

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА АЛИМЕНТАРНЫЙ ПУТЬ ЗАРАЖЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРОЛИЧЬЕЙ МОДЕЛИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Решетников М.Н.^{1,2},
Плоткин Д.В.^{1,3},
Виноградова Т.И.⁴,
Догондзе М.З.⁴,
Иванова Д.А.^{1,2},
Зубань О.Н.^{1,2},
Яблонский П.К.⁴

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (117513, г. Москва, ул. Островитянова д. 1, Россия)

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

Автор, ответственный за переписку:
Решетников Михаил Николаевич
e-mail: neipogen@list.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Увеличение числа случаев генерализованной туберкулезной инфекции с поражением кишечника, особенно у ВИЧ-позитивных пациентов диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Туберкулез передается воздушно-капельным путем, однако известны случаи туберкулеза кишечника, при которых инфицирование произошло алиментарным путем. Поскольку такие случаи крайне редки, вероятно, существуют особые иммунологические и эпидемиологические условия для проникновения *Mycobacterium tuberculosis* в стенку кишки и развития в ней первичного воспаления.

Целью настоящего исследования является изучение возможности алиментарного пути заражения туберкулезной инфекцией у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных особей на воспроизводимой кроличьей модели.

Материалы и методы. В эксперименте были использованы кролики, распределенные на три группы. Животным перорально вводили суспензию культуры стандартного лабораторного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Первая группа включала иммунокомпетентных и иммуносупрессированных инфликсимабом кроликов, вторая – животных с повторным заражением на фоне иммунодефицита, третья – кроликов с комбинацией медикаментозной иммуносупрессии и химически индуцированного энтероколита. Для оценки результатов заражения использовали клиническое наблюдение, детекцию ДНК МБТ в кале, кожную пробу с АТР, патологоанатомическое, гистологическое и молекулярно-генетическое исследование органов.

Результаты. У животных 1-й и 2-й групп, несмотря на временное выделение ДНК МБТ с калом (60–70 %), признаки туберкулезного воспаления в органах отсутствовали. В 3-й группе макро- и микроскопические признаки туберкулеза выявлены в легких у 83,3 % животных и в мезентериальных/внутригрудных лимфатических узлах у 58,3 %. При этом специфического гранулематозного поражения кишечника не обнаружено ни в одной из групп.

Заключение. Развитие туберкулезного энтероколита у кроликов при пероральном заражении маловероятно. Алиментарный путь инфицирования может приводить к генерализованному туберкулезу только при сочетании двух ключевых предрасполагающих факторов: системной иммуносупрессии и предшествующего повреждения кишечного барьера.

Ключевые слова: экспериментальный туберкулез, алиментарный путь заражения, животная модель, кролик, модель туберкулезного энтероколита, эрозии и язвы кишечника, диссеминация

Для цитирования: Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Виноградова Т.И., Догондзе М.З., Иванова Д.А., Зубань О.Н., Яблонский П.К. Новый взгляд на алиментарный путь заражения туберкулезом с использованием кроличьей модели (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 171-181. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.21

Статья поступила: 18.11.2025
Статья принята: 29.05.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

A NEW LOOK AT THE ALIMENTARY ROUTE OF TUBERCULOSIS TRANSMISSION USING A RABBIT MODEL (EXPERIMENTAL STUDY)

**Reshetnikov M.N.^{1,2},
Plotkin D.V.^{1,3},
Vinogradova T.I.⁴,
Dogonadze M.Z.⁴,
Ivanova D.A.^{1,2},
Zuban O.N.^{1,2},
Yablonsky P.K.⁴**

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control (Stromynka Str., 10, Moscow 107014, Russian Federation)

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya Str., 2/1-1, Moscow 125993, Russian Federation)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova Str., 1/6, Moscow 117513, Russian Federation)

⁴ Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute (Ligovskiy Av., 2-4, Saint-Petersburg 191036, Russian Federation)

Corresponding author:
Mikhail N. Reshetnikov
e-mail: neipogen@list.ru

ABSTRACT

Background. The increase in the number of cases of generalized tuberculosis infection with intestinal damage, especially in HIV-positive patients, underscores the need for further study of this problem. Tuberculosis is transmitted by airborne droplets; however, there are known cases of intestinal tuberculosis in which infection occurred through the alimentary route. Since such cases are extremely rare, there are likely specific immunological and epidemiological conditions that allow *Mycobacterium tuberculosis* to penetrate the intestinal wall and develop primary inflammation.

The aim. To study the possibility of an alimentary route of tuberculosis infection in immunocompetent and immunocompromised individuals using a reproducible rabbit model.

Materials and Methods. The experiment involved rabbits, divided into three groups. Animals were orally administered a suspension of a standard laboratory isolate *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. The first group included immunocompetent rabbits immunosuppressed with infliximab, the second group had animals reinfected against the background of immunodeficiency, and the third group included rabbits with a combination of drug-induced immunosuppression and chemically induced enterocolitis. To assess the results of infection, clinical observation, detection of MTB DNA in feces, skin test with ATR, pathoanatomical, histological and molecular genetic examination of organs were used.

Results. Despite the temporary shedding of MTB DNA in feces (60–70 %), no signs of tuberculous inflammation in the organs were present in animals in groups 1 and 2. In group 3, macro- and microscopic signs of tuberculosis were detected in the lungs of 83.3 % of the animals and in the mesenteric/intrathoracic lymph nodes of 58.3 %. At the same time, no specific granulomatous intestinal lesions were found in any of the groups.

Conclusion. The development of tuberculous enterocolitis in rabbits following oral infection is unlikely. The alimentary route of infection can lead to generalized tuberculosis only when two key predisposing factors are present: systemic immunosuppression and previous damage to the intestinal barrier.

Keywords: experimental tuberculosis, alimentary route of infection, animal model, rabbit, model of tuberculous enterocolitis, erosions and ulcers of the intestine, dissemination

Received: 18.11.2025
Accepted: 29.05.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Vinogradova T.I., Dogonadze M.Z., Ivanova D.A., Zuban O.N., Yablonsky P.K. A new look at the alimentary route of tuberculosis transmission using a rabbit model (experimental study). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 171-181. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.21

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в борьбе с туберкулезом, он остается глобальной инфекционной угрозой для всего населения планеты. Пандемия ВИЧ-инфекции, применение генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов интерлейкинов) и глюкокортикоидов, а также коморбидные состояния (сахарный диабет, аутоиммунные и онкологические заболевания и др.) формируют обширную группу иммунокомпрометированных пациентов. У этих лиц отмечен неуклонный рост числа случаев генерализованного и внелегочного туберкулеза, в том числе с поражением органов брюшной полости [1]. Среди всех форм абдоминального туберкулеза энтероколит выделяется как наиболее тяжелый, приводящий к таким осложнениям, как перфорация, кровотечения и кишечная непроходимость [2]. Для изучения путей заражения, механизмов развития болезни и апробации новых методов лечения возможно использование животных моделей.

Обширные исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, продемонстрировали, что кролики являются подходящей моделью для изучения патологических процессов, вызванных *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), включая активный туберкулез (ТБ) и латентную туберкулезную инфекцию. Природа инфицирующего штамма МБТ, доза инокулята и предшествующая вакцинация определяют исход инфекции у кроликов. Кроме того, кролики являются превосходной моделью для изучения внелегочного туберкулеза из-за близкого сходства клинических признаков, векторов прогрессирования заболевания и иммунопатологических реакций между этими животными и людьми [3, 4]. Известно, что аутбредные кролики относительно устойчивы к внутривенному и аэрозольному заражению культурой МБТ и обычно выздоравливают от инфекции через 4–6 месяцев, также, как и большинство иммунокомпетентных людей. Кроме того, после экспериментального аэрозольного заражения МБТ у кроликов развиваются легочные гранулемы, а иногда и полости распада, морфологически схожие с человеческими [5].

В подавляющем большинстве случаев туберкулез передается воздушно-капельным путем и после развития первичного очага в легких или лимфатических узлах средостения при ослаблении иммунной защиты лимфогематогенно распространяется в другие органы и ткани [6, 7]. Тем не менее, известны наблюдения туберкулеза кишечника, при которых инфицирование произошло алиментарным путем при употреблении зараженного молока или при проглатывании мокроты [7]. Поскольку такие случаи крайне редки, вероятно, существуют особые иммунологические и эпидемиологические условия для проникновения МБТ в стенку кишки и развития в ней первичного воспаления.

Целью настоящего исследования является изучение возможности алиментарного пути заражения туберкулезной инфекцией у иммунокомпетентных

и иммунокомпрометированных особей на воспроизводимой кроличьей модели.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование было проведено на 32 кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» весом 2540–3110 граммов [8]. Все животные получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ «Курчатовский институт». Для выполнения работы использовали кроликов без внешних признаков заболевания, прошедших двухнедельный карантинный режим в условиях сертифицированного вивария на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ.

Кроликов 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» [9]. На проведение исследования получено разрешение независимого этического комитета ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол заседания № 80.3 от 23.06.2021 г) и оно полностью соответствовало Постановлению Государственного санитарного врача Российской Федерации № 4 от 28 января 2021 года «Об утверждении санитарных правил и норм СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

В качестве инфекционного агента использовали суспензию культуры стандартного международного вирулентного тест-штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (получен 07.08.2013 г. из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ). Объем вводимой культуры составил 10^6 КОЕ (колониеобразующих единиц): для кроликов – 0,1 мг/0,5 мл в 2 мл физиологического раствора. Суспензия микобактерий вводилась животным перорально в двух кишечнорастворимых желатиновых капсулах с помощью таблеткодавателя («Neoterica Vetpro»; Россия).

В зависимости от условий экспериментального заражения все животные были случайным образом распределены на три группы. В первую вошли 10 кроликов, 5 из которых пероральное заражение проводили без введения иммуномодулирующих препаратов (1а группа), а 5 особям предварительно была моделирована лекарственная иммуносупрессия (1б группа). Вторую группу животных составили 10 кроликов с вторичным медикаментозным иммунодефицитом, которым пероральное заражение осуществлялось дважды с интервалом в 30 суток. В третью группу (12 животных) включили кроликов, которым помимо иммунодефицитного состояния, перед введением капсул

с культурой МБТ, также моделировался химический энтероколит (табл. 1).

Для моделирования лекарственного иммунодефицита снижали концентрацию фактора некроза опухолей (TNF- α – основного цитокина, регулятора образования и устойчивости гранулем) в крови лабораторных животных, путем внутривенного введения ингибитора TNF- α инфликсимаба в краевую ушную вену (химерного мышино-человеческого моноклонального антитела) («БИОКАД»; Россия) из расчета 16 мг на кг массы тела [10, 11].

Выбор инфликсимаба в качестве иммуносупрессанта обусловлен тем фактом что, несмотря на различия в аминокислотной последовательности TNF- α человека и кролика, химерные моноклональные антитела (инфликсимаб) обладают достаточной перекрестной реактивностью и способностью нейтрализовать кроличий TNF- α *in vivo*, что подтверждено в исследованиях по моделированию различных иммуновоспалительных заболеваний у этих животных [12, 13].

В качестве средства, вызывающего неспецифический колит у животных, использовали 0,1 и 0,5 % раствор Dextran sulfate sodium (DSS) ("TdB Labs", Sweden, CAS Number: 9011-18-1, Molecular weight 40000 Mw; Швеция), с учетом его наиболее безопасных концентраций и индукции катарального и эрозивно-язвенного воспаления [14, 15]. В течение 6 суток кролики получали из поилок воду, содержащую раствор DSS (в среднем до 1350 мл), 6 особей 0,1 % раствор, а остальные 6 животных – 0,5 % раствор в смеси с фенхелевым чаем (для маскировки неприятного вкуса и запаха).

Наблюдение за животными осуществляли ежедневно в течение всего времени экспериментального исследования. Контроль массы тела проводился на 20, 60 и 90 сутки эксперимента, на 10 сутки кал кроликов был исследован на наличие ДНК МБТ, а на 35 сутки выполнялась кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест; Россия): оценка теста осуществлялась через 72 часа.

Эвтаназию проводили на 90 сутки от момента заражения путем передозировки средств для наркоза: пропofол 70 мг и рокурония бромид 30 мг внутривенно.

При аутопсии для морфологического и бактериоскопического исследования забирали образцы большого сальника, фрагменты тонкой и толстой кишки, мезентериальные лимфатические узлы, сердце, печень, селезенку, почки и легкие, для молекулярно-генетического – участки кишечника, легких, лимфатических узлов и сальника.

Биологический материал маркировали и фиксировали в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе NikonCi-S ("Nikon Corporation"; Япония) с видеоцифровой обработкой изображений для архивации материала и дальнейшей его обработки. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Цилю – Нельсену. Наличие ДНК микобактерий туберкулеза в тканях определяли полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с использованием набора реагентов «Амплитуб-РВ» (ООО «Синтол»; Россия).

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка программирования Python (v. 3.12, Python Software Foundation)¹.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых значениях < 10). Для количественных данных (масса тела) рассчитывали среднее арифметическое (M) и среднеквадратичное отклонение (m). Данные представлены в формате $M \pm m$. Проверку нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки динамики массы тела внутри 3-й группы (сравнение связанных выборок на 2-е и 10-е сутки) использовали парный t -критерий Стьюдента (распределение признака не противоречило нормальному). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, использовали двусторонний p -уровень значимости.

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИВОТНЫХ ПО ГРУППАМ И ВРЕМЕННЫЕ СРОКИ РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПОВ ЭКСПЕРИМЕНТА

Группы	DSS	Инфликсимаб	МБТ	Эвтаназия
1а группа (n=5)	-	-	на 1 сутки	на 90 сутки
1б группа (n=5)	-	на 1 сутки	на 2 сутки	на 90 сутки
2 группа (n=10)	-	на 1 и 29 сутки	на 2 и 30 сутки	на 90 сутки
3 группа (n=12)	с 1 по 6 день	на 9 сутки	на 10 сутки	на 90 сутки

TABLE 1
DISTRIBUTION OF ANIMALS INTO GROUPS AND TIMEFRAMES OF VARIOUS STAGES OF THE EXPERIMENT

¹ <https://www.python.org/>

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При наблюдении за кроликами 1 и 2 групп в течение всего времени эксперимента не отмечено различий и особенностей в поведенческих реакциях – животные активно потребляли корм и воду, вес кроликов увеличивался в среднем на $142 \pm 13,5$ грамма каждые 30 дней. Напротив, у модельных объектов 3 группы зафиксировано изменение в поведении всех 12 особей: со вторых суток отмечена вялость, апатия, гиподинамия, снижение аппетита, которые полностью нивелировались к 16 суткам эксперимента. Также у 9 из 12 кроликов 3 группы отмечено расстройство пищеварения в виде многократного жидкого стула на 2–5 сутки на фоне действия DSS и кратковременное снижение массы тела в среднем на $151 \pm 9,3$ грамма ($p < 0,01$ для парного t -критерия Стьюдента). К концу первого месяца эксперимента животные 3 группы стали активно прибавлять в весе и к 30 суткам их активность и пищевое поведение не отличались от кроликов первых двух групп. Детекция ДНК МБТ в кале животных на 7–10 сутки показала примерно одинаковые результаты положительных тестов: в 1 группе у 6 из 10 (60,0 %), во 2 группе у 7 из 10 (70,0 %) и в 3 группе у 9 из 12 (75 %) ($p = 0,74$). Оценка результатов кожной пробы с АТР выявила наличие эритемы и папулы только у 8 кроликов 3 группы (66,7 %).

При аутопсии животных 1 и 2 групп признаков туберкулезного воспаления при визуальном осмотре и гистологическом исследовании основных органов и тканей выявлено не было. В миокарде большинства кроликов отмечалась умеренная гидропическая дистрофия кардиомиоцитов, отек стромы и венозное полнокровие последней. В печени животных чаще всего (75,0 %) наблюдалось умеренное венозное полнокровие, дистрофия гепатоцитов, мелкоочаговая слабо выраженная лимфоидная инфильтрация отдельных портальных трактов или их слабо выраженный фиброз. В почках кроликов не зафиксировано

каких-либо патологических изменений. Серозные покровы грудной и брюшной полости оказались не измененными у всех модельных животных, а признаки неспецифического слабо или умеренно выраженного энтерита выявлялись у четырех особей (20,0 %). Следует отметить, что кролики, получившие ингибитор TNF- α , демонстрировали косвенные признаки иммуносупрессии (селезенка и лимфатические узлы) в виде уменьшения размеров фолликулов, нечеткости контуров фолликулов, слабо выраженной макрофагальной реакции и полнокровие красной пульпы селезенки. В легких 13 животных (65,0 %) наблюдались явления неспецифического бронхита, пневмонии или абсцесса легкого (рис. 1). Бактериоскопические и молекулярно-генетические методики не выявили кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) или ДНК МБТ во всех исследуемых органах и тканях животных 1-й и 2-й групп. Специфические признаки туберкулезного воспаления были обнаружены у кроликов 3-й группы.

Результаты аутопсии кроликов 3 группы показал наличие макроскопических признаков тотального туберкулезного воспаления в легких 10 животных (83,3 %), а также увеличение брыжеечных и внутригрудных лимфатических узлов у 7 особей (58,3 %). При осмотре петель тонкой и толстой кишки в 75 % наблюдений ($n = 9$) отмечались явления отека серозного покрова, непродолжительные участки гиперемии висцеральной брюшины, а также эрозии или неглубокие язвы со стороны слизистой оболочки.

Гистологическое исследование тканей кишечника не выявило специфической гранулематозной реакции у всех модельных животных, найденные изменения соответствовали неспецифическому энтероколиту и наблюдались в виде отека подслизистого слоя, лейкоцитарной инфильтрации, атрофии ворсин и появления эрозий (рис. 2). При окраске по Цилю – Нельсену в тканях кишечника КУМ не обнаружено, а ПЦР-диагностика не выявила ДНК МБТ в представленных образцах.

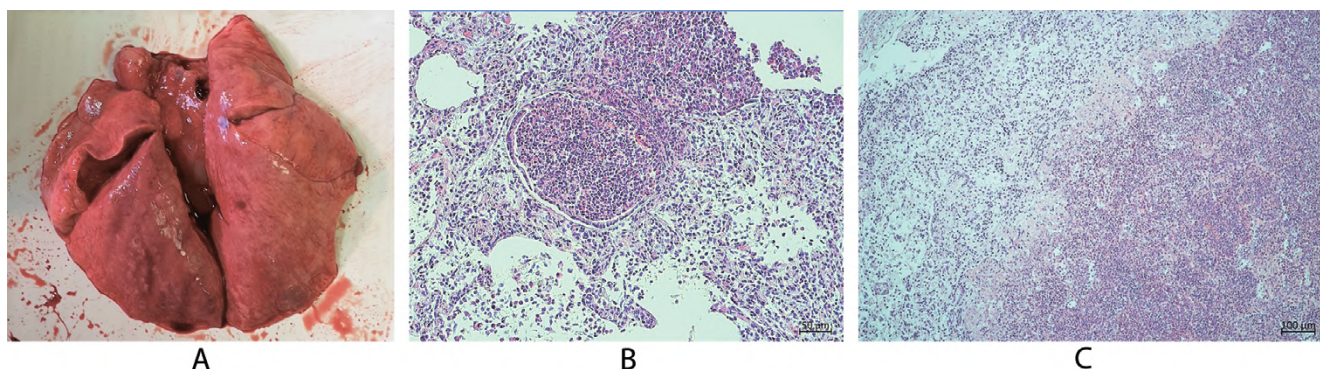


РИС. 1.

А – макропрепарат: легкие кролика с явлениями пневмонии; В – ткань легкого с явлениями неспецифического острого гнойного эндобронхита, окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 50 мкм; С – острый абсцесс в тканях легкого кролика; окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 100 мкм

FIG. 1.

А – gross specimen: rabbit lungs with signs of pneumonia; В – lung tissue with signs of nonspecific acute purulent endobronchitis, hematoxylin and eosin staining, scale bar 50 µm; С – acute abscess in rabbit lung tissue; hematoxylin and eosin staining, scale bar 100 µm

В отдельных лимфатических узлах средостения и брыжейки кишечника ($n = 7$; 58,3 %) отмечалось нарушение архитектоники лимфоидной ткани за счет образования эпителиоидно-клеточных гранул с казеозными массами в центре. Лимфоидная ткань сохранялась в субкапсулярных отделах, гранулематозное воспаление было представлено преимущественно активированными макрофагами с выраженной цитоплазмой, эпителиоидными клетками и единичными гигантскими многоядерными клетками типа

Лангханса, в окрашенных по Цилю – Нильсену срезах визуализировались многочисленные микроколонии кислотоустойчивых микобактерий (рис. 3).

Детекция ДНК МБТ в тканях лимфатических узлов дала положительный результат в 5 образцах (41,7 %). В селезенке 3-х кроликов было выявлено гранулематозное воспаление (25,0 %) (рис. 4).

При исследовании легочной ткани у 10 (83,3 %) животных 3 группы выявлено туберкулезное воспаление различной степени выраженности с преобладанием

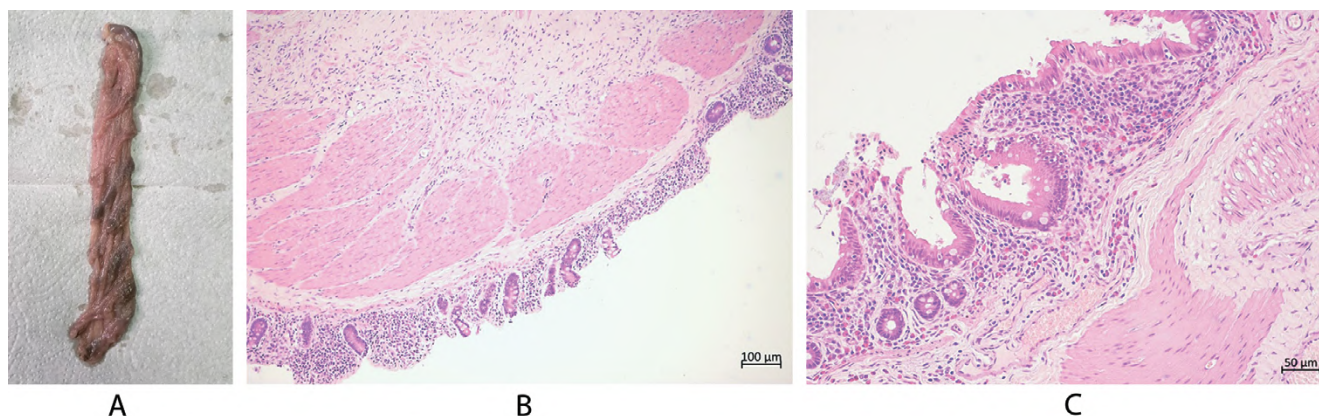


РИС. 2.

А – макронепрепарат: кишка кролика (вид слизистой оболочки) с явлениями энтерита; В – эрозированная слизистая кишечника с признаками активно текущего хронического воспаления; окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 100 мкм; С – слизистая оболочка кишечника с явлениями хронического воспаления, поверхностными микроэрозиями с транслокацией микробной флоры под эпителий экструживной зоны; окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 100 мкм

FIG. 2.

