



Нарушения в репродуктивной системе при экспериментальном моделировании туберкулеза

С. И. КАЮКОВА, Н. В. СТЕРЖАНОВА, Б. В. НИКОНЕНКО

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

Для экспериментального моделирования туберкулеза используются животные различных видов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Особенности генетики и иммунологии животных при развитии туберкулеза в эксперименте изучены достаточно подробно. Кроме того, мыши, морские свинки, приматы широко используются для тестирования новых вакцин и лекарств-кандидатов. Моделирование туберкулеза в репродуктивных органах самок разработано значительно хуже, поскольку чаще используются искусственные подходы воспроизведения генитального туберкулеза, которые не соответствуют реальному развитию патологии у человека. В обзоре рассмотрены аспекты моделирования туберкулеза как системного инфекционного процесса, так и локального, в том числе с изучением нарушений в репродуктивной системе самок животных при развитии туберкулеза легких.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, туберкулез, экспериментальные животные, воспаление, микробиота

Для цитирования: Каюкова С. И., Стержанова Н. В., Никоненко Б. В. Нарушения в репродуктивной системе при экспериментальном моделировании туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 52-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-52-56>

Reproductive disorders in the experimental modeling of tuberculosis

S. I. KAYUKOVA, N. V. STERZHANOVA, B. V. NIKONENKO

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

For experimental modeling of tuberculosis, animals of various species are used, each of which has its own advantages and disadvantages. Specific characteristics of animal genetics and immunology during the development of tuberculosis in the experiment were studied in sufficient detail. In addition, mice, guinea pigs, and primates are widely used to test new vaccines and candidate drugs. Modeling of tuberculosis of reproductive organs of females has been developed much worse, since artificial approaches to reproducing genital tuberculosis which do not correspond to the real development of pathology in humans, are more often used. The review describes aspects of modeling tuberculosis as systemic and local infectious process including the study of disorders in the reproductive system of female animals during the development of pulmonary tuberculosis.

Key words: *M. tuberculosis*, tuberculosis, experimental animals, inflammation, microbiome

For citations: Kayukova S.I., Sterzhanova N.V., Nikonenko B.V. Reproductive disorders in the experimental modeling of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 52-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-52-56>

Животные модели являются незаменимыми инструментами в области биомедицинских исследований. Особенную значимость экспериментальные исследования приобретают при изучении инфекционных процессов.

Для воспроизведения различных моделей туберкулеза используются лабораторные животные, наиболее восприимчивые к микобактериальной туберкулезной инфекции: кролики, морские свинки, лабораторные мыши, американские хлопковые крысы, нечеловекообразные приматы [3, 4, 6, 21, 26, 27, 36, 38, 39, 44].

Использование мышей в экспериментальных моделях туберкулеза

В отличие от многих других экспериментальных животных мыши представляют собой уникальный инструмент для исследования различных феноменов и болезней. Благодаря широкому генетическому разнообразию сотен инбредных линий мышей (мутантных, конгенных, рекомбинантных, рекомбинантных инбредных, трансгенных и др.), а также их детальной генетической и иммунологической изученности, эти животные обеспечивают большие возможности для изучения патогенеза инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза [14, 29, 35, 37, 40]. Кроме того, преимущество лабораторных

мышей заключается в их небольших размерах, неприхотливости к условиям содержания, высокой скорости размножения, а также сходству их генного набора с человеческим почти на 80% [15].

В настоящее время экспериментальные исследования во фтизиатрии с использованием лабораторных мышей проводятся по нескольким основным направлениям. Изучаются: генетика восприимчивости к туберкулезу [30], что привело к картированию и клонированию генов, контролирующих течение туберкулезной инфекции и защитные механизмы против этой инфекции [31, 33, 34, 40, 41]; механизмы противотуберкулезного иммунитета, роль различных клеточных популяций и цитокинов [20, 43], развитие воспаления при туберкулезной инфекции [19, 28, 32], разработка и тестирование новых вакцин и лекарств-кандидатов [12, 18, 36]. Хотя органы дыхания являются первой мишенью для *M. tuberculosis*, туберкулез является системным заболеванием как с точки зрения формирования параспецифических реакций, так и при наличии диссеминации из легких в органы брюшной полости и малого таза.

