

УДК 616-006+616-002.5+616-091+616-092

<https://doi.org/10.52420/umj.24.5.50>

<https://elibrary.ru/MOBCUF>



Особенности молекулярного взаимодействия карциномы легкого и туберкулеза в эксперименте

Георгий Михайлович Агафонов^{1,2✉}, Григорий Геннадьевич Кудряшов¹, Юлия Сергеевна Крылова¹, Татьяна Станиславовна Зубарева¹, Игорь Моисеевич Кветной^{1,2}, Пётр Казимирович Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

✉ gm.agafonov@spbniif.ru

Аннотация

Введение. Рак легкого и туберкулез возглавляют список социально значимых болезней во всем мире. Основы взаимодействия двух патологических процессов в настоящий момент до конца не изучены.

Цель исследования — изучить влияние туберкулеза легких на развитие злокачественной опухоли легкого.

Материалы и методы. Использована модель (патент RU 2800964 C1) эпидермоидной опухоли Льюис (LLC) и генерализованного туберкулеза (штаммы H37Rv и 5582) мышей линии C57BL/6. Сформировано 5 групп лабораторных животных: изолированный туберкулез (с различной чувствительностью), изолированная LLC и 2 группы сочетанной патологии с различной чувствительностью *M. tuberculosis*. Выполнено иммуногистохимическое исследование образцов легкого с определением относительной экспрессии TNF-α, PCNA и MMP-9.

Результаты. Относительная экспрессия MMP-9 в группах сочетанной патологии статистически значимо ниже, чем в группе изолированной опухоли: LLC + H37Rv — 2,60; LLC + 5582—3,00; LLC — 8,90 ($p = 0,043$). Относительная экспрессия TNF-α не имела статистически значимых различий при сравнении групп сочетанной патологии и изолированной опухоли: LLC + H37Rv — 1,35; LLC + 5582—3,70; LLC — 1,70. Статистически значимо более высокий показатель экспрессии TNF-α наблюдался в группах мышей, инфицированных штаммом *M. tuberculosis* 5582. Относительная экспрессия PCNA статистически значимо ниже при сравнении групп сочетанной патологии и изолированной опухоли: LLC + H37Rv — 8,50; LLC + 5582—14,30; LLC — 36,45 ($p = 0,012$).

Обсуждение. Полученные данные продемонстрировали, что инфицирование мышей с LLC штаммами *M. tuberculosis* приводит к подавлению опухоль-индуцированной экспрессии MMP-9 и снижению экспрессии PCNA, что может указывать на подавление процессов метастазирования и пролиферации опухолевых клеток. Уровень экспрессии TNF-α значимо не различался между группами, что не позволило сделать предположение о его влиянии на течение сочетанной патологии.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать об онкосупрессивном влиянии туберкулеза легких на развитие опухоли легкого.

Ключевые слова: рак легкого, туберкулез, сочетание рака легкого и туберкулеза, иммуногистохимическое исследование, TNF-α, MMP-9, PCNA

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования утвержден независимым этическим комитетом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии как соответствующий требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS No. 123), Директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (версия 2013 г.).

Для цитирования: Особенности молекулярного взаимодействия карциномы легкого и туберкулеза в эксперименте / Г.М. Агафонов, Г.Г. Кудряшов, Ю.С. Крылова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 5. С. 50–63. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.5.50>. EDN: <https://elibrary.ru/MOBCUF>.

Features of Molecular Interaction Between Lung Carcinoma and Tuberculosis In Vivo

Georgii M. Agafonov^{1,2✉}, Grigorii G. Kudriashov¹, Julia S. Krylova¹, Tatiana S. Zubareva¹, Igor M. Kvetnoy^{1,2}, Piotr K. Yablonskiy^{1,2}

¹ Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉ gm.agafonov@spbniif.ru

Abstract

Introduction. The mechanisms of interaction between lung cancer and tuberculosis (TB) are not fully understood. **The aim of the study** is to study the effect of pulmonary tuberculosis on the lung cancer.

Materials and methods. The study utilized a model (Patent RU 2800964 C1) of isolated Lewis lung carcinoma (LLC) and generalized TB (H37Rv and 5582 strains) in C57BL/6 mice. Five groups of laboratory animals were formed: isolated tuberculosis (different *M. tuberculosis* susceptibility), isolated LLC, and 2 groups with combined pathology. An immunohistochemical analysis for TNF- α , PCNA, and MMP-9 was completed.

Results. The relative expression of MMP-9 in the groups with combined pathology was significantly lower than in the isolated tumor group: LLC + H37Rv — 2.60; LLC + 5582—3.00; LLC — 8.90 ($p = 0.043$). The relative expression of TNF- α showed no statistically significant differences between the combined pathology groups and the isolated tumor group: LLC + H37Rv — 1.35; LLC + 5582—3.70; LLC — 1.70. A statistically significant increase in TNF- α expression was observed in mice infected with the drug-resistant *M. tuberculosis* strain (5582). The relative expression of PCNA was significantly lower in the combined pathology groups compared to the isolated tumor group: LLC + H37Rv — 8.50; LLC + 5582 — 14.30; LLC — 36.45 ($p = 0.012$).

Discussion. Data demonstrated that TB led to the suppression of tumor-induced MMP-9 expression, reduction in PCNA expression. This may indicate the suppression of metastasise, cell proliferation. The TNF- α expression level didn't differ significantly between the groups.

Conclusion. The obtained data may suggest an oncosuppressive effect of tuberculosis on the lung tumors.

Keywords: lung cancer, tuberculosis, concomitant lung cancer and tuberculosis, immunohistochemistry, TNF- α , MMP-9, PCNA

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by the Independent Ethics Committee of the Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology as compliant with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123), and the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes. The research was conducted in compliance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki (2013 version).

For citation: Agafonov GM, Kudriashov GG, Krylova US, Zubareva TS, Kvetnoy IM, Yablonskiy PK. Features of molecular interaction between lung carcinoma and tuberculosis in vivo. *Ural Medical Journal*. 2025;24(5):50–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.5.50>. EDN: <https://elibrary.ru/MOBCUF>.

Список сокращений

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ — иммуногистохимический

ЛЧ-ТБ — лекарственно-чувствительный туберкулез

МЛУ-ТБ — туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью

ТБ — туберкулез

ahpC — ген фермента алкил-гидроксид редуктазы C (англ. alkyl hydroperoxide reductase C gene)

Akt — протеин-киназа B (англ. protein kinase B)

ATM — белок, мутированный при атаксии-телеангиэктазии (англ. ataxia telangiectasia mutated)

Foxp3+ — белок семейства FOX (англ. forkhead box protein P3)

inhA — ген фермента редуктаза белка-носителя эноил-ацила (англ. enoyl-acyl carrier protein reductase gene)

katG — ген фермента каталазы-пероксидазы (англ. catalase-peroxidase gene)

LLC — карцинома легкого Льюис (англ. lung Lewis carcinoma)

Me — медиана (англ. median)

MMP — матриксная металлопротеиназа (англ. matrix metalloproteinase)

PCNA — ядерный антиген пролиферации клеток (англ. proliferating cell nuclear antigen)

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (англ. 1st and 3rd quartiles)

rpoB — ген β-субъединицы полимеразы рибонуклеиновой кислоты (англ. beta subunit of ribonucleic acid polymerase gene)

STAT3 — преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (англ. signal transducer and activator of transcription 3)

TNF-α — фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha)

Введение

Проблема сочетанной патологии рака и туберкулеза (ТБ) является актуальной для мирового здравоохранения: в настоящее время раком легкого в мире страдает около 2,5 млн человек; по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, этот показатель увеличится до 3,5 млн к 2035 г., 4,3 млн к 2045 г. Вопреки прогрессу в лечении опухолей этой локализации злокачественные новообразования бронхолегочной системы остаются на первом месте по смертности — 1,8 млн смертей; при этом прогнозируемая динамика сходна со встречаемостью — 2,6 млн и 3,2 млн смертей в 2035 и 2045 гг. соответственно [1]. ТБ-инфекция ежегодно выявляется у более чем 10 млн человек и, несмотря на успехи в диагностике и лечении, приводит к смерти более 1 млн человек каждый год¹. Множество популяционно-эпидемиологических исследований демонстрирует связь между этими патологическими процессами, указывая на повышенный риск развития второй патологии — как одновременно, так и в отсроченном периоде. Однако вопросы взаимодействия 2 заболеваний при их сочетании остаются недостаточно изученными. Помимо известных трудностей диагностики и стадирования рака легкого у больных ТБ важной представляется задача разработки алгоритмов лечения 2 заболеваний, которые в настоящий момент отсутствуют. В сложившейся ситуации очевидна необходимость дальнейших исследований механизмов возникновения подобного сочетания, а в перспективе и разработки таргетных препаратов.

¹ Global Tuberculosis Report / World Health Organization. 2024. XV, 50 p. URL: <https://clck.ru/3PuaaB> (date of access: 19.06.2025).

Коллективом авторов в 2022 г. разработана мышинная модель¹ сочетания рака и ТБ легких. В ходе эксперимента получены данные [2], указывающие на подавление активности опухолевого процесса на фоне генерализованного ТБ, требующие дальнейшего изучения вопроса для понимания механизмов подобного взаимодействия.

Целью настоящего исследования стала оценка молекулярного взаимодействия между опухолевым и инфекционным процессом *in vivo* на разработанной модели сочетания карциномы легкого Льюис (англ. lung Lewis carcinoma, LLC) и ТБ.

Материалы и методы

В оригинальном экспериментальном исследовании реализована модель на мышах линии C57BL/6 в возрасте 2 месяцев. Животные содержались в условиях сертифицированного вивария Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии в клетках системы NexGenMouse IVC Cage&Rack (Allentown, LLC, США) со встроенной системой вентиляции и кондиционирования воздуха, естественной сменой светового режима.

Для воспроизведения опухолевого процесса использовалась эпидермоидная LLC. Животным (мышам) была трансплантирована опухоль посредством внутримышечного введения 10 %-й опухолевой взвеси в объеме 0,2 мл.

Для инфицирования животных использовались два штамма *Mycobacterium tuberculosis*:

- 1) референсный штамм *M. tuberculosis* H37Rv (из коллекции Научного центра экспертизы средств медицинского применения);
- 2) клинический штамм *M. tuberculosis* 5582 со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) (изониазид, рифампицин, пипразинамид, стрептомицин) и различными сочетаниями мутаций в генах *rpoB* (резистентность к рифампицину), *katG*, *inhA*, *ahpC*² (устойчивость к изониазиду). Микобактериальную суспензию трехнедельных штаммов второй генерации инокулировали модельным животным в латеральную хвостовую вену в дозе 10⁶ микробных клеток в 0,2 мл 0,9 %-го раствора натрия хлорида.

Для сравнительного анализа сформированы следующие группы:

- 1) лекарственно-чувствительный ТБ (ЛЧ-ТБ) — мыши без опухоли, зараженные ТБ (животные, зараженные штаммом *M. tuberculosis* H37Rv);
- 2) МЛУ-ТБ — мыши без опухоли, зараженные ТБ (животные, зараженные лекарственно-устойчивым штаммом *M. tuberculosis* 5582);
- 3) LLC — мыши-опухоленосители, не зараженные ТБ (животные, которым трансплантирована эпидермоидная LLC);
- 4) LLC + ЛЧ-ТБ — мыши-опухоленосители, зараженные штаммом *M. tuberculosis* H37Rv (животные, которым одновременно с заражением лекарственно-чувствительной микобактерией туберкулеза трансплантировали эпидермоидную LLC);
- 5) LLC + МЛУ-ТБ — мыши-опухоленосители, зараженные штаммом *M. tuberculosis* 5582 (животные, которым одновременно с заражением лекарственно-устойчивой микобактерией туберкулеза трансплантировали эпидермоидную LLC).

¹ Патент № 2800964 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования сочетанной патологии карциномы легкого и туберкулеза : № 2022132233 : заявл. 08.12.2022 : опубл. 01.08.2023 / Г. Г. Кудряшов, А. О. Нефедов, Г. В. Точильников [и др.] ; заявитель СПб НИИФ. 16 с. EDN: <https://elibrary.ru/MWOVGF>.

² *rpoB* — ген β -субъединицы полимеразы рибонуклеиновой кислоты (англ. beta subunit of ribonucleic acid polymerase gene). *katG* — ген фермента каталазы-пероксидазы (англ. catalase-peroxidase gene). *inhA* — ген фермента редуктазы белка-носителя эноил-ацила (англ. enoyl-acyl carrier protein reductase gene). *ahpC* — ген фермента алкил-гидроксид редуктазы С (англ. alkyl hydroperoxide reductase C gene).

Животные выведены из эксперимента на 21-е сутки методом цервикальной дислокации.

Для иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания выполнены серийные срезы толщиной 4–6 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном (Gerhard Menzel B. V. & Co. KG, Германия). Исследования проводились на депарафинизированных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Для верификации экспрессии использовались первичные антитела: Anti-MMP9 (ab58803), Anti-PCNA (ab29), Anti-TNF alpha (ab1793) (Abcam Ltd., Великобритания; разведение 1 : 100). Полученные микропрепараты сканировались с применением сканера препаратов Leica Aperio AT2 с последующим анализом с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Германия). Полученные данные относительной площади экспрессии маркеров MMP-9, TNF- α и PCNA¹ измерялись в условных единицах. Относительная площадь экспрессии рассчитывается как отношение площади экспрессии маркера к площади исследуемой ткани.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 4.8.0 (ООО «СтатТех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*англ.* median, Me), а также 1-го и 3-го квартилей (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса; апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,050$.

Результаты

Результаты исследования площади экспрессии MMP-9 в группах животных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты ИГХ-исследования экспрессии MMP-9 в материале экспериментальных животных (используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Группа	<i>n</i>	Me [Q ₁ ; Q ₃]	min–max	<i>p</i>
1. ЛЧ-ТБ	17	2,00 [1,10; 3,20]	0,30–16,00	1–2–3–4–5 = 0,062 3–4–5 = 0,043
2. МЛУ-ТБ	17	3,00 [2,10; 4,40]	0,50–24,00	
3. LLC	13	8,90 [2,50; 20,50]	1,00–34,80	
4. LLC + ЛЧ-ТБ	20	2,60 [1,55; 5,78]	0,10–8,80	
5. LLC + МЛУ-ТБ	16	3,00 [1,38; 4,55]	0,50–15,20	

Примечание: указаны значения *p*, значимые для исследования и формирования выводов.

Из таблицы видно, что площадь экспрессии MMP-9 в образцах опухоли и окружающей ткани мышей из группы изолированной эпидермоидной LLC была статистически значимо выше ($p = 0,043$), чем в группах животных с сочетанием рака легкого и туберкулеза, независимо от спектра лекарственной устойчивости микобактерии. Вид срезов и диаграммы

¹ MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9-го типа (*англ.* matrix metalloproteinase-9). TNF- α — фактор некроза опухоли альфа (*англ.* tumor necrosis factor alpha). PCNA — ядерный антиген пролиферирующих клеток (*англ.* proliferating cell nuclear antigen).

площадей экспрессии, типичных для каждой из исследованных групп мышей с LLC, представлены на рис. 1, 2.

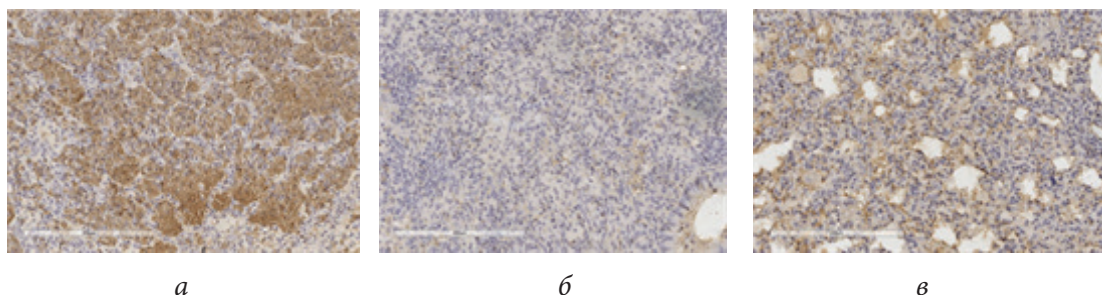


Рис. 1. Экспрессия MMP-9 в легочной ткани на 21-й день (ИГХ-исследование, $\times 200$):
а — группа 1 (LLC); б — группа 2 (LLC + ЛЧ-ТБ); в — группа 3 (LLC + МЛУ-ТБ)

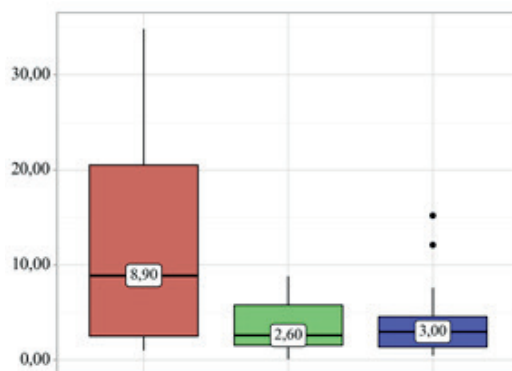


Рис. 2. Сравнение площадей экспрессии MMP-9 между группами мышей с LLC:
красный — LLC; зеленый — LLC + ЛЧ-ТБ; синий — LLC + МЛУ-ТБ

Характеристика площадей экспрессии TNF- α в зависимости от группы животных отражена в табл. 2. Экспрессия TNF- α в группе 4 (LLC + ЛЧ-ТБ) статистически значимо ниже в сравнении с группами 2 (МЛУ-ТБ) и 5 (LLC + МЛУ-ТБ) — $p = 0,044$ и $p = 0,007$ соответственно (рис. 3, 4).

Таблица 2

Результаты ИГХ-исследования экспрессии TNF- α в материале экспериментальных животных (используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Группа	n	Me [Q ₁ ; Q ₃]	min-max	p
1. ЛЧ-ТБ	17	1,20 [0,50; 2,40]	0,20–9,60	0,003* 4–2 = 0,044* 5–4 = 0,007* 3–4 = 0,114 3–5 = 0,193
2. МЛУ-ТБ	17	3,00 [1,70; 5,20]	0,50–24,00	
3. LLC	18	1,70 [0,93; 4,25]	0,40–13,80	
4. LLC + ЛЧ-ТБ	50	1,35 [0,40; 2,65]	0,00–17,10	
5. LLC + МЛУ-ТБ	29	3,70 [1,60; 6,40]	0,10–9,10	

Примечание: в таблице продемонстрированы статистически значимые различия (отмечены *) и клинически значимые с сочетанной патологией.

Показано, что площадь экспрессии TNF- α в образцах тканей была наибольшей в группах мышей, инфицированных лекарственно-устойчивым штаммом *M. tuberculosis*. Вид ти-

пичных срезов, где показана экспрессия TNF-α в легочной ткани на 21-й день, представлен на рис. 3.

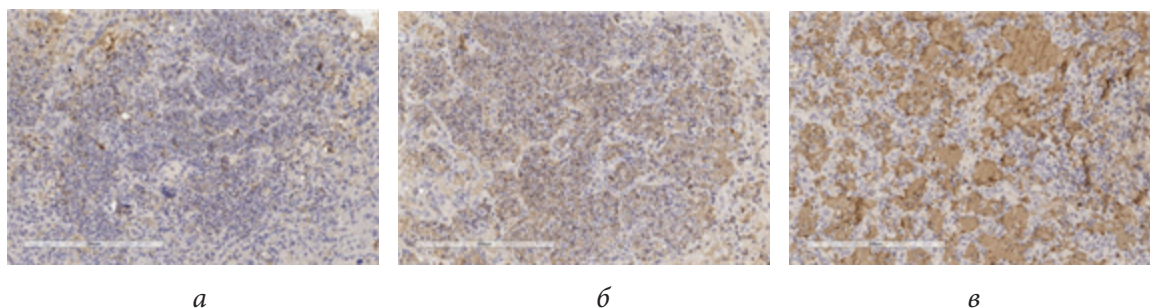


Рис. 3. Экспрессия TNF-α в легочной ткани на 21-й день (ИГХ-исследование, ×200):
а — группа 1 (LLC); б — группа 2 (LLC + ЛЧ-ТБ); в — группа 3 (LLC + МЛУ-ТБ)

Наглядно сравнение площади экспрессии TNF-α между группами сравнения представлено на рис. 4.

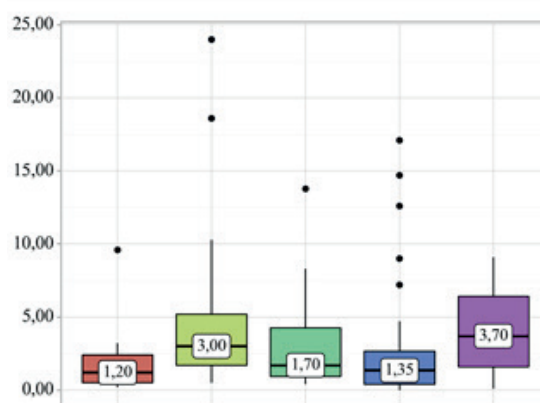


Рис. 4. Сравнение площадей экспрессии TNF-α между экспериментальными группами:
красный — ЛЧ-ТБ; салатовый — МЛУ-ТБ; зеленый — LLC; синий — LLC + ЛЧ-ТБ;
фиолетовый — LLC + МБУ-ТБ

Таким образом, показано, что, несмотря на то что Ме площади экспрессии в группе изолированной опухоли была более чем в 2 раза ниже, эти различия статистически не значимы ($p = 0,193$).

Результаты исследования экспрессии PCNA представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты ИГХ-исследования экспрессии PCNA в материале экспериментальных животных (используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Группа	n	Ме [Q ₁ ; Q ₃]	min–max	p
3. LLC	12	36,45 [18,22; 61,17]	1,50–77,00	0,012* 4–3 = 0,010* 5–3 = 0,092
4. LLC + ЛЧ-ТБ	43	8,50 [3,75; 15,90]	0,30–50,90	
5. LLC + МЛУ-ТБ	15	14,30 [6,15; 33,75]	1,40–53,60	

Примечание: в таблице продемонстрированы статистически значимые различия (отмечены *) и клинически значимые с сочетанной патологией.

