянс. 2017. № 4. С. 23–29.
6. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В., и др. Новые перспективы лечения туберкулеза органов дыхания // Медицинский альянс. 2013. № 2. С. 69–73.
7. Яблонский П.К., Аветисян А.О., Чаусов А.В., и др. Случай успешного хирургического лечения сочетания центрального плоскоклеточного рака легкого с прорастанием в предсердие и активного деструктивного туберкулеза легких с применением аппарата искусственного кровообращения // Медицинский альянс. 2018. № 2. С. 77–84.
8. Engels E.A., Shen M., Chapman R.S., et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China // *Int J Cancer*. 2009. Vol. 124, No. 5. P. 1183–1187. DOI: 10.1002/ijc.24042
9. Heuvers M.E., Aerts J.G., Hegmans J.P.J.V., et al. History of tuberculosis as an independent prognostic factor for lung cancer survival // *Lung Cancer*. 2012. Vol. 76, No. 3. P. 452–456. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.12.008
10. Kuo C.-H., Lo C.-Y., Chung F.-T., et al. Concomitant active tuberculosis prolongs survival in non-small cell lung cancer: a study in a tuberculosis-endemic country // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 3. ID e33226. DOI: 10.1371/journal.pone.0033226
11. Yu Y.-H., Liao C.-C., Hsu W.-H., et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study // *J Thorac Oncol*. 2011. Vol. 6, No. 1. P. 32–37. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181fb4fcc

## REFERENCES

1. Vasil'eva EB, Klochkova LV, Korol' OI, et al. *Tuberkulez u detei i podrostkov*. Saint Petersburg: Piter, 2005. (In Russ.)
2. Vershinina SF, Stukov AN. *Ehksperimental'nye opukholi: Prakticheskoe rukovodstvo*. Saint Petersburg: Galanika, 2018. 68 p. (In Russ.)
3. Gavrilov PV, Vinogradova TI, Azarov AA, et al. Radiation and functional diagnostics. *Medical Alliance*. 2020;(4):65–72. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2020-8-4-65-72
4. Nikolaev AV, Utekhin VJ, Churilov LP. Comparative aetio-epidemiological analysis of lung tuberculosis versus sarcoidosis: classical and new concepts. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):37–50. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED11537-50
5. Pavlova MV, Ershova ES, Vinogradova TI, et al. Modern trends in treatment of drug-resistant tuberculosis. *Medical Alliance*. 2017;(4):23–29. (In Russ.)
6. Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Pavlova MV, et al. Novye perspektivy lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya. *Medical Alliance*. 2013;(2):69–73. (In Russ.)
7. Yablonskiy PK, Avetisyan AO, Chaushov AV, et al. The case of successful surgical treatment of a combination of central squamous cell lung cancer with invasive into the atrium and active destructive pulmonary tuberculosis with the use of an cardiopulmonary bypass. *Medical Alliance*. 2018;(2):77–84. (In Russ.)
8. Engels EA, Shen M, Chapman RS, et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J Cancer*. 2009;124(5):1183–1187. DOI: 10.1002/ijc.24042
9. Heuvers ME, Aerts JG, Hegmans JPV, et al. History of tuberculosis as an independent prognostic factor for lung cancer survival. *Lung Cancer*. 2012;76(3): 452–456. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.12.008
10. Kuo C-H, Lo C-Y, Chung F-T, et al. Concomitant active tuberculosis prolongs survival in non-small cell lung cancer: a study in a tuberculosis-endemic country. *PLoS One*. 2012;7(3): e33226. DOI: 10.1371/journal.pone.0033226
11. Yu Y-H, Liao C-C, Hsu W-H, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol*. 2011;6(1):32–37. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181fb4fcc

## ◆ Информация об авторах

\* Григорий Геннадьевич Кудряшов — канд. мед. наук, ст. научн. сотр., Центр торакальной хирургии. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com

## ◆ Information about the authors

\* Grigori G. Kudriashov — MD, PhD, Senior Research Associate, Thoracic Surgery Center. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



## ◆ Информация об авторах

*Андрей Олегович Неведов* — канд. мед. наук, ст. научн. сотр., Центр торакальной хирургии. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: herurg78@mail.ru

*Григорий Викторович Точильников* — канд. мед. наук, заведующий лабораторией, научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gr75@mail.ru

*Юлия Геннадьевна Змитриченко* — мл. научн. сотр., научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: zmitrichenko@gmail.com

*Юлия Сергеевна Крылова* — канд. мед. наук, ст. научн. сотр., Центр молекулярной биомедицины. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: emerald2008@mail.ru

*Марине Зауриевна Догонадзе* — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: marine-md@mail.ru

*Наталья Вячеславовна Заболотных* — д-р мед. наук, вед. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: info@spbniif.ru

*Марина Евгеньевна Дьякова* — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: marinadyakova@yandex.ru

*Дилара Салиевна Эсмедляева* — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: diljara-e@yandex.ru

*Мария Львовна Витовская* — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mariavit72@mail.ru

*Павел Владимирович Гаврилов* — канд. мед. наук, вед. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbniifrentgen@mail.ru

*Артем Андреевич Азаров* — аспирант. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: azardoc0@gmail.com

*Вячеслав Юрьевич Журавлев* — канд. мед. наук, вед. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vy.zhuravlev@spbniif.ru

## ◆ Information about the authors

*Andrei O. Nefedov* — MD, PhD, Senior Research Associate, Thoracic Surgery Center. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: herurg78@mail.ru

*Grigori V. Tochilnikov* — MD, PhD, Head of the Scientific Laboratory of Cancer Chemoprophylaxis and Oncopharmacology. N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gr75@mail.ru

*Yuliya G. Zmitrichenko* — Junior Research Associate, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprophylaxis and Oncopharmacology. N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zmitrichenko@gmail.com

*Yuliya S. Krylova* — MD, PhD, Senior Research Associate, Center for Molecular Biomedicine. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: emerald2008@mail.ru

*Marine Z. Dogonadze* — MD, PhD, Senior Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marine-md@mail.ru

*Natalia V. Zabolotnyh* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: info@spbniif.ru

*Marina E. Dyakova* — MD, PhD, Senior Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marinadyakova@yandex.ru

*Dilyara S. Esmedlyaeva* — MD, PhD, Senior Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: diljara-e@yandex.ru

*Maria L. Vitovskaya* — MD, PhD, Senior Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariavit72@mail.ru

*Pavel V. Gavrilov* — MD, PhD, Leading Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbniifrentgen@mail.ru

*Artem A. Azarov* — Postgraduate Student. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: azardoc0@gmail.com

*Vyacheslav Yu. Zhuravlev* — MD, PhD, Leading Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vy.zhuravlev@spbniif.ru

## ◆ Информация об авторах

*Татьяна Ивановна Виноградова* — д-р мед. наук, гл. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ti.vinogradova@spbniif.ru

*Петр Казимирович Яблонский* — д-р мед. наук, директор. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru

## ◆ Information about the authors

*Tatiana I. Vinogradova* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Project Leader. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ti.vinogradova@spbniif.ru

*Piotr K. Yablonskii* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Director. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru