

УДК: 616-06, 616.24-002.5, 616.24-006

## РАК И ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ: ОБЗОР КЛЮЧЕВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

© 2024 г. Г. М. Агафонов<sup>a, b, \*</sup>, Г. Г. Кудряшов<sup>a</sup>, Ю. С. Крылова<sup>a</sup>,  
Т. С. Зубарева<sup>a</sup>, И. М. Кветной<sup>a, b</sup>, П. К. Яблонский<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 191036 Россия

<sup>b</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Санкт-Петербург, 199034 Россия

\*e-mail: g.agafonov.98@gmail.com

Поступила в редакцию 17.01.2024 г.

После доработки 19.02.2024 г.

Принята к публикации 25.03.2024 г.

Рак легкого и туберкулез органов дыхания являются значимыми проблемами для мирового здравоохранения, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. Клинико-экспериментальные исследования позволили подробно изучить механизмы развития патологических процессов, лежащих в основе обоих заболеваний, влияние болезней на макроорганизм, различные варианты лекарственной терапии. По данным популяционных исследований, взаимовлияние двух процессов не вызывает никаких сомнений – в равной степени как активный туберкулез и посттуберкулезные изменения являлись факторами риска возникновения неопластического процесса, так и злокачественная опухоль создавала благоприятные условия и предпосылки к развитию микобактериальной инфекции. Однако вопросы механизмов взаимодействия этих двух заболеваний при их сочетании остаются открытыми и недостаточно изученными. В представленном обзоре литературы подробно описаны варианты сочетания рака легкого и туберкулеза легких, патофизиологические основы взаимовлияния инфекционного и неопластического процессов: модуляция иммунного ответа *Mycobacterium tuberculosis* и опухоли легкого; сигнальные пути онкогенеза, активируемые туберкулезной инфекцией; механизмы эпителиально-мезенхимального перехода в посттуберкулезных рубцовых изменениях и его роль в формировании так называемой «скарциномы»; взаимосвязь опухоль-опосредованной и туберкулез-ассоциированной иммуносупрессии; роль сигнального пути PD-1:PD-L и влияние современных видов противоопухолевой иммунотерапии на течение данных патологических процессов. В заключительной части обзора представлены собственные данные экспериментальных исследований сочетания рака и туберкулеза на лабораторной модели, обозначены перспективные направления изучения данного вопроса.

**Ключевые слова:** сочетание рака и туберкулеза, рак легкого, туберкулез легких

**DOI:** 10.31857/S0301179824030045 **EDN:** BVJJKM

### ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого и туберкулез органов дыхания являются одними из основных проблем мирового здравоохранения, сопровождаясь высокими показателями заболеваемости и смертности. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. в мире зарегистрировано 2 206 771 новых случаев рака легкого (11.4% среди всех онкологических нозологий – 2-е место) и 1 796 144 смертей от рака легкого (18% – 1-е место). В России за тот же год зарегистрировано 63 883 новых случаев (10.8%, 3-е место, преимущественно мужчины – 49.1 на

100 тысяч населения) и 54 368 смертей (17.8%, 2-е место) [84].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пик выявления новых случаев заболевания туберкулезом наблюдался в 2019 г. – 7.1 млн человек, с последующим снижением этого количества до 5.8 млн в 2020 г. (уровень 2012 г.) и ростом до 6.4 млн в 2021 (уровень 2016–2017 г). Таким образом, по состоянию на 2021 г. в мире проживает 10.6 млн человек с туберкулезом [103].

В 2021 г. было зарегистрировано около 1.4 млн смертей у ВИЧ-негативных и 187 тыс. среди

ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом (снижение на 5.9% за период с 2015 по 2021 гг.). По данным ВОЗ, в 2019 г. туберкулез был на 13 месте среди всех причин смерти населения от заболеваний [103].

Впервые сосуществование легочного туберкулеза и карциномы легкого было описано G. Baule в 1810 г. [13]. В ряде систематических обзоров и мета-анализов авторы обращали внимание на наличие взаимосвязи между раком легкого и туберкулезом. За период с 1966 по 2009 г. было выявлено, что у некурящих пациентов с туберкулезом риск развития рака легкого выше в 1.78 раз, чем у пациентов без туберкулеза [55]. Распространенность злокачественных новообразований среди пациентов с туберкулезом была в 1.6 раз выше (любая локализация) и в 3.2 раза выше для рака легкого, чем у пациентов без туберкулеза, по данным исследований за период с 1980 по 2021 г. [60].