Примечательность лабораторной мыши для изучения репродуктивных проблем заключается в полной идентичности ее мочеполовой системы

таковой у человека. Самка мыши имеет половые органы: яичники, маточные трубы, матку, влагалище и преддверие влагалища [8]. Аналогично человеческому организму в яичниках существует периферическая область, содержащая фолликулы (кору) и сосудистую часть. Существуют также соединительная ткань, поддерживающая структуру (строма яичников), и плотная белковая мембрана, построенная из кубовидного поверхностного эпителия [22].

Маточные трубы являются парным протоком, по которому яйцеклетки с поверхности яичника, куда они попадают во время овуляции, проводятся в полость матки. Слизистая оболочка маточной трубы выстлана мерцательным эпителием и имеет трубные складки. За слизистой оболочкой идут мышечная оболочка, подслизистая основа и серозная оболочка [17].

Матка, представляющая собой непарный мышечный орган, состоит из тела, двух рогов и шейки. Внутренняя слизистая оболочка матки (эндометрий) имеет железистую пластинку и выстлана цилиндрическим эпителием. Мышечная оболочка (миометрий) состоит из внутреннего циркулярного и косога слоев гладких мышечных волокон и наружного продольного слоя. Серозная оболочка (периметрий) покрывает матку снаружи, являясь ее висцеральной брюшиной [13].

Влагалище располагается в забрюшинном пространстве, ее слизистая оболочка выстлана многослойным плоским эпителием. Мышечная оболочка состоит из слоев гладких мышечных волокон – внутреннего кругового и наружного продольного. Серозная оболочка выражена только на краниальном конце влагалища [45].

Кроме того, у мыши имеется идентичная человеческому организму гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система, которая контролирует цирхоральный ритм секреции гонадотропинов, стимулирующих выброс тропных гормонов (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина) [10, 16]. В ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что в норме частота и амплитуда импульсов гонадотропинов существенно меняются в зависимости от фазы менструального цикла. Причем при сопоставлении пульсаций ЛГ и ФСГ в течение всего цикла у женщины и эстрального цикла у мышей выявлена их полная идентичность [19].

Экспериментальное моделирование генитального туберкулеза

Модель экспериментального легочного туберкулеза на мышах отработывалась и используется в течение длительного периода времени и в настоящее время имеет четкий алгоритм и ряд существенных преимуществ перед другими [15, 25, 37]. Экспериментальное воспроизведение генитального туберкулеза сопряжено с серьезными трудностями [23].

Впервые генитальный туберкулез был смоделирован в 1895 г. путем внутриматочной инъекции

M. tuberculosis самкам морских свинок [5]. В этих экспериментах авторы обнаружили туберкулезные поражения матки и лимфатических узлов околоматочной клетчатки. Наиболее выраженными были специфические изменения лимфатических путей. Такие экспериментальные модели уже давно повторяются учеными разных стран. Бактериальные культуры (*M. tuberculosis*) вводили самкам морских свинок с использованием интравагинальных, внутриматочных, внутрибрюшинных, алиментарных путей [1, 39].

Аналогичные модели исследованы с использованием самок кроликов, при этом *M. tuberculosis* вводили в полость матки или через хирургические подходы в брюшную полость [2, 9].

Это были искусственные модели заболевания, далекие от реального участия репродуктивных органов в туберкулезном процессе, наблюдаемом у человека. До сих пор не существует экспериментальной модели генитального туберкулеза, имитирующей процесс заболевания у человека – диссеминацию инфекции в полость малого таза при аэрозольном пути инфицирования.

Развитие туберкулеза в органах брюшной полости и малого таза традиционно считается вторичным процессом. Некоторые исследователи наблюдали у морских свинок и кроликов после аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis* распространение инфекции в брюшную полость с развитием туберкулеза печени, селезенки, поджелудочной железы, внутрибрюшных лимфатических узлов [24, 39].

Так, при экспериментальном моделировании туберкулеза легких продемонстрировано изменение состава кишечной микробиоты в раннем периоде аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis* [46].

В ряде исследований на модели экспериментального туберкулеза легких отмечены изменения репродуктивной системы самцов морских свинок и крыс в виде формирования туберкулезных поражений в семенных пузырьках и последующего угнетения репродуктивной функции [42].

Неспецифические воспалительные изменения в репродуктивных органах самок мышей при экспериментальном моделировании легочного туберкулеза

Впервые были изучены воспалительные изменения в репродуктивных органах самок мышей линии C57BL/6, которые имеют преимущества в стабильности и легкости разведения и чей геном был первым полностью секвенирован в 2005 г.

Внутривенное введение *M. tuberculosis* H37Rv самкам инбредных мышей линии C57BL/6 приводит к распространению туберкулезной инфекции в органы брюшной полости (селезенку через 14, 35, 90 дней после инфицирования) и малого таза (маточные рога через 90 дней после инфицирования). При этом последовательно развиваются экссудативно-некротический туберкулез легких, острое и хроническое воспаление неспецифического характера

в половых органах (влагалище, матке, маточных рогах). Воспалительный процесс в половых органах самок мышей сопровождается развитием анаэробного дисбиоза, наиболее выраженного через 35 дней после инфицирования *M. tuberculosis* [11].

При аэрозольном инфицировании *M. tuberculosis* у самок мышей линии C57BL/6 происходило снижение общей бактериальной массы в микробиоте влагалища. Также зафиксированы изменения по *Enterobacterium* spp., *Prevotella bivia/porphyromonas* spp., *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp. У самок мышей инбредной линии C57BL/6 этих представителей микробного сообщества можно отнести к маркерам вагинального дисбиоза, формирующегося в ответ на развитие туберкулезной инфекции в легких. Проведенное морфологическое исследование показало отсутствие признаков воспаления в репродуктивных органах самок мышей линии C57BL/6 через 3 и 7 сут после воздушно-капельного инфицирования *M. tuberculosis*. С увеличением сроков инфицирования (через 15, 32 и 62 дня) регистрировали

развитие неспецифического воспаления в виде эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрации от незначительной до умеренной степени выраженности, которые расценивали как проявление местной токсико-аллергической (параспецифической) реакции в ответ на инфицирование и последовательное развитие туберкулезного процесса [7].

В обоих экспериментах морфологическое исследование репродуктивных органов (влагалища и маточных рогов) у самок мышей линии C57BL/6, независимо от пути инфицирования *M. tuberculosis*, установило развитие неспецифического тканевого воспаления через 14-15 дней инфицирования, которое имело тенденцию к хронизации через 62-90 дней. Примечателен факт, что при внутривенном введении *M. tuberculosis* обнаружены в маточных рогах ДНК *M. tuberculosis* на всех сроках инфицирования и *M. tuberculosis* через 90 дней инфицирования, при воздушно-капельном введении *M. tuberculosis* отсутствовали ДНК *M. tuberculosis*, *M. tuberculosis*, гистологических признаков генитального туберкулеза не выявлено при обоих методах инфицирования [7, 11].

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Адинцова С. А. Роль эндокринного и аутоиммунного компонентов в патогенезе и клинике туберкулеза женских половых органов (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1973. - 37 с.
2. Блохин Н. Н., Кузавова Н. И., Беляшева Т. В., Момот Д. С. Экспериментальная модель генитального туберкулеза у кроликов // Пробл. туб. - 1973. - Т. 51, № 9. - С. 86-87.
3. Бушмелева П. В. Новые экспериментальные модели для биологической пробы при диагностике туберкулеза сельскохозяйственных животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Новосибирск, 2011. - 22 с.
4. Витовская М. Л., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В., Добровольская О. А., Федорова Е. А., Черняева Е. К., Духовлинов И. В., Симбирцев А. С. Протективная способность кандидатной вакцины, содержащей рекомбинантный белок TB10.4, в экспрессионной системе клеток *E. coli* при экспериментальном туберкулезе // Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17. - Иммунология туберкулеза. Специальный выпуск. - 16 с.
5. Доброклонский В. И. Возможно ли проникновение бугорчатой заразы в тело через половые органы // Врач. - 1895. - Т. 16, № 19. - С. 521-523, 552-567.
6. Еремеев В. В., Евстифеев В. В., Пospelov А. Л., Орлова С. Ю., Kaufmann S. H. E. Изучение влияния дефицит сапозина D на течение туберкулезной инфекции в экспериментальной модели // Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17. - Иммунология туберкулеза. Специальный выпуск. - 16 с.
7. Каюкова С. И., Донников А. Е., Бочарова И. В., Туманова Е. Л., Гергерт В. Я., Эргешов А. Э., Никоненко Б. В. Изменение микробиоты и развитие неспецифического воспаления в половых органах самок мышей инбредной линии C57BL/6 при аэрозольном инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2019. - Т. 167, № 15. - С. 586-590.
8. Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л., Маслюков П. М. Анатомия лабораторной мыши // Санкт-Петербург. - 2012. - С. 139-154.
9. Осовская А. М., Суркова Л. К. Модель экспериментального генитального туберкулеза. // Пробл. туб. - 1973. - Т. 51, № 9. - С. 75-78.
10. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Вихляевой Е. М. - М: МИА. - 3-е издание. - 2006 г. - 784 с.