А – gross specimen: rabbit intestine (view of mucosa) with signs of enteritis; В – eroded intestinal mucosa with signs of active chronic inflammation; hematoxylin and eosin staining, scale bar 100 µm; С – intestinal mucosa with signs of chronic inflammation, superficial microerosions with translocation of microbial flora under the epithelium of the extrusion zone; hematoxylin and eosin staining, scale bar 100 µm

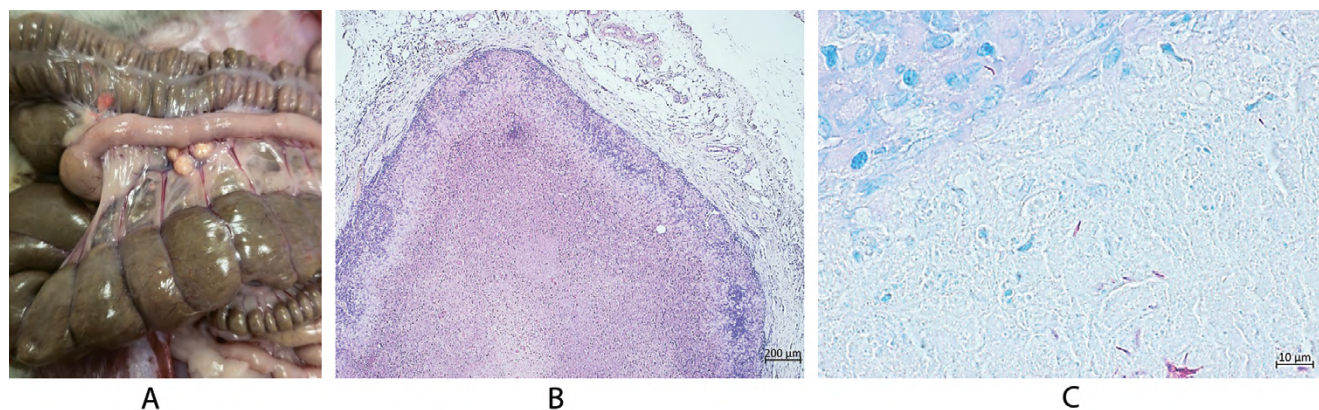


РИС. 3.

А – макронепрепарат: увеличенные лимфатические узлы брыжейки тонкой кишки кролика; В – туберкулезный мезаденит с субтотальным поражением, формированием обширного казеозно-некротического очага, окруженным эпителиоидно-клеточным валом с единичными гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса, окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 200 мкм; С – кислотоустойчивые микобактерии в цитоплазме эпителиоидных клеток и свободно лежащие в некротических массах пораженного лимфатического узла, окраска по Цилю – Нильсену, масштабная линейка 10 мкм

FIG. 3.

А – gross specimen: enlarged mesenteric lymph nodes of the rabbit small intestine; В – tuberculous mesenteric adenitis with subtotal involvement, formation of an extensive caseous-necrotic focus surrounded by an epithelioid cell wall with occasional Langhans-type multinucleated giant cells, stained with hematoxylin and eosin, scale bar 200 µm; С – acid-fast mycobacteria in the cytoplasm of epithelioid cells and freely present in necrotic masses of the affected lymph node, Ziehl – Neelsen staining, scale bar 10 µm

деструктивных форм и формированием мелких полостей распада. В альвеолярном рисунке легких прослеживались многочисленные дистелектазы, эпителиоидно-клеточные гранулемы продуктивного и альтеративного типа (с казеозным некрозом в центре) (рис. 5). В окружающих тканях отмечено умеренно-выраженное интерстициальное воспаление с экссудативным компонентом. В окрашенных по Цилю – Нильсену срезах выявлялись единичные КУМ. В почках, печени и миокарде у кроликов данной группы также отмечены умеренно выраженные проявления интоксикации в виде венозного полнокровия и кровоизлияний, дистрофических изменений во внутренних органах, отек их стромы. В органах иммунной системы (селезенка, другие лимфатические узлы) регистрировались изменения реактивного характера и стертость фолликулярных структур.

Таким образом, у кроликов 1 и 2 группы, даже на фоне иммуносупрессии и повторного перорального заражения, признаки туберкулезного воспаления не определялись. Напротив, у животных 3 группы в подавляющем большинстве случаев зафиксированы очаги туберкулезного процесса в легких и лимфатических узлах без гранулематозного поражения кишечника.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Алиментарный путь передачи туберкулеза рассматривается в литературных источниках, как дополнительный путь заражения [16, 17]. Более того, развитие туберкулезного энтероколита, также ассоциируется с употреблением зараженных молочных продуктов или проглатыванием инфицированной мокроты при первичном туберкулезном очаге в легких [18]. Экспериментальные доказательства подобных утверждений были проведены более 100 лет назад и имели

описательный характер. Так, например, в 1868 году J.A. Villemin добавлял мокроту больных туберкулезом к корму нескольким морским свинкам и через 3 месяца вывел животных из эксперимента. При аутопсии эрозивные изменения были обнаружены в тонкой и слепой кишке, однако гистологическое или культуральное подтверждение туберкулезной инфекции представлено в работе не было [19]. Позднее, в 1933 году, М. McConkey и D.T. Smith провели серию аналогичных экспериментов. Семьдесят две взрослые морские

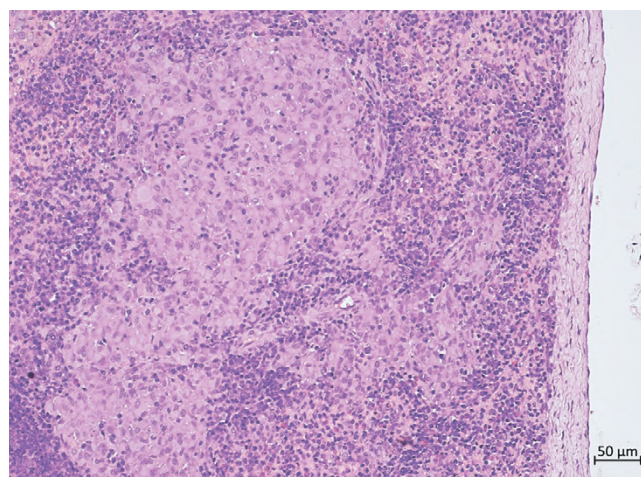


РИС. 4.

Туберкулезное воспаление в тканях селезенки с формированием неправильной формы продуктивных эпителиоидно-клеточных гранул с единичными гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса, окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 50 мкм

FIG. 4.