Из таблицы видно, что площадь экспрессии PCNA в образцах опухоли и окружающих тканей статистически значимо ниже в группах сочетанной патологии (LLC + ЛЧ-ТБ и LLC + МЛУ-ТБ) по сравнению с группой с изолированной опухолью (LLC) — $p = 0,012$ (рис. 5, 6).

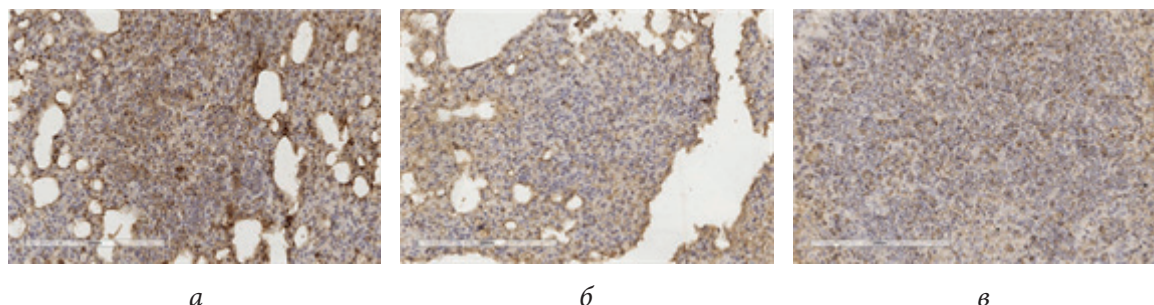


Рис. 5. Экспрессия PCNA в легочной ткани на 21-й день (ИГХ-исследование, $\times 200$):
а — группа 3 (LLC); б — группа 4 (LLC + ЛЧ-ТБ); в — группа 5 (LLC + МЛУ-ТБ)

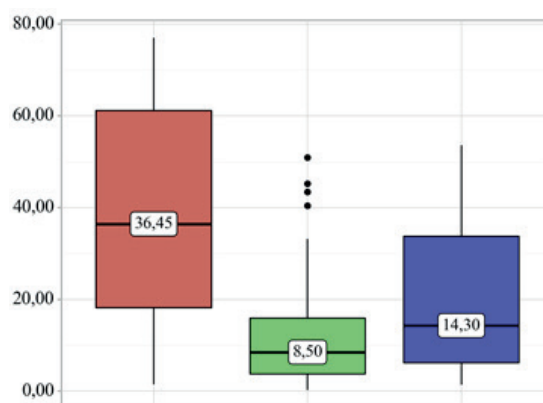


Рис. 6. Сравнение площадей экспрессии PCNA между группами мышей с LLC:
красный — LLC; зеленый — LLC + ЛЧ-ТБ; синий — LLC + МЛУ-ТБ

Обсуждение

При изучении ранее описанной модели LLC и ТБ на мелких животных нашим коллективом уже демонстрировались морфологические особенности течения сочетанной патологии [2, 3]: развитие опухолевого процесса в условиях активной ТБ-инфекции протекало замедленными темпами, что приводило к лучшей выживаемости мышей с сочетанной патологией в сравнении с группой лабораторных животных с изолированной LLC. Кроме того, показано, что порядок развития патологических процессов влияет на распространенность злокачественной опухоли — при инфицировании мышей с предварительно привитой LLC наблюдались меньшие размеры опухолевого узла, множественные некрозы в его структуре, минимальные метастатические изменения и преобладание ТБ-процесса в легочной ткани в сравнении с группой одномоментного заражения [3]. Полученные результаты позволили предположить, что имеются определенные молекулярные механизмы, стимулируемые *M. tuberculosis* и приводящие к подавлению тех или иных этапов онкогенеза.

В противоположность этому в исследовании Я. Жу и др. (англ. Y. Zhou et al.) [4] модели одномоментного инфицирования мышей C57BL/6 штаммом *M. tuberculosis* H37Rv (интраперитонеальное введение) и прививки LLC (подкожная инъекция без уточнения локализа-

ции) показано, что ТБ-инфекция способствовала развитию большего по диаметру и весу опухолевого узла, а также повышению уровня популяции Т-регуляторных лимфоцитов Foxp3+¹. Этот пул клеток [5] способствует пролиферации клеток немелкоклеточного рака легкого, а также повышает его инвазивный и метастатический потенциал через стимуляцию эпителиально-мезенхимального перехода, повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов, MMP-2 и MMP-9. При этом авторы [4] демонстрировали показатели на 40-й день после инфицирования и прививки опухоли, не сообщая о продолжительности жизни мышей и их количестве, доживших до 40-го дня, тогда как по нашим данным большинство мышей с сочетанной патологией погибали в период с 21-го по 28-й день. Очевидно, что разные экспериментальные модели сочетания рака легкого и ТБ, не подразумевают прямого сравнения результатов, однако представляют определенный интерес.

Для изучения взаимодействий воспалительного процесса, вызванного *M. tuberculosis*, и опухоли LLC принято решение определить экспрессию наиболее изученных маркеров, связанных с процессом жизнедеятельности опухоли (независимо от гистологического подтипа): TNF- α , MMP-9 и PCNA.