REFERENCES

1. Adintsova S.A. Rol endokrinnogo i autoimmunnogo komponentov v patogeneze i klinike tuberkuleza zhenskikh polovyykh organov (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie. Avtoref. diss. dokt. med. nauk). [The role endocrine and autoimmune components in pathogenesis and symptoms of female genital tuberculosis. Synopsis of doct. diss.]. Moscow, 1973, 37 p.
2. Blokhin N.N., Kuzavova N.I., Belyasheva T.V., Momot D.S. The experimental model of genital tuberculosis in rabbits. *Probl. Tub.*, 1973, vol. 51, no. 9, pp. 86-87. (In Russ.)
3. Bushmeleva P.V. *Novye eksperimentalnye modeli dlya biologicheskoy proby pri diagnostike tuberkuleza selskokhozyajstvennykh zhivotnykh.* Avtoref. diss. kand. biol. nauk. [New experimental models for biological tests in diagnostics of tuberculosis of live-stock animals. Synopsis of cand. diss.]. Novosibirsk, 2011, 22 p.
4. Vitovskaya M.L., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V., Dobrovolskaya O.A., Fedorova E.A., Chernyaeva E.K., Dukhovlinov I.V., Simbirtsev A.S. The protective ability of the candidate vaccine containing the TB10.4 recombinant protein in the expression system of *E. coli* cells in experimental tuberculosis. *Meditinskaya Immunologiya*, 2015, vol. 17, Immunologiya Tuberkuleza. Special Issue, 16 p. (In Russ.)
5. Dobroklonskiy V.I. Can the tubercle infection get into the human body through reproductive organs? *Vrach*, 1895, vol. 16, no. 19, pp. 521-523, 552-567. (In Russ.)
6. Eremeev V.V., Evstifeev V.V., Pospelov A.L., Orlova S.Yu., Kaufmann S.H.E. Study of the effect of saposin D deficiency on the course of tuberculosis infection in an experimental model. *Meditinskaya Immunologiya*, 2015, vol. 17, Immunologiya Tuberkuleza. Special Issue, 16 p. (In Russ.)
7. Kayukova S.I., Donnikov A.E., Bocharova I.V., Tumanova E.L., Gergert V.Ya., Ergeshov A.E., Nikonenko B.V. Changes in microbiome and the development of nonspecific inflammation in the genitals of female mice of the C57BL/6 inbred strain with aerosol infection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2019, vol. 167, no. 15, pp. 586-590. (In Russ.)
8. Nozdrachev A.D., Polyakov E.L., Maslyukov P.M. *Anatomiya laboratornoy myshi*. [Anatomy of a laboratory mouse]. St. Petersburg, 2012, pp. 139-154.
9. Osovskaya A.M., Surkova L.K. The model of experimental genital tuberculosis. *Probl. Tub.*, 1973, vol. 51, no. 9, pp. 75-78. (In Russ.)
10. *Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii*. [Guidelines on endocrine gynecology]. Vikhlyayeva E.M., eds., Moscow, MIA Publ., 3rd revision, 2006, 784 p.