Tuberculous inflammation in the spleen tissue with the formation of irregularly shaped productive epithelioid-cell granulomas containing occasional Langhans-type multinucleated giant cells, stained with hematoxylin and eosin, scale bar 50 μm

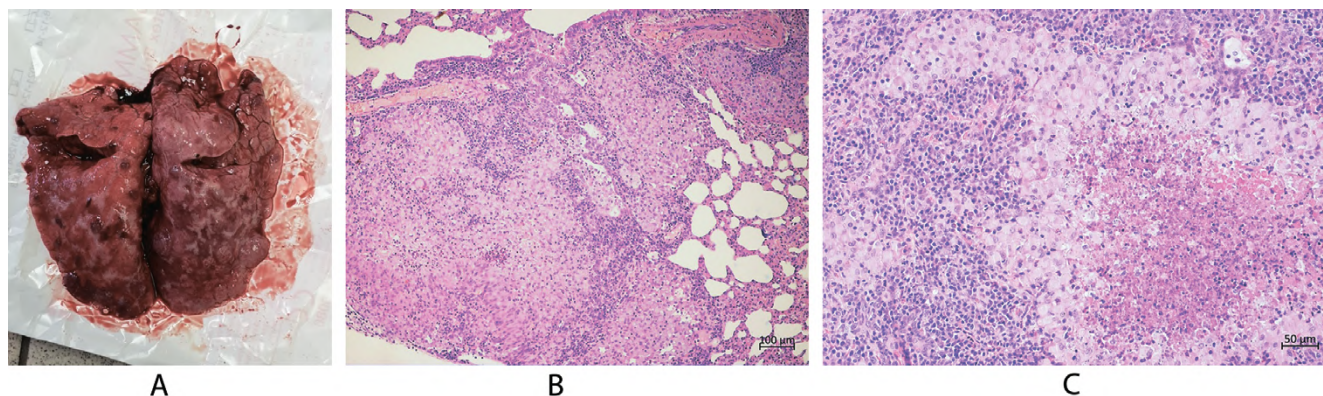


РИС. 5.

А – макропрепарат: легкие кролика, с казеозной пневмонией В, С – туберкулезное воспаление в тканях легкого: субплеврально ацинозно-нодозные сливающиеся продуктивные эпителиоидно-клеточные гранулемы (В) с гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса и казеозно-некротические очаги (С), окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 100 мкм (В), 50 мкм (С)

FIG. 5.

А – gross specimen: lungs of a rabbit with caseous pneumonia. В, С – Tuberculous inflammation in lung tissues: subpleural acinous-nodular confluent productive epithelioid-cell granulomas (В) with Langhans-type giant multinucleated cells and caseous-necrotic foci (С), stained with hematoxylin and eosin, scale bar 100 μm (В), 50 μm (С)

свинки ежедневно получали в пищу корм с инфицированной мокротой в течение 4 месяцев. Половина животных содержалась на диете с частичным дефицитом аскорбиновой кислоты; у 26 свинок развился язвенный туберкулёз кишечника. Из оставшихся 35 животных, чей рацион дополнялся достаточным количеством витамина С, только у двух были выявлены туберкулёзные язвы кишечника [20].

Комментируя результаты подобных экспериментов, можно отметить несомненную методологическую ошибку в выборе модельного объекта. Как известно, морские свинки чрезвычайно чувствительны и восприимчивы к инфекции, вызываемой *Mycobacterium tuberculosis*, при любом пути передачи, включая алиментарный [21]. Пищеварительный тракт морских свинок не является значительным барьером для микобактерий, но вероятнее всего при этом, кроме кишечника должны были поражаться легкие и органы иммунной системы животных [22].

Наиболее достоверные сведения об алиментарном пути заражения свинок получены в эксперименте, проведенном J. Gao et al. в 2018 году [23]. Животным опытной группы в поилки добавляли по 100 мл питьевой воды, содержащей 2×10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) стандартного штамма МБТ H37Rv в течение 8 часов. Эвтаназия осуществлена в конце 4 месяца эксперимента – гранулематозное поражение было обнаружено в легких, селезенке и лимфатических узлах модельных животных, культуральное исследование суспензии из перечисленных органов демонстрировало рост колоний МБТ на твердых питательных средах через 1,5 месяца. При этом в гистологических препаратах различных отделов кишечника не было выявлено специфических изменений, свойственных туберкулезному энтероколиту. Следует отметить, что экспериментальные животные получали коммерческий корм, в котором аскорбиновая кислота содержалась в достаточном количестве, что может являться одним из факторов иммунной защиты и энтеропротективного действия, предотвращающего развитие воспаления в кишечной стенке [23].

При использовании поисковых систем PubMed и Scopus нами не найдены публикации об алиментарном заражении кроликов МБТ или моделировании туберкулезного энтероколита. Исключение составляют опыты Штефко В.Г. (1941), который вводил крысам и кроликам внутрибрюшинно адреналин, после чего внутривенно заражал их эмульсией микобактерий туберкулеза [24]. Такая комбинация по данным автора, в 70–80 % наблюдений позволяла моделировать язвенный туберкулёз кишечника у выживших животных, однако большинство кроликов и крыс погибало от адреналового шока. Достоверность полученных данных достаточно сомнительна, в работе отсутствуют доказательства туберкулезной природы язв, и с большей долей вероятности были описаны «стрессовые» адреналовые язвы кишечника [25].

В ходе проведенного эксперимента нам так же не удалось воспроизвести ни инфильтративный,

ни эрозивно-язвенный туберкулезный энтероколит, однако были получены достоверные доказательства алиментарного пути заражения лабораторных животных с развитием генерализованных форм туберкулеза. Несмотря на уязвимость кишечника кролика (слабая моторика, физиологический стаз), иммунная система адекватно реагирует на присутствие МБТ в пищевом комке [26, 27]. Согласно нашим наблюдениям, у иммунокомпетентных кроликов, при пероральном заражении суспензией микобактерий, туберкулезное воспаление не развивается в силу естественного иммунного барьера, который представлен клетками кишечного эпителия, иммунокомпетентными агранулоцитами и иммунными белками. Вероятнее всего, в кишечнике происходит гибель основной массы возбудителя и его транзитная миграция по кишке, что мы и наблюдали у кроликов 1 и 2 группы (положительная детекция ДНК МБТ в кале). Лекарственная иммуносупрессия и повторное заражение суспензией МБТ также не сыграли решающей роли в развитии локального или генерализованного туберкулезного воспаления, что нам и продемонстрировали результаты кожной пробы с АТР и аутопсии кроликов 1 и 2 групп.