Abdehad с соавторами опубликовали в 2022 г. крупный мета-анализ (50 290 пациентов в исследуемой группе и 846 666 пациентов в группе контроля), в котором выявили корреляцию между наличием туберкулеза и частотой различных типов опухолей легкого. Авторы показали, что туберкулез легких повышает риск развития рака легкого в 2.7 раза, в том числе аденокарциномы – в 2.6 раза, мелкоклеточного рака – в 2.1 раза, плоскоклеточного рака в 3.6 раза [6].

По данным Hwang и соавторов, наличие туберкулеза в анамнезе повышало в 2.06 раза риск заболеваемости раком легкого (на основании данных анализа 982 797 пациентов). В странах с высоким бременем туберкулеза риск развития злокачественных новообразований легких у пациентов, инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ), повышался в 2.57 раза [42]. Результаты некоторых исследований показали, что диагностированный в раннем возрасте туберкулез и женский пол являлись независимыми факторами риска развития рака легкого [74].

Туберкулез легких также является фактором риска вторичного опухолевого поражения легких. Метастазы в легочную паренхиму обнаруживались в 1.67 раза чаще у пациентов с сочетанием онкологического заболевания и туберкулеза по сравнению с группой неинфицированных туберкулезом пациентов. Следует отметить, наличие туберкулеза легких по-разному влияет на метастатическую активность опухолей различных локализаций. Так, при меланоме метастазы в легких выявлялись в 1.08 раза чаще у больных с туберкулезом, при колоректальном раке – в 1.5 раза чаще, при раке молочной железы – в 2.05 раза, при саркоме мягких тканей – в 2.1 раза [38].

Таким образом, результаты популяционных исследований указывают на неоспоримую связь между двумя патологическими процессами – туберкулезом и раком легкого. Множество эпидемиологических исследований демонстрируют кратный рост частоты туберкулезного поражения у пациентов с злокачественным процессом в легком и *vice versa*. Однако механизмы взаимного влияния заболеваний и патофизиологические основы развития одного заболевания на фоне другого остаются до конца не изученными.

#### ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ СОЧЕТАНИЯ РАКА ЛЕГКОГО И ТУБЕРКУЛЕЗА

В научных публикациях описаны три возможных варианта сочетания рака легкого и туберкулеза легкого:

- две патологии, протекающие независимо друг от друга;
- возникновение рака легкого на фоне туберкулезного процесса и/или в зоне посттуберкулезных изменений;
- возникновение туберкулеза на фоне онкологического заболевания, в том числе и на фоне противоопухолевой терапии.

#### РАК ЛЕГКОГО НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

Хроническое воспаление является известным триггером возникновения альтераций в клеточном геноме и последующих этапов канцерогенеза. Одним из возможных механизмов возникновения рака легкого при туберкулезе является локальная иммуносупрессия на фоне длительно существующей инфекции. Высокая частота рака легкого, диссеминированной саркомы Капоши, неходжкинской лимфомы у пациентов с ВИЧ-инфекцией или инфекцией, вызванной *Mycobacterium avium*-комплексом, дает возможность предположить, что эти состояния связаны с переходом от воспалительной дисплазии к злокачественной неоплазии [62]. Кроме того, одним из модуляторов воспалительного ответа на микобактериальную инфекцию является поверхностный шапероно-подобный полипептидный белковый комплекс GroEL2 (основной стимулятор иммунного ответа на введение туберкулина). При разрушении полипептидных связей под действием сериновой протеазы Hip1 “мономер” GroEL2 оказывает угнетающее воздействие на врожденный иммунный ответ [34].

Попадая в дыхательные пути, Микобактерия туберкулеза (МБТ), прежде всего, фагоцитируется макрофагами и дендритными клетками – первой

линией защиты. Альвеолярные макрофаги, захватившие клетки микобактерий, начинают продуцировать ИЛ-1, который повышает проницаемость альвеолярной базальной мембраны, что, с одной стороны, способствует выходу клеток к месту инфекции, а с другой – проникновению микобактерий в легочный интерстиций [24]. После распознавания МБТ макрофаги секретируют цитокины ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-18, чтобы запустить каскад реакций для синтеза интерферона-гамма (ИФН $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Помимо этого, в макрофагах запускается процесс поляризации (дифференцировка с обретением определенных свойств) [64]. Макрофаги в процессе поляризации делятся на 2 типа: М1-тип (провоспалительный) и М2-тип (противовоспалительный и способствующий регенерации тканей) [32]. Провоспалительные М1-макрофаги способны выступать как эффекторы противоопухолевой защиты (их высокая концентрация ассоциирована с более благоприятным течением онкологического заболевания), в то время как М2-популяция содействует стимуляции ангиогенеза, рекрутированию лейкоцитов и общей иммуносупрессии, развитию опухоли как в первичных, так и в метастатических очагах через деструкцию базальной мембраны [96].

Процесс поляризации обратимый – другие клетки или патогены через сигнальные молекулы могут влиять на процесс обратной дифференцировки макрофагов [14]. Переходу на М2-ответ способствует белок ESAT-6, который в начале болезни играет роль провоспалительного агента, стимулируя выработку ИЛ-6, а позже, наоборот, повышает выработку иммуносупрессанта ИЛ-10 и снижает синтез ИЛ-6, способствует формированию пенистых макрофагов в гранулеме. МБТ также обладает механизмом, способным блокировать поляризацию по М1-пути – под воздействием ИЛ-6 ингибировать транскрипцию ИФН $\gamma$ , приводя к переходу на М2-путь дифференцировки [89]. На ранней стадии туберкулезного процесса преобладают М1-макрофаги, со временем баланс смещается в пользу М2-фенотипа, что коррелирует с фактом развития рака легкого у пациентов с длительно-текущим или ранее перенесенным туберкулезом [76].

Восприимчивость организма к туберкулезу и его прогрессирование ассоциированы с повышенным уровнем цитокинов воспалительного ответа М2-типа (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10). В то время как успешное лечение способствует переходу от М2-макрофагального ответа к М1, который является губительным как для МБТ, так и для клеток опухоли. М1-ответ связан с повышением концентрации монооксида азота, который в эксперименте [78] ингибировал рост эпидермоидной карциномы

человека А431. Активный М2 ответ приводит к противовоспалительной активности в микроокружении опухоли, способствует большей экспрессии PD-1 и CTLA-4, которые, являясь контрольными точками иммунитета (системы ингибиторных механизмов регуляции иммунного ответа), ослабляют способность цитотоксических Т-лимфоцитов бороться с опухолевыми клетками. М2 опухоль-ассоциированные макрофаги ингибируют апоптоз и способствуют пролиферации клеток благодаря экспрессии ростовых факторов TGF $\beta$  и EGF [14].

*Mycobacterium tuberculosis* способна напрямую влиять на процессы клеточного деления. Так, фермент микобактерий протеин-тирозин фосфатаза А (ПТФ А) ингибирует транскрипцию гена GADD45A, ответственного за синтез одного из белков контрольной точки клеточного цикла, за клеточный рост, старение и смерть [93]. ПТФ А также усиливает экспрессию гена MKI67 (ответственного за синтез белка Ki-67), что способствует усилению клеточной пролиферации, миграции и инвазивности пораженных клеток [18].

МБТ также индуцирует выработку ФНО- $\alpha$ , ИФН $\gamma$  и различных интерлейкинов. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 усиливают экспрессию генов, кодирующих антиапоптотические белки через NF- $\kappa$ B – сигнальный путь в эпителиальных клетках легкого, приводя к развитию рака легкого [45, 96]. Инъекция БЦЖ в эксперименте активирует сигнальный путь SHH (Sonic Hedgehog), в результате чего происходит ингибирование экспрессии белка p53 и подавление ФНО- $\alpha$ -зависимого процесса апоптоза [40].

Активные формы кислорода (АФК), которые являются одним из основных механизмов борьбы макроорганизма с МБТ, активируют сигнальные пути jun/fos и NF- $\kappa$ B, повышающие пролиферативную активность клеток за счет ингибирования экспрессии p21 и блокады контрольной точки клеточного цикла G2/M, что приводит к неконтролируемому митозу окружающих клеток [45, 74]. Кроме того, АФК стимулируют синтез фосфолипазы А2, тем самым запуская синтез эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. В ходе воспаления различные клетки лейкоцитарного ряда активируют синтез циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), способствуя выработке простагландинов (ПГ). Хроническое воспаление поддерживает высокую концентрацию ЦОГ2-опосредованных ПГ (особенно ПГЕ2), которые ингибируют апоптоз, стимулируют ангиогенез, тем самым участвуя в выживании мутантных клонов клеток и повышении их инвазивной способности [10]. Снижение концентрации ЦОГ-2 снижает экспрессию матричной металлопротеиназы (ММП) 9, связанной с миграцией и инвазией опухолевых

клеток через сигнальные пути AP1, NF-κB, и Akt [73].