11. Сухих Г. Т., Бочарова И. В., Донников А. Е., Лепеха Л. Н., Демикхова О. В., Уварова Е. В., Березовский Ю. С., Смирнова Т. Г. Особенности воспалительного процесса репродуктивных органов самок мышей C57BL/6 при экспериментальном туберкулезе // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2015. – Т. 160, № 12. – С. 754-758. [https://doi: 10.1007/s10517-016-3310-9](https://doi.org/10.1007/s10517-016-3310-9).
12. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H. W., Neefs J. M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Lounis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // *Science*. – 2005. – Vol. 307 (5707). – P. 223-227.
13. An online Atlas of the private histology of the laboratory mouse. <http://ctr.genpath.net/static/atlas/mousehistology>.
14. Apt A.S. Are mouse models of human mycobacterial diseases relevant? *Genetics says: «yes!»* // *Immunology*. – 2011. – № 134. – P. 109-115.
15. Apt A., Kramnik I. Man and mouse TB: contradictions and solutions // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2009. – № 89. – P. 195-198.
16. Clarke I. J., Cummins J. T. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes // *Endocrinology*. – 1982. – Vol. 111, № 5. – P. 1737-1739.
17. Cook M. J. *The Anatomy of the Laboratory Mouse*, Academic Press, 1965. <http://www.informatics.jax.org/cookbook>.
18. Daniel N., Lounis N., Ji B. et al. Antituberculosis activity of once weekly rifapentine-containing regimens in mice // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – № 161. – P. 1572-1577.
19. *Episodic Hormone Secretion (from Basic Science to Clinical Application)* / Eds. T. Wagner, M. Filicori. – Hamelin: TM-Verlag, 1987. – 260 p.
20. Eruslanov E.B., Lyadova I. V., Kondratieva T. K., Majorov K. B., Scheglov I. V., Orlova M. O., Apt A. S. 2005. Neutrophil responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible and resistant mice // *Infect. Immun.* – № 73. – P. 1744-1753.
21. Flynn J. L., Gideon H. P., Mattila J. T., Lin P. L. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis // *Immunol. Rev.* – 2015. – № 264. – P. 60-73. doi: 10.1111/imr.12258.
22. Frith C.H., Ward J.M. Color atlas of neoplastic and non neoplastic lesions in aging mice elsevier. – 1988. <http://Www.Informatics.Jax.org/frithbook/index.shtml>.
23. Grace G. A., Devaleenal D. B., Natrajan M. Genital tuberculosis in females // *Ind. J. Med. Res.* – 2017. – № 145. – P. 425-436. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1550_15.
24. Gueno G., Nedeltchev, Tirumalai R., Raghunand, Mandeep S., Jassal et al. Extrapulmonary dissemination of *Mycobacterium bovis* but not *Mycobacterium tuberculosis* in a bronchoscopic rabbit model of cavitary tuberculosis // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 598-603.
25. Gupta U. D., Katoch V. M. Animal models of tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2005. – Vol. 85, № 5-6. – P. 277-293.
26. Hübner M. P., Killoran K. E., Rajnik M., Wilson S., Yim K. C., Torrero M. N., Morris C. P., Nikonenko B., Blanco J. C., Hemming V. G., Mitre E. Chronic helminth infection does not exacerbate *Mycobacterium tuberculosis* infection // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2012. – № 6. – P. e1970. doi: 10.1371/journal.pntd.0001970.
27. Jeevan A., Yoshimura T., Foster G., McMurray D.N. Effect of *Mycobacterium bovis* BCG vaccination on interleukin-1 beta and RANTES mRNA expression in guinea pig cells exposed to attenuated and virulent mycobacteria // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 1245-1253.
28. Kapina M. A., Shepelkova G. S., Avdeenko V. G., Guseva A. N., Kondratieva T. K., Evstifeev V. V., Apt A. S. 2011. Interleukin-11 drives early lung inflammation during *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible mice // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. e21878.
29. Kramnik I. Genetic dissection of host resistance to *Mycobacterium tuberculosis*: the sst1 locus and the Ipr1 gene // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 321. – P. 123-148.
30. Kramnik I., Dietrich W. F., Demant P., Bloom B. R. Genetic control of resistance to experimental infection with virulent *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. (U SA)*. – 2000. – Vol. 97, № 15. – P. 8560-8565.
31. Logunova N., Korotetskaya M., Polshakov V., Apt A. The QTL within the H2 complex involved in the control of tuberculosis infection in mice is the classical class II H2-Ab1 gene // *PLoS Genet.* – 2015. – Vol. 11, № 11. – P. e1005672. doi: 10.1371/journal.pgen.1005672.
32. Lyadova I. V., Tsiganov E. N., Kapina M. A., Shepelkova G. S., Sosunov V. V., Radaeva T. V., Majorov K. B., Shmitova N. S., van den Ham H. J., Ganusov V. V., De Boer R. J., Racine R., Winslow G. M. In mice, tuberculosis progression is associated with intensive inflammatory response and the accumulation of Gr-1 cells in the lungs // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e10469.