Напротив, данные полученные при аутопсии кроликов 3 группы свидетельствуют, что в условиях общей иммуносупрессии и повреждения кишечного иммунологического барьера (DSS-энтероколит) происходит внедрение МБТ стенку кишки, однако специфического воспаления в слизистом и подслизистом слое не развивается или оно имеет абортный характер. Однако, поражение туберкулезной инфекцией мезентериальных лимфатических узлов практически в половине наблюдений (58,0 %; $p = 0,001$) может косвенно свидетельствовать о проникновении в них МБТ из кишечника с формированием, так называемого первичного туберкулезного комплекса и дальнейшего персистирования МБТ в лимфоидной ткани. Такой вывод подтверждается положительной кожной пробой с АТР в 76 % наблюдений. Результаты вскрытия кроликов 3 группы дают основания полагать, что на фоне иммунодефицита, происходит генерализация инфекции с лимфогематогенным поражением селезенки (25,0 %; $p = 0,063$) и легких (83,0 %; $p < 0,001$) кроликов. Таким образом, только при сочетании двух предрасполагающих факторов (иммуносупрессия и воспалительное повреждение) формировались благоприятные условия для проникновения *Mycobacterium tuberculosis* в кишечную стенку и далее в системный кровоток, что и способствовало развитию туберкулезного лимфаденита, спленита и туберкулеза легких без характерного поражения кишечника.

ВЫВОДЫ

Пероральное введение *M. tuberculosis* иммунокомпетентным кроликам не приводит к развитию туберкулезного энтероколита или генерализованного туберкулеза, несмотря на временное выделение ДНК МБТ с калом, что свидетельствует о транзитном

характере присутствия микобактерий в кишечнике. Ни медикаментозная иммуносупрессия, ни повторное пероральное заражение не являются достаточными условиями для преодоления кишечного барьера и развития специфического туберкулезного воспаления в кишечнике или других органах. Сочетанное воздействие иммуносупрессии и химического повреждения слизистой оболочки кишечника (DSS-энтероколит) создает условия для проникновения МБТ в системный кровоток с последующим развитием туберкулезного лимфаденита (58,3 %) и деструктивного туберкулеза легких (83,3 %). Отсутствие гранулематозного воспаления в кишечнике после алиментарного заражения при наличии очагов в легких и лимфатических узлах позволяет предположить, что кишечник является барьером, преодолеваемым микобактериями лишь при выраженном повреждении его защитных свойств, а последующее развитие инфекции происходит по механизму лимфогематогенной диссеминации. Кролик является адекватной моделью для изучения алиментарного пути инфицирования туберкулезом, в особенности – для анализа условий, способствующих системной диссеминации инфекции без формирования первичного кишечного очага. Обнаружение ДНК МБТ или КУМ в кале не служит достоверным фактом, как развития туберкулезного энтероколита, так и наличия туберкулезной инфекции в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что для реализации алиментарного пути заражения туберкулезом необходимы не только наличие возбудителя в просвете кишки, но и существенное нарушение локальных и системных иммунных механизмов защиты. Полученные данные важны для понимания патогенеза редких случаев абдоминального туберкулеза у человека и подтверждают роль кишечника как возможных входных ворот инфекции при строго определенных условиях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hatgoankar K, Hatgaonkar A, Dawande P. Revisiting the Era of Intestinal Tuberculosis: A Case Presenting as Small Bowel Obstruction with Classical Imaging and Histopathological Appearances. *Cureus*. 2024; 16(1): e51836. doi: 10.7759/cureus.51836
2. Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Синицын М.В., Гафаров У.О., Беленцева О.В. Хирургические осложнения абдоминального туберкулеза у пациентов с различным иммунным статусом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (4): 46-53.

- [Reshetnikov MN, Plotkin DV, Sinitsyn MV, Gafarov UO, Belentseva OV. Surgical complications of abdominal tuberculosis in patients with different immune status. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; (4): 46-53. (In Russ.)). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-46-53
3. Corleis B, Bastian M, Hoffmann D, Beer M, Dorhoi A. Animal models for COVID-19 and tuberculosis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1223260. doi: 10.3389/fimmu.2023.1223260
4. Subbian S, Tsenova L, O'Brien P, Yang G, Kushner NL, Parsons S, et al. Spontaneous latency in a rabbit model of pulmonary tuberculosis. *Am J Pathol*. 2012; 181(5): 1711-24. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.07.019
5. Elkington P, Lerm M, Kapoor N, Mahon R, Pienaar E, Huh D, et al. *In Vitro* Granuloma Models of Tuberculosis: Potential and Challenges. *J Infect Dis*. 2019; 219(12): 1858-1866. doi: 10.1093/infdis/jiz020
6. Gómez-Piña JJ. Tuberculosis peritoneal. *Med Int Méx*. 2018; 34(3): 490-496. doi: 10.24245/mim.v34i3.2171
7. Al-Zanbagi AB, Shariff MK. Gastrointestinal tuberculosis: A systematic review of epidemiology, presentation, diagnosis and treatment. *Saudi J Gastroenterol*. 2021; 27(5): 261-274. doi: 10.4103/sjg.sjg_148_21
8. Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Виноградова Т.И., Зюзя Ю.Р., Гафаров У.О., Журавлев В.Ю., и др. Выбор модельного объекта для воспроизведения абдоминального туберкулеза. *Туберкулёз и социально значимые заболевания*. 2021; 9(3): 18-25. [Plotkin DV, Reshetnikov MN, Vinogradova TI, Zyuzya YuR, Gafarov UO, Zhuravlev VY, et al. Choosing a model object for reproducing abdominal tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2021; 9(3): 18-25. (In Russ.)). doi: 10.54921/2413-0346-2021-12-3-18-25
9. ГОСТ 33216–2014. Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами. – М.: Стандартинформ, 2016. [GOST 33216–2014. *Rules of work with laboratory rodents and rabbits*. Moscow, Standartinform Publ., 2016. (In Russ.)).
10. Plotkin DV, Vinogradova TI, Reshetnikov MN, Ariel BM, Zyuzya YR, Zhuravlev VY, et al. Features of the pathogenetic mechanisms of tuberculous peritonitis in an experiment. *Bulletin of RSMU*. 2021; (4): 20–7. doi: 10.24075/brsmu.2021.036
11. 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. [Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose Selection in Pre-clinical 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
12. Zhang Q, Lv Hh, Chen A, Liu F, Wu X. Efficacy of infliximab in a rabbit model of osteoarthritis. *Connect Tissue Res*. 2012; 53(5): 355-358. doi: 10.3109/03008207.2012.661001
13. Henriksen ML, Teisner A, Kjeldsen J, Kalliokoski O, Hau J, Hansen SW. The Effect of Induced Antibodies with Respect to Neutralization, Clearance Rate and Func-