МБТ и повреждение эпителиоцитов индуцируют усиленную экспрессию M2-макрофагами белков сигнального пути Wnt [15, 101]. Благодаря взаимодействию Wnt-лиганда с внутриклеточными белками β-катенин не подвергается убиквитинизации, накапливается в цитоплазме и транспортируется в ядро, где способствует удалению сайленсера TCF\LEF-семейства генов (c-Myc, CyclinD-1, Axin2, металлопротеиназы, CD44, гамма-рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR-γ)), ответственных за пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток. Активация этого сигнального пути приводит к повышению экспрессии матриксных металлопротеиназ (особенно ММП-7), участвующих в деградации экстрацеллюлярного матрикса и увеличении инвазивных свойств клеток [48, 78]. Еще одной из точек приложения сигнального пути Wnt/β-катенин является “белок, индуцированный сигнальным путем Wnt-1” (WISP-1), усиливающий пролиферацию и миграцию клеток. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого выявляется гиперэкспрессия WISP-1 [19, 48].

Макрофаги, одни из основных клеток, участвующих в борьбе с МБТ, являются также источниками ростовых факторов выживания клеток (эпирегулин, белок семейства EGF, один из лигандов EGFR, VEGF) [65, 68]. Кроме того, перенесенный туберкулез легких ассоциирован с повышенной частотой мутаций EGFR в клетках аденокарциномы [41, 61].

Эпирегулин стимулирует пролиферацию фибробластов, гепатоцитов, гладкомышечных клеток и кератиноцитов. Основной функцией эпирегулина является участие в процессах заживления тканей в очаге воспаления. Однако при длительно текущем хроническом воспалении, например при МБТ-инфекции, его функция может быть направлена против организма хозяина, поскольку он является ростовым фактором для измененных эпителиальных клеток и компонентов окружающей стромы [68]. Гиперэкспрессия эпирегулина коррелирует с осложненным течением EGFR+ немелкоклеточного рака легкого, повышая его инвазивные свойства [66].

EGFR-мутация чаще выявляется (56% против 34%) у пациентов с туберкулезом легкого, чем в группе пациентов без последнего. Перенесенный туберкулез независимо ассоциирован с высокой частотой выявления мутаций в гене EGFR (отношение шансов 1.43). В 74% случаев опухоль легкого находилась в ипсилатеральном легком (из них половина – в той же доле). Стоит отметить, что пациенты с туберкулезными изменениями хуже

отвечали на таргетную терапию ингибиторами тирозин-киназы [41].

Туберкулезная инфекция, используя собственные белки (ПТФ А, белок GroE12), активируя сигнальные пути клеток макроорганизма (поляризация макрофагов, NF-κB, Wnt и другие), способна влиять на метаболизм и жизнедеятельность последних, приводя к перестройке процессов клеточного развития и клеточного деления с исходом в неоплазию.

### РАК ЛЕГКОГО В ЗОНЕ ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

При длительном воспалении происходят различные изменения в эпителии бронхиального дерева: увеличивается число бокаловидных клеток вплоть до полного замещения реснитчатых, усиливается процесс пролиферации эпителиоцитов, базальные клетки в зоне дефектов претерпевают гиперплазию с последующей метаплазией в многослойный плоский эпителий [4]. Хроническое воспаление приводит к гибели клеток, стимулирует пролиферацию клеток, аккумуляцию лейкоцитов и провоспалительных хемокинов, избыточную продукцию АФК с повреждением ДНК [96]. Непрерывные процессы альтерации и пролиферации приводят к формированию фиброзных изменений паренхимы легкого, ассоциирующихся с формированием рака легкого. Повторяющееся повреждение тканей и последующие ошибки репарации ДНК приводят к нарушению клеточного дыхания, дополнительной активации ростовых факторов и аккумуляции фибробластов, апоптозу клеток. Повышенная пролиферация, гиперплазия и метаплазия эпителиоцитов может представлять основу для развития рака легкого [48, 74].