Дегградация экстрацеллюлярного матрикса под действием MMP совместно с процессом эпителиально-мезенхимального перехода (одним из ключевых процессов патогенеза сочетанной патологии [6]) обеспечивают фундаментальные свойства опухоли: миграцию, инфильтрацию и метастазирование [7]. MMP-9 запускает процесс динамического ремоделирования внеклеточной стромы (воздействует на агрекан, коллагеновые волокна, эластин, фибронектин, ламинин, гликозаминогликаны и различные сигнальные белки) [8]. Активность MMP-9 ассоциирована с фрагментацией дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), приводит к разрушению поли-(аденозиндифосфатрибоза)-полимераз в ядерном матриксе, препятствуя репарации тканей в опухолях, способствует активации трансформирующего фактора роста-бета, экспрессии рецептора эпидермального фактора роста, тип 2, и ингибированию апоптоза [9], стимулирует ангиогенез путем дегградации коллагена сосудистой стенки и стимуляции секреции фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста фибробластов-бета [10]. Высокий уровень MMP-9 у пациентов с карциномой легкого характеризуется большей распространенностью опухолевого процесса и более низкой дифференцировкой опухоли в сравнении с гипоекспрессорами [11, 12].

ТБ-процесс, в частности туберкулема, характеризуется повышением уровня MMP-9, и он коррелирует со степенью активности воспалительного процесса [13–16]. MMP ответственны за формирование распада в ТБ-очагах [13, 17], MMP-9 играет роль в процессе диссеминации ТБ-инфекции [18].

По данным нашего исследования, ТБ-инфекция приводит к подавлению опухоль-индуцированной экспрессии MMP-9. Это может приводить к подавлению звеньев патогенеза последующего метастазирования. Эти данные могут указывать на роль инфекции лишь в предотвращении процесса метастазирования, а не подавлении уже начавшейся диссеминации опухолевого процесса. Ш. Цао и др. (англ. S. Cao et al.) [19], напротив, утверждают, что *M. tuberculosis* усиливает процесс метастазирования LLC, однако их лабораторные животные изначально представляли собой метастатическую модель, созданную путем введения опухолевой взвеси в кровоток мыши. По данным исследования, модель сочетанной патологии характеризовалась как бóльшим числом, так и бóльшим объемом вторичных очагов в легких в сравнении с изолированной опухолью. В исследовании Я. Жу и др. [4]

¹ Foxp3+ — белок семейства FOX (англ. forkhead box protein P3).

представлены графики, демонстрирующие количество опухолевых узлов при внутривенном введении взвеси LLC, которые также указывают на стимуляцию метастазирования при инфицировании мышей штаммом H37Rv.

TNF- α — провоспалительный цитокин, стимулирующий пролиферацию и неоангиогенез клеток, миграцию и адгезию опухолевых клонов всех гистологических типов и локализаций [20]. Однако В. Лю и др. (*англ.* W. Liu et al.) демонстрируют, что интраперитонеальное введение TNF- α ингибирует клеточную пролиферацию, адгезию клеток и рост опухолевого узла у мышей с опухолью легкого A549 [21]. В зависимости от концентрации TNF- α в опухолевом окружении он оказывает противоположные эффекты: в низких дозах индуцирует ангиогенез, высоких — приводит к обширному некрозу сосудистой стенки [22].

ТБ-инфекция, вызывая хроническое воспаление, способствует повышенной продукции TNF- α — цитокин необходим для формирования гранулемы, рекрутирования и активации макрофагов. Неконтролируемая гиперпродукция TNF- α приводит к митохондриальному повреждению, избыточному образованию активных форм кислорода, избыточному воспалению, некрозу тканей и прогрессированию инфекции [23]. Этот эффект реализуется активацией рецептора TNF- α I типа. Через сигнальный путь рецептора II типа цитокин усиливает пролиферацию клеток окружающей легочной ткани [24] и тем самым способствует развитию опухоли.

Гиперпродукция TNF- α и интерлейкина-6, которая характерна и для рака легкого, и для ТБ-инфекции, ассоциирована как с лимфогенным, так и гематогенным метастазированием [25].

По нашим данным, экспрессия маркера при инфицировании ЛЧ-ТБ демонстрировала более низкие значения в сравнении с изолированной опухолью, в то время как в группах МЛУ-ТБ повышенная экспрессия была связана с более обширным и тяжелым инфекционным процессом. Синергизм в активации гиперпродукции TNF- α наиболее вероятно приводит к дозозависимому некрозу как окружающей здоровой ткани, так и опухолевой. Однако полученные различия не были статистически значимы, что не позволяет сделать выводы о роли TNF- α в патогенезе сочетанной патологии.

PCNA принимает участие в репликации ДНК (участвует в процессинге ДНК-полимеразы δ), ремоделировании хроматина, репарации ДНК, расхождении сестринских хроматид, регулирует различные этапы клеточного цикла, апоптоз [26]. Фосфорилирование PCNA под действием ростовых факторов, в частности рецептора эпидермального фактора роста, приводит к активации ATM/Akt-сигнального пути¹ и последующей активации эпителиально-мезенхимального перехода [27]. При немелкоклеточном раке легкого PCNA совместно с внутриклеточной сигнальной молекулой STAT3² ускоряет пролиферацию клеток, появление новых клонов опухолевых клеток, подавляет процесс апоптоза [28]. При анализе образцов опухоли легкого в сравнении с интактной окружающей тканью наблюдается повышенная экспрессия длинных некодирующих фрагментов рибонуклеиновой кислоты PCNA, которые кратно повышают пролиферативную активность и выживаемость клеточных линий рака легкого A549 и H1299 [29]. С. Е и др. (*англ.* X. Ye et al.) [30] продемонстрировали, что высокая экспрессия PCNA положительно коррелировала с размером опухоли, наличием метастазов, стадией заболевания, а также была характерна для менее дифферен-

¹ ATM — Белок, мутированный при атаксии-телеангиэктазии (*англ.* ataxia telangiectasia mutated). Akt — Протеин-киназа B (*англ.* protein kinase B).