tional Activity in a Rabbit/Infliximab Model. *In Vivo*. 2016; 30(5): 557-565.

14. Leonardi I, Nicholls F, Atrott K, Cee A, Tewes B, Greinwald R, et al. Oral administration of dextran sodium sulphate induces a caecum-localized colitis in rabbits. *Int J Exp Pathol*. 2015; 96(3): 151-62. doi: 10.1111/iep.12117

15. Решетников М.Н., Виноградова Т.И., Зюзя Ю.Р., Плоткин Д.В., Волков А.А., Догондзе М.З., и др. Выбор оптимальной концентрации декстрана сульфата натрия для воспроизведения химически индуцированного колита у кроликов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; (9): 125-130. [Reshetnikov MN, Vinogradova TI, Zyuzya YuR, Plotkin DV, Volkov AA, Dogonadze MZ, et al. Choosing the optimal concentration of dextran sulfate sodium for reproducing chemically induced colitis in rabbits. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; (9): 125-130. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-125-130

16. Long R, Divangahi M, Schwartzman K. Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2022; 6(sup 1): 22-32. doi: 10.1080/24745332.2022.2035540

17. Перельман М.И. *Фтизиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медна, 2007. 512 с. (Серия «Национальные руководства»). [Perelman MI. *Phthisiology. National Leadership*. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2007, 512 p. (National Guidelines Series). (In Russ.)].

18. Tobin EH, Khatri AM. *Abdominal Tuberculosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.statpearls.com/point-of-care/30658>. [date of access: November 16, 2025].

19. Villemin JA. *Études sur la tuberculose*. Paris: Baillière, 1868: 241 p. (In French).

20. McConkey M, Smith DT. The relation of vitamin C deficiency to intestinal tuberculosis in the guinea pig. *J Exp Med*. 1933; 58(4): 503-12. doi: 10.1084/jem.58.4.503

21. Clark S, Hall Y, Williams A. Animal models of tuberculosis: Guinea pigs. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 5(5): a018572. doi: 10.1101/cshperspect.a018572

22. Larenas-Muñoz F, Ruedas-Torres I, Hunter L, Bird A, Agulló-Ros I, Winsbury R, et al. Characterisation and development of histopathological lesions in a guinea pig model of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Vet Sci*. 2023; 10: 1264200. doi: 10.3389/fvets.2023.1264200

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

24. Штефко В.Г. Экспериментальный туберкулёз кишечника и методика его получения. *Проблемы туберкулёза*. 1941; 5: 15-20. [Shtefko VG. Experimental intestinal tuberculosis and the method of its production. *Problems of tuberculosis*. 1941; 5: 15-20 (In Russ.)].

25. Bele O, Basaca DG, Olariu L, Pantea M, Bozgan D, Nanu A, et al. The Interaction between Stress and Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Patients. *J Clin Med*. 2024; 13(5): 1361. doi: 10.3390/jcm13051361

26. Casto-Rebollo C, Argente MJ, García ML, Blasco A, Ibáñez-Escriche N. Effect of environmental variance-based resilience selection on the gut metabolome of rabbits. *Genet Sel Evol*. 2023; 55(1): 15. doi: 10.1186/s12711-023-00791-5

27. Chassaing B, Kumar M, Baker MT, Singh V, Vijay-Kumar M. Mammalian gut immunity. *Biomed J*. 2014; 37(5): 246-58. doi: 10.4103/2319-4170.130922

Сведения об авторах

Решетников Михаил Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Плоткин Дмитрий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, врач-хирург, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры общей хирургии им. В.М. Буянова института 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 туберкулеза, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Догондзе Марине Зауриевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, e-mail: marine-md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9161-466X>

Иванова Диана Александровна – доктор медицинских наук, ученый секретарь ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: d-ivanova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>

Зубань Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: pan_zuban@msn.com, <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>

Яблонский Петр 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 author

Mikhail N. Reshetnikov – Cand. Sc. (Med.), surgeon, leading researcher of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department; associate professor of the Department of Phthysiology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Dmitriy V. Plotkin – Dr. Sc. (Med.), associate professor, surgeon, leading researcher of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department; professor of Buyanov General Surgery Department, Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Tatyana I. Vinogradova – Dr. Sc. (Med.), professor, chief research officer at the Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; head of the Laboratory of Experimental Tuberculosis; e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Marine Z. Dogonadze – Cand. Sc. (Biol.), senior research at the Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: marine-md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9161-466X>

Diana A. Ivanova – Dr. Sc. (Med.), scientific secretary of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department; professor of the Department of Phthysiology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: d-ivanova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>

Oleg N. Zuban – Dr. Sc. (Med.), professor, deputy director for Research and Clinical Activities of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department; professor of the Department of Phthysiology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: pan_zuban@msn.com, <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>

Petr K. Yablonsky – Dr. Sc. (Med.), professor, director of the 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>