Рак легкого в рубце (“scarcinoma”) впервые был описан G. Friedrich в 1939 г. – злокачественная опухоль брала свое начало из периферических рубцовых изменений легкого [33]. По данным литературы, рак легкого в 2.2 раза чаще выявляется при наличии фиброзных изменений в легких, и в 2.6 раз при диффузном поражении легкого [99]. Легочный фиброз, как результат регенерации тканей после туберкулезной инфекции, за счет повторяющихся циклов воспаления и восстановления тканей создает благоприятные условия для онкогенеза. С другой стороны, рак легкого может развиваться автономно в области туберкулезной инфекции и провоцировать реактивацию латентной туберкулезной инфекции вследствие ослабления локального иммунитета [68].

Процесс фиброза сопровождается нарушением нормальной архитектоники тканей с аккумуляцией мезенхимальных клеток, замещающих нормальную

легочную паренхиму — так называемый процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Он инициируется различными цитокинами и сигнальными путями: ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , белком хемоаттрактант моноцитов-1, фактором роста тромбоцитов, инсулиноподобным фактором роста (ИФР), трансформирующим фактором роста  $\beta$  и коллаген-связывающими белками теплового шока; сигнальными путями — Wnt, Notch, epithelial growth factor (EGF), hepatocyte growth factor (HGF), fibroblast growth factor (FGF), HIF, SHH [5, 10, 69]. В процессе ЭМП происходит реорганизация белков клеточных контактов, эпителиоциты теряют свои фенотипические признаки, обретая морфологические свойства вытянутых фибробластов. Апикально-базальная полярность и наличие боковых контактов эпителиоцитов заменяются на передне-заднюю полярность мезенхимальных клеток, которые лишь участками связаны с соседними клетками и экстрацеллюлярным матриксом. Все это сопровождается ингибированием E-кадгерина, транслокацией  $\beta$ -катенина с поверхности клеток в ядро и усилением экспрессии мезенхимальных маркеров (виментин, фибронектин, N-кадгерин) под действием TGF- $\beta$  [3, 39, 48]. Сигнальный путь Nf-кВ участвует в активации ЭМП и прямой активации ММП-9 и коллагеназы 4 типа, увеличивая клеточную инвазивность [39, 69].

Посттуберкулезный фиброз, активируя сигнальный путь NOX4, создает благоприятные условия микроокружения для развития опухоли. Ингибирование этого сигнального пути активирует цитопротективную аутофагию и прекращение ЭМП в фиброзной ткани, приводит к снижению секреции TGF- $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. При этом NOX4-индуцированная аутофагия является элементом противоопухолевого иммунитета не только для рака легкого, но и для опухолей головы и шеи [47, 95].

Таким образом, развитие неопластического процесса в тканях легкого может быть индуцировано не только активной туберкулезной инфекцией, но и посттуберкулезными изменениями. Хроническое воспаление и сопровождающие его процессы альтерации и регенерации, а также процесс ЭМП приводят к дисрегуляции внутриклеточных процессов и формированию предпосылок к неопластическому процессу. Крайне важно учитывать данные факты и при схожих клинических проявлениях дифференцировать рецидив легочного туберкулеза и развитие злокачественного новообразования.

## РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЛЕГКИХ

Мета-анализ 23 исследований показал, что распространенность туберкулеза легких среди больных раком легкого составляет 0.18% (593 из 324 041 пациентов). При этом заболеваемость туберкулезом среди пациентов со злокачественными заболеваниями легких составила 83 случая на 100 000 населения [21].

Наличие любого онкологического заболевания само по себе повышает риск развития туберкулеза органов дыхания в 2.6–4.7 раза, по данным некоторых авторов. У пациентов, страдающих от рака легкого, риск заболевания туберкулезом в 6–9 раз выше, чем в обычной популяции [21, 29, 46].