11. Sukhikh G.T., Bocharova I.V., Donnikov A.E., Lepekha L.N., Demikhova O.V., Uvarova E.V., Berезovskiy Yu.S., Smirnova T.G. Specifics of inflammation in reproductive organs of female mice of C57BL/6 in experimental tuberculosis. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2015, vol. 160, no. 12, pp. 754-758. (In Russ.) [https://doi: 10.1007/s10517-016-3310-9](https://doi.org/10.1007/s10517-016-3310-9).
12. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H.W., Neefs J.M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Lounis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2005, vol. 307(5707), pp. 223-227.
13. An online Atlas of the private histology of the laboratory mouse. <http://ctr.genpath.net/static/atlas/mousehistology>.
14. Apt A.S. Are mouse models of human mycobacterial diseases relevant? *Genetics says: «yes!»*. *Immunology*, 2011, no. 134, pp. 109-115.
15. Apt A., Kramnik I. Man and mouse TB: contradictions and solutions. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2009, no. 89, pp. 195-198.
16. Clarke I.J., Cummins J.T. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology*, 1982, vol. 111, no. 5, pp. 1737-1739.
17. Cook M.J. *The Anatomy of the Laboratory Mouse*, Academic Press, 1965. <http://www.informatics.jax.org/cookbook>.
18. Daniel N., Lounis N., Ji B. et al. Antituberculosis activity of once weekly rifapentine-containing regimens in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, no. 161, pp. 1572-1577.
19. *Episodic Hormone Secretion (from Basic Science to Clinical Application)*. T. Wagner, M. Filicori, eds. Hamelin, TM-Verlag, 1987, 260 p.
20. Eruslanov E.B., Lyadova I.V., Kondratieva T.K., Majorov K.B., Scheglov I.V., Orlova M.O., Apt A.S. 2005. Neutrophil responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible and resistant mice. *Infect. Immun.*, no. 73, pp. 1744-1753.
21. Flynn J.L., Gideon H.P., Mattila J.T., Lin P.L. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis. *Immunol. Rev.*, 2015, no. 264, pp. 60-73. doi: 10.1111/imr.12258.
22. Frith C.H., Ward J.M. Color atlas of neoplastic and non neoplastic lesions in aging mice elsevier. 1988. <http://Www.Informatics.Jax.org/frithbook/index.shtml>.
23. Grace G.A., Devaleenal D.B., Natrajan M. Genital tuberculosis in females. *Ind. J. Med. Res.*, 2017, no. 145, pp. 425-436. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1550_15.
24. Gueno G., Nedeltchev, Tirumalai R., Raghunand, Mandeep S., Jassal et al. Extrapulmonary dissemination of *Mycobacterium bovis* but not *Mycobacterium tuberculosis* in a bronchoscopic rabbit model of cavitary tuberculosis. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, no. 2, pp. 598-603.
25. Gupta U.D., Katoch V.M. Animal models of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2005, vol. 85, no. 5-6, pp. 277-293.
26. Hübner M.P., Killoran K.E., Rajnik M., Wilson S., Yim K.C., Torrero M.N., Morris C.P., Nikonenko B., Blanco J.C., Hemming V.G., Mitre E. Chronic helminth infection does not exacerbate *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2012, no. 6, pp. e1970. doi: 10.1371/journal.pntd.0001970.
27. Jeevan A., Yoshimura T., Foster G., McMurray D.N. Effect of *Mycobacterium bovis* BCG vaccination on interleukin-1 beta and RANTES mRNA expression in guinea pig cells exposed to attenuated and virulent mycobacteria. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, pp. 1245-1253.
28. Kapina M.A., Shepelkova G.S., Avdeenko V.G., Guseva A.N., Kondratieva T.K., Evstifeev V.V., Apt A.S. 2011. Interleukin-11 drives early lung inflammation during *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible mice. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 7, pp. e21878.
29. Kramnik I. Genetic dissection of host resistance to *Mycobacterium tuberculosis*: the sst1 locus and the Ipr1 gene. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2008, vol. 321, pp. 123-148.
30. Kramnik I., Dietrich W.F., Demant P., Bloom B.R. Genetic control of resistance to experimental infection with virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 2000, vol. 97, no. 15, pp. 8560-8565.
31. Logunova N., Korotetskaya M., Polshakov V., Apt A. The QTL within the H2 complex involved in the control of tuberculosis infection in mice is the classical class II H2-Ab1 gene. *PLoS Genet.*, 2015, vol. 11, no. 11, pp. e1005672. doi: 10.1371/journal.pgen.1005672.
32. Lyadova I.V., Tsiganov E.N., Kapina M.A., Shepelkova G.S., Sosunov V.V., Radaeva T.V., Majorov K.B., Shmitova N.S., van den Ham H.J., Ganusov V.V., De Boer R.J., Racine R., Winslow G.M. In mice, tuberculosis progression is associated with intensive inflammatory response and the accumulation of Gr-1 cells in the lungs. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10469.