² STAT3 — преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (*англ.* signal transducer and activator of transcription 3).

цированных опухолей у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Стоит отметить, что в эксперименте [31] высокая экспрессия PCNA была в прямой зависимости с выживаемостью клеток и в обратной с их инвазивными свойствами. Последняя особенность также подтверждается и результатами метаанализа [32]: риск выявить сосудистую инвазию оказался в 2,5 раза ниже в группе позитивной экспрессии маркера. Высокий уровень PCNA был характерен для подгруппы плоскоклеточного рака легкого (58,4 % пациентов), и он повышал риск худшего прогноза общей выживаемости на 35 %.

Аспекты регуляции и особенности экспрессии PCNA под воздействием *M. tuberculosis* малоизучены. Известно, что ТБ-инфекция приводит к повышению уровня PCNA по сравнению с образцами здоровой ткани легкого, однако этот росткратно уступает пику экспрессии при раке легкого [33].

Полученные данные продемонстрировали, что инфицирование мышей с ЛСС штаммами *M. tuberculosis* приводит к кратному снижению экспрессии PCNA и тем самым подавлению процессов деления клеток и развития опухолевого процесса. Механизм подавления экспрессии в условиях микобактериальной инфекции в настоящий момент остается неизвестным.

Заключение

Исследование экспрессии MMP-9, PCNA и TNF- α при сочетании рака легкого и ТБ позволило сделать предположение о потенциальном онкосупрессивном воздействии инфекционного процесса на развитие опухоли. Реакция макроорганизма на *M. tuberculosis* может препятствовать развитию опухоли в таких условиях, несмотря на известные эпидемиологические данные о повышении риска опухолей на фоне ТБ.

Однако повышение уровня TNF- α у мышей с опухолью при заражении ТБ может также свидетельствовать о проонкогенном потенциале, что указывает на противоречивость данных и требует дальнейшего изучения.

Эти предварительные данные могут быть учтены при дальнейшей разработке проблемы рака и ТБ как в контексте патогенеза, так и вопросах разработки новых видов лечения с учетом активной разработки таргетных анти-MMP-9 и анти-TNF- α препаратов.

Список источников | References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229–263. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Kudriashov GG, Nefedov AO, Tochilnikov GV, Zmitrichenko YG, Krylova YS, Dogonadze MZ, et al. Original experimental model of tuberculosis and lung cancer. *Pediatrician*. 2022;13(5):33–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13533-42>.
3. Krylova YuS, Kudriashov GG, Tochilnikov GV, Vinogradova TI, Dokhov MA, Yablonskiy PK. Biological model of lung cancer combination and tuberculosis: Development for preclinical study of rational combinations of targeted antitumor and antituberculosis therapy. *Molecular Medicine*. 2024;22(2):23–28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2024-02-04>.
4. Zhou Y, Hu Z, Cao S, Yan B, Qian J, Zhong H. Concomitant Mycobacterium tuberculosis infection promotes lung tumor growth through enhancing Treg development. *Oncology Reports*. 2017;38(2):685–692. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2017.5733>.
5. Ziółkowska-Suchanek I, Żurawek M. FOXP3: A player of immunogenetic architecture in lung cancer. *Genes*. 2024;15(4):493. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes15040493>.
6. Agafonov GM, Kudriashov GG, Krylova YuS, Zubareva TS, Kvetnoy IM, Yablonskiy PK. Lung cancer and pulmonary tuberculosis: Key features of molecular mechanisms of concomitant disease. *Progress in Physiological Science*. 2024;55(3):58–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0301179824030045>.

7. Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(1):146. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23010146>.
8. Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, Torres-Romero JC, Arana-Argáez V, Lara-Riegos J, et al. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:01370. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01370>.
9. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in tumour pathogenesis and progression. *Cancers*. 2014; 6(1):240–296. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers6010240>.
10. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Rosa CCD La, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>.
11. Shao W, Wang W, Xiong XG, Cao C, Yan TD, Chen G, et al. Prognostic impact of MMP-2 and MMP-9 expression in pathologic stage IA non-small cell lung cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2011;104(7): 841–846. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.22001>.
12. Zhang Y, Wu JZ, Zhang JY, Xue J, Ma R, Cao HX, et al. Detection of circulating vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in non-small cell lung cancer using Luminex multiplex technology. *Oncology Letters*. 2014;7(2):499–506. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1718>.
13. Esmedlyaeva DS, Alekseeva NP, Novitskaya TA, Dyakova MYe, Ariel IV, Grigoriev BM, et al. Inflammatory activity and markers of extracellular matrix destruction in pulmonary tuberculoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2):112–119. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-112-119>.
14. Elkington PT, Ugarte-Gil CA, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2011;38(2):456–464. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00015411>.
15. Ong CWM, Elkington PT, Friedland JS. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;190(1):9–18. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2106PP>.
16. Kumar NP, Moideen K, Nancy A, Viswanathan V, Thiruvengadam K, Sivakumar S, et al. Association of plasma matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase levels with adverse treatment outcomes among patients with pulmonary tuberculosis. *JAMA Network Open*. 2020;3(12):e2027754. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.27754>.
17. Ordonez AA, Tasneen R, Pokkali S, Xu Z, Converse PJ, Klunk MH, et al. Mouse model of pulmonary cavitory tuberculosis and expression of matrix metalloproteinase-9. *Disease Models and Mechanisms*. 2016; 9(7):779–788. PMID: <https://pubmed.gov/27482816>.
18. Rohlwick UK, Walker NF, Ordonez AA, Li YJ, Tucker EW, Elkington PT, et al. Matrix metalloproteinases in pulmonary and central nervous system tuberculosis — a review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1350. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20061350>.
19. Cao S, Li J, Lu J, Zhong R, Zhong H. *Mycobacterium tuberculosis* antigens repress Th1 immune response suppression and promotes lung cancer metastasis through PD-1/PDL-1 signaling pathway. *Cell Death & Disease*. 2019;10(2):44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1237-y>.
20. Voronina EV, Lobanova NV, Yakhin IR, Romanova NA, Seregin YA. Role of tumor necrosis factor alpha in immune pathogenesis of different diseases and its significance for evolving anticytokine therapy with monoclonal antibodies. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(6):797–806. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-797-806>.
21. Liu W, Chen X, He Y, Tian Y, Xu L, Ma Y, et al. TNF- α inhibits xenograft tumor formation by A549 lung cancer cells in nude mice via the HIF-1 α /VASP signaling pathway. *Oncology Reports*. 2019;41(4):2418–2430. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2019.7026>.
22. Benoot T, Piccioni E, De Ridder K, Goyvaerts C. TNF α and immune checkpoint inhibition: Friend or foe for lung cancer? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8691. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22168691>.
23. Mootoo A, Stylianou E, Arias MA, Reljic R. TNF- α in tuberculosis: A cytokine with a split personality. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*. 2009;8(1):53–62. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152809787582543>.
24. Yuk JM, Kim JK, Kim IS, Jo EK. TNF in human tuberculosis: A double-edged sword. *Immune Network*. 2024;24(1):e4. DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2024.24.e4>.
25. Shang GS, Liu L, Qin YW. IL-6 and TNF- α promote metastasis of lung cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Oncology Letters*. 2017;13(6):4657–4660. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6048>.
26. Strzalka W, Ziemienowicz A. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): A key factor in DNA replication and cell cycle regulation. *Annals of Botany*. 2011;107(7):1127–1140. DOI: <https://doi.org/10.1093/aob/mcq243>.
27. Peng B, Ortega J, Gu L, Chang Z, Li GM. Phosphorylation of proliferating cell nuclear antigen promotes cancer progression by activating the ATM/Akt/GSK3 β /Snail signaling pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(17):7037–7045. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007897>.

28. Wang L, Kong W, Liu B, Zhang X. Proliferating cell nuclear antigen promotes cell proliferation and tumorigenesis by up-regulating STAT3 in non-small cell lung cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;104:595–602. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.071>.
29. Wu C, Zhu X, Xia L, Wang L, Yu W, Guo Q, et al. High expression of long noncoding RNA PCNA-AS1 promotes non-small-cell lung cancer cell proliferation and oncogenic activity via upregulating CCND1. *Journal of Cancer*. 2020;11(7):1959–1967. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.39087>.
30. Ye X, Ling B, Xu H, Li G, Zhao X, Xu J, et al. Clinical significance of high expression of proliferating cell nuclear antigen in non-small cell lung cancer. *Medicine*. 2020;99(16):e19755. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019755>.
31. Chen X, Sun J, Wang Y. Expressions of CD44, PCNA and MRP1 in lung cancer tissues and their effects on proliferation and invasion abilities of lung cancer cell line 95D. *Journal of BUON*. 2021;26(1):72–78. PMID: <https://pubmed.gov/33721434>.
32. Fan J, Zhou X, Huang J, Wang X, Che G. Prognostic roles of PCNA expressions in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;9(3):5655–5665. Available from: <https://clck.ru/3PuS8f> (accessed: 19 June 2025).
33. Chai Q, Lu Z, Liu Z, Zhong Y, Zhang F, Qiu C, et al. Lung gene expression signatures suggest pathogenic links and molecular markers for pulmonary tuberculosis, adenocarcinoma and sarcoidosis. *Communications Biology*. 2020;3(1):604. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01318-0>.

Информация об авторах

Георгий Михайлович Агафонов — торакальный хирург, стажер-исследователь, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: gm.agafonov@spbniif.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1701-4180>

Григорий Геннадьевич Кудряшов — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела пульмонологии и торакальной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2810-8852>

Юлия Сергеевна Крылова — кандидат медицинских наук, патологоанатом, старший научный сотрудник центра молекулярной биомедицины, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: info@spbniif.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8698-7904>

Татьяна Станиславовна Зубарева — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник центра молекулярной биомедицины, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: tz6.6@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9518-2916>

Игорь Моисеевич Кветной — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра молекулярной биомедицины, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры патологии, медицинский институт, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7302-5581>

Пётр Казимирович Яблонский — доктор медицинских наук, профессор, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, медицинский институт, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: glhirurgb2@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Information about the authors

Georgiy M. Agafonov  — Thoracic Surgeon, Trainee-Researcher, Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: gm.agafonov@spbniif.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1701-4180>

Grigori G. Kudriashov — Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Head of the Department of Pulmonology and Thoracic Surgery, Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2810-8852>

Julia S. Krylova — Candidate of Sciences (Medicine), Pathologist, Senior Researcher of the Center of Molecular Biomedicine, Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: info@spbniif.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8698-7904>

Tatiana S. Zubareva — Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher of the Center of Molecular Biomedicine, Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: tz6.6@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9518-2916>

Igor M. Kvetnoy — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Center of Molecular Biomedicine, Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Pathology, Institute of Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7302-5581>

Piotr K. Yablonskii — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Hospital Surgery, Institute of Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: glhirurb2@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Рукопись получена: 30 мая 2025. Одобрена после рецензирования: 25 августа 2025. Принята к публикации: 21 октября 2025.

Received: 30 May 2025. Revised: 25 August 2025. Accepted: 21 October 2025.