В исследовании Liao и соавторов среди 71 793 больных со злокачественным новообразованием легкого без какого-либо туберкулезного анамнеза у 1 335 (1.86%) был выявлен туберкулез легких за период наблюдения с 2007 по 2015 год. Авторы выявили что мужчины, больные раком легкого, подвержены заболеванию туберкулезом в 2.4 раза чаще, чем женщины. Наибольший риск развития туберкулеза обнаруживался у пациентов старше 60 лет с опухолью больше 4 см или меньшего диаметра, но со вторичным поражением лимфатических узлов (отношение рисков для II, III и IV стадий составило 1.4, 1.52 и 1.4 соответственно). При этом химио- и лучевая терапия достоверно не влияли на риск развития туберкулеза. При расчете показателей с учетом смертности оказалось, что стадия заболевания не влияла на заболеваемость туберкулезом, тогда как хирургическое лечение и проведение химиотерапии являлись достоверными факторами риска (скорректированное отношение рисков 1.5 и 1.2 соответственно). Отношение шансов развития туберкулеза легких в зависимости от гистологического типа опухоли различалось по двум параметрам — проведение хирургического лечения (1.6 для немелкоклеточного и 0.6 для мелкоклеточного рака легкого соответственно) и проведение химиотерапии (1.2 для немелкоклеточного и 2.4 для мелкоклеточного рака легкого соответственно) [56].

По данным Куо и соавторов, медиана выживаемости с сочетанием немелкоклеточного рака легкого, особенно плоскоклеточного рака, и туберкулеза была значимо больше, чем у пациентов с изолированным немелкоклеточным раком легкого [49]. Однако, эти данные могут быть недостаточно актуальными, учитывая достижения в лекарственной терапии рака легкого последних лет.

Среди причин возникновения туберкулеза у больных раком легкого одной из основополагающих теорий является опухоль-опосредованная

иммуносупрессия. Уже на этапе развития атипичной аденоматозной гиперплазии наблюдаются [82]:

- повышение активности сигнального пути WNT/ $\beta$ -катенин, ингибирование Th-1 иммунного ответа (противоопухолевого) и активация Th-2 иммунного ответа, активация протоонкогенов и депрессия генов онко-супрессоров;

- снижение ИЛ-12 (ингибирует ангиогенез опухоли [92]; способствует ускоренной активации Th1 и цитотоксичных лимфоцитов в ответ на НМВ-PP-антиген *Mycobacterium tuberculosis*, стимулирует синтез лимфоцитами ИФН, и ФНО- $\alpha$ , ингибирует внутриклеточный рост БЦЖ [97]);

- снижение продукции хемокина CCL3 (обладает провоспалительной и хемоаттрактивной активностью, способствует миграции дендритных клеток в область опухоли и презентации клеток последней цитотоксическим CD8+Т-лимфоцитам, однако при этом в опухоль-зависимом механизме может привлекать в окружение опухоли Т-регуляторы, опухоль-ассоциированные макрофаги и миелоид-ассоциированные супрессорные клетки, участвует в метастазировании [70]; показатель также снижается у пациентов с туберкулезом [22];

- снижение продукции хемокина CCL4 (выполняет схожие с CCL3 функции [70]; однако Chen и соавторы описывают повышение концентрации при немелкоклеточном раке легкого [20]; Li и соавторы связывают повышение концентрации этого хемокина с большей выживаемостью без прогрессирования и меньшей общей выживаемостью при аденокарциноме легкого [54]; ингибирует внутриклеточный рост МБТ [80]; при туберкулезе у детей отмечается повышение концентрации в сравнении как со здоровыми людьми, так и с латентной туберкулезной инфекцией [86]);

- снижение экспрессии Toll-подобного рецептора TLR4 (участвует в процессе метастазирования через взаимодействие с НМGB1 и активацию сигнального пути Nf- $\kappa$ B [77]; один из основных рецепторов, участвующих в распознавании *Mycobacterium tuberculosis*, однако сам патоген с помощью своих метаболитов – фосфатидилинозитол маннозиды, липоарабиноманна и других – может приводить к TLR4-опосредованной иммуносупрессии [88]).

В микроокружении опухоли [52, 57] присутствует большое количество Т-регуляторных клеток, малое количество CD8+ Т-лимфоцитов, дендритных клеток, НК-клеток со сниженной цитолитической активностью (снижение уровня гранзимы В и ИФН $\gamma$ ); большая часть CD4+ Т-клеток характеризуется гиперэкспрессией ингибиторов контрольных точек, как индикаторов клеточного истощения.