33. Mitsos L. M., Cardon L. R., Fortin A., Ryan L., LaCourse R., North R. J., Gros P. Genetic control of susceptibility to infection with *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *Genes Immun.* – 2000. – № 1. – P. 467-477.
34. Mitsos L. M., Cardon L. R., Ryan L., LaCourse R., North R. J., Gros P. Susceptibility to tuberculosis: a locus on mouse chromosome 19 (Trl-4) regulates *Mycobacterium tuberculosis* replication in the lungs // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2003. – № 100. – P. 6610-6615.
35. Nikonenko B. V., Apt A. S. Drug testing in mouse models of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2013. – № 93. – P. 285-290. Review.
36. Nikonenko B., Reddy V.M., Bogatcheva E., Protopopova M., Einck L., Nacy C. A. Therapeutic efficacy of SQ641-NE against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – № 58. – P. 587-589.
37. Orme I. M. The mouse as a useful model of tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2003. – № 83. – P. 12-15.
38. Orme I. M. Mouse and guinea pig models for testing new tuberculosis vaccines // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2005. – № 85. – P. 13-17.
39. Palanisamy G. S., Smith E. E., Shanley C. A., Ordway D. J., Orme I. M., Basaraba R. J. Disseminated disease severity as a measure of virulence of *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig mode // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2008. – № 88. – P. 295-306. doi: 10.1016/j.tube.2007.12.003.
40. Pan H., Yan B. S., Rojas M., Shebzukhov Y. V., Zhou H., Kobzik L., Higgins D. E., Daly M. J., Bloom B. R., Kramnik I. Ipr1 gene mediates innate immunity to tuberculosis // *Nature*. – 2005. – № 434. – P. 767-772.
41. Sánchez F., Radaeva T. V., Nikonenko B. V., Persson A. S., Sengul S., Schalling M., Schurr E., Apt A. S., Lavebratt C. Multigenic control of disease severity after virulent *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // *Infect. Immun.* – 2003. – № 71. – P. 126-131.
42. Shayakhmetova G. M., Bondarenko L. B., Kovalenko V. M. Damage of testicular cell macromolecules and reproductive capacity of male rats following co-administration of ethambutol, rifampicin, isoniazid and pyrazinamide // *Interdiscip. Toxicol.* – 2012. – 5, № 1. – P. 9-14.
43. Shepelkova G., Evstifeev V., Majorov K., Bocharova I., Apt A. Therapeutic effect of recombinant mutated interleukin 11 in the mouse model of tuberculosis // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 214, № 3. – P. 496-501. doi: 10.1093/infdis/jiw176.
44. Subbian S., Tsenova L., Yang G., O'Brien P., Parsons S., Peixoto B., Taylor L., Fallows D., Kaplan G. Chronic pulmonary cavity tuberculosis in rabbits: a failed host immune response. *Open Biol.* – 2011. – № 1. – P. 110016. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.110016>.
45. Suckow M. A., Danneman P., Brayton C. The laboratory mouse Boca Raton., 2007. The laboratory mouse / eds H. J. Hedrich, G. Bullock. – New York. – 2004.
46. Winglee K., Eloje-Fadros E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e97048.
33. Mitsos L.M., Cardon L.R., Fortin A., Ryan L., LaCourse R., North R.J., Gros P. Genetic control of susceptibility to infection with *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Genes Immun.*, 2000, no. 1, pp. 467-477.