Опухоль ассоциированные макрофаги характеризуются:

- гиперэкспрессией PPAR- $\gamma$  (обладает противовоспалительной активностью: ингибирует оксидативный стресс, NO-синтазу, продукцию ИЛ-12 – важные звенья борьбы макроорганизма с МБТ [75]; приводит к активации генов семейства Bcl-2 с последующим нарушением процесса апоптоза, в том числе и макрофагов инфицированных МБТ [11], однако ряд авторов описывают онкосупрессорные функции данного рецептора [50]);

- гиперэкспрессией CD64 (экспрессия повышена и коррелирует с тяжестью при МБТ-инфекции [25, 59]);

- гиперэкспрессией CD14 (способствует активации TLR4 [23], играет роль в распознавании *M. tuberculosis*, повышен при туберкулезной инфекции [94], ингибирует ФНО- $\alpha$  при высоких концентрациях ЛПС [35]);

- гиперэкспрессией CD11в сочетании со сниженной экспрессией CD86 и CD206;

- гиперпродукцией ИЛ-6 (обладает провоспалительным эффектом, индуцирует синтез белков острой фазы, способствует дифференцировке Th17-лимфоцитов и ингибирует дифференцировку Т-регуляторных клеток, индуцирует избыточную продукцию VEGF, способствует гиперпродукции коллагена и последующему фиброзу [85]; необходим для формирования микроокружения опухоли легкого [71], и его блокада приводит к нарушению пролиферации злокачественных клеток, ангиогенеза, повышенной экспрессии противоопухолевых Th1- и CD8+Т-лимфоцитов [16]).

МБТ-ассоциированный синтез ИЛ-6 участвует в нарушении процесса апоптоза [96]; терапия цисплатином, эрлотинибом повышала уровень ИЛ-6 при EGFR+ раке легкого, однако последовательное лечение снижало цисплатин-индуцированную экспрессию ИЛ-6 [16]. При этом считается, что сам ИЛ-6 участвует в формировании резистентности к цисплатин-индуцируемому апоптозу и повреждению ДНК путем активации анти-апоптотических белков Bcl-2 и Mcl-1 и активации системы репарации АТМ-CHK [30]. Снижение уровня ИЛ-6 ассоциировано с высокой восприимчивостью к МБТ-инфекции у мышей [63]. Однако мета-анализ исследований человеческой популяции нашел сильную связь между низким уровнем ИЛ-6 и низким риском развития туберкулеза OR 0.5 [37]. Delgobo и соавторы в эксперименте *in vitro* выяснили, что высокая концентрация ИЛ-6 коррелировала с активностью альтернативного воспаления, тем самым она может быть показателем тяжести течения туберкулезного процесса; использование

антител к рецептору ИЛ-6 сопровождалось ингибированием бактериального роста [28]. Высокий уровень ИЛ-6 до начала лечения туберкулеза был ассоциирован с 2-кратным риском неуспешного лечения, 5-кратным риском рецидива и 4-кратным риском смерти [36]).

Еще одной интересной особенностью макрофагов периферической зоны опухоли является гиперэкспрессия PD-L1, что может объяснять влияние на доступ иммунных клеток макроорганизма к опухолевым тканям [52].

Таким образом, клетки опухоли легкого и ее микроокружения создают благоприятные условия для проникновения, размножения и жизнедеятельности *Mycobacterium tuberculosis* (повышение концентрации противовоспалительных и иммуносупрессорных цитокинов вместе со снижением активности провоспалительных). Наличие у пациентов злокачественного образования в легком является непосредственным фактором риска развития легочного туберкулеза, что подтверждается как клиническими, так и фундаментальными исследованиями.

#### ВКЛАД ИММУНОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО В ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В настоящее время в клиническую практику широко внедрены ингибиторы контрольных точек, особенно анти-PD-1 препарат Пембролизумаб и анти PD-L1 препарат Атезолизумаб, которые входят в стандартные схемы лечения рака легкого в соответствии с международными консенсусами. В последние годы опубликованы описания клинических случаев/серии случаев [9] развития туберкулеза у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек в связи с онкологическими заболеваниями, в том числе и рака легкого.

PD-1 – поверхностный ингибиторный рецептор, экспрессируемый на активированных Т- и В-лимфоцитах вследствие антигенной стимуляции. При связывании рецептора со своими лигандами PD-L1 (B7-H1/ CD274) и PD-L2 (B7-DC/CD273) происходит нарушение пролиферации Т-клеток и снижение секреции ими различных цитокинов [27].