34. Mitsos L.M., Cardon L.R., Ryan L., LaCourse R., North R.J., Gros P. Susceptibility to tuberculosis: a locus on mouse chromosome 19 (Trl-4) regulates *Mycobacterium tuberculosis* replication in the lungs. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2003, no. 100, pp. 6610-6615.
35. Nikonenko B.V., Apt A.S. Drug testing in mouse models of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2013, no. 93, pp. 285-290. Review.
36. Nikonenko B., Reddy V.M., Bogatcheva E., Protopopova M., Einck L., Nacy C.A. Therapeutic efficacy of SQ641-NE against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, no. 58, pp. 587-589.
37. Orme I.M. The mouse as a useful model of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2003, no. 83, pp. 12-15.
38. Orme I.M. Mouse and guinea pig models for testing new tuberculosis vaccines. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2005, no. 85, pp. 13-17.
39. Palanisamy G.S., Smith E.E., Shanley C.A., Ordway D.J., Orme I.M., Basaraba R.J. Disseminated disease severity as a measure of virulence of *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig mode. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, no. 88, pp. 295-306. doi: 10.1016/j.tube.2007.12.003.
40. Pan H., Yan B.S., Rojas M., Shebzukhov Y.V., Zhou H., Kobzik L., Higgins D.E., Daly M.J., Bloom B.R., Kramnik I. Ipr1 gene mediates innate immunity to tuberculosis. *Nature*, 2005, no. 434, pp. 767-772.
41. Sánchez F., Radaeva T.V., Nikonenko B.V., Persson A.S., Sengul S., Schalling M., Schurr E., Apt A.S., Lavebratt C. Multigenic control of disease severity after virulent *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *Infect. Immun.*, 2003, no. 71, pp. 126-131.
42. Shayakhmetova G.M., Bondarenko L.B., Kovalenko V.M. Damage of testicular cell macromolecules and reproductive capacity of male rats following co-administration of ethambutol, rifampicin, isoniazid and pyrazinamide. *Interdiscip. Toxicol.*, 2012, 5, no. 1, pp. 9-14.
43. Shepelkova G., Evstifeev V., Majorov K., Bocharova I., Apt A. Therapeutic effect of recombinant mutated interleukin 11 in the mouse model of tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 214, no. 3, pp. 496-501. doi: 10.1093/infdis/jiw176.
44. Subbian S., Tsenova L., Yang G., O'Brien P., Parsons S., Peixoto B., Taylor L., Fallows D., Kaplan G. Chronic pulmonary cavity tuberculosis in rabbits: a failed host immune response. *Open Biol.*, 2011, no. 1, pp. 110016. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.110016>.
45. Suckow M.A., Danneman P., Brayton C. The laboratory mouse Boca Raton., 2007. The laboratory mouse. H.J. Hedrich, G. Bullock, eds., New York, 2004.
46. Winglee K., Eloje-Fadros E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 5, pp. e97048.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Каюкова Светлана Ивановна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник фтизиатрического отдела.
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

Стержанова Наталья Валерьевна

аспирант иммунологического отдела.
E-mail: info@vera-lab.ru

Никоненко Борис Владимирович

ведущий научный сотрудник иммунологического отдела.
E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Sveltana I. Kayukova

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Phthisiology Department.
Email: kajukovalnp@gmail.com

Natalia V. Sterzhanova

Postgraduate Student of Immunology Department.
Email: info@vera-lab.ru

Boris V. Nikonenko

Leading Researcher of Immunology Department.
Email: boris.nikonenko52@gmail.com