Существуют множество вариантов PD-1 опосредованной супрессии Т-клеток: ингибирование активации Т-клеток через фермент SHP-2 и Toll-подобные рецепторы, дисрегуляция сигнальных путей Рi3K и Ras (участвуют в пролиферации Т-клеток, секреции цитокинов), нарушение метаболизма и последующая дисфункция митохондрий [31].

Роль сигнального пути PD-L:PD-1 при различных патологических процессах, в том

числе и при инфекционной патологии, является предметом интереса ученых в связи с возможным терапевтическим эффектом моноклональных антител к данным рецепторам. Однако результаты исследований дают неоднозначные ответы.

Так Iwai и соавторы при исследовании поражения печени у мышей с ингибированным геном PD-1 наблюдали более активное и распространенное поражение паренхимы, но при этом более быстрое обратное развитие изменений и ускоренную элиминацию вируса из тканей, по сравнению с контрольной группой. Авторы объясняют данные явления отсутствием негативного влияния PD-1 на пролиферацию Т-эффекторных клеток и, как следствие, более успешную элиминацию возбудителя [43], что показывает как негативный, так и позитивный эффект сигнального пути на течение заболевания.

При заражении мышей *Histoplasma capsulatum* все PD-1-дефицитные мыши преодолели отметку в 90 дней продолжительности жизни после инъекции, по сравнению со 100% летальностью на 25 день в контрольной группе. Кроме того, исследуемая группа животных выдерживала инъекцию 10-кратной летальной дозы патогена, что, напротив, указывает на протективные свойства данных рецепторов [53].

Интересным является факт различного влияния на инфекционный процесс сигнального пути PD-L:PD-1 в гемопоэтических и негемопоэтических клетках. Mueller и соавторы изучили разницу в активации сигнального пути PD-1:PD-L1 в клетках организма. Для этого они вводили клетки костного мозга, полученные от интактной мыши и мыши с дефицитом PD-L1 гемопоэтических клеток, двум типам мышей – с дефицитом PD-L1 и без него в клетках паренхимы внутренних органов, зараженных вирусом лимфоцитарного хориоменингита (клон 13). По данным исследования, именно пул PD-L1 гемопоэтических клеток играл роль в иммунном ответе, оказывая негативное влияние на количество CD8<sup>+</sup> Т-клеток и секрецию последними ИФН, и ФНО- $\alpha$ , однако ключевую роль в элиминации вируса из ткани оказывали только клетки паренхимы пораженных органов, что также доказывалось меньшей продолжительностью жизни PD1(-)-паренхимных мышей, в сравнении с PD1(-)-костномозговыми [67].

Особенно интересным является вопрос влияния сигнального пути PD-L:PD-1 на течение туберкулезной инфекции и сочетание туберкулеза и рака легкого, учитывая высокую частоту данных заболеваний и ассоциированную с ними смертность, а также широкое внедрение в клиническую практику моноклональных антител к данным ингибиторным рецепторам.

Популяционное исследование Вае et al. изучило данные 141 550 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, меланомой и уротелиальным раком, из которых 5 037 пациентов получали лечение ингибиторами контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа, и не выявило достоверного повышения частоты возникновения туберкулеза на фоне терапии (HR 0.85, 95% CI 0.55–1.33) [12].

При ретроспективном анализе данных 98 пациентов с сочетанием туберкулезной инфекции и злокачественной опухоли (преимущественно немелкоклеточного рака легкого) на момент старта терапии ИКТ Su и соавторы продемонстрировали отсутствие негативного влияния анти-PD-L терапии на течение туберкулезной инфекции. [83]. Кроме того, при анализе базы данных нежелательных эффектов лекарственных препаратов FDA (FAERS) среди 73 886 случаев возникновения осложнений приема ИКТ было зафиксировано 72 случая манифестации туберкулезной инфекции, из них 48 на фоне приема препарата Ниволумаб и 18 – Пембролизумаб. При оценке отношения шансов побочного эффекта конкретного препарата ко всем другим случаям из базы данных было выявлено увеличение вероятности развития туберкулеза при приеме ИКТ в 1.3 раза [8]. Однако не указаны критерии, по которым был выставлен диагноз и не указано, были ли пациенты обследованы для исключения туберкулезного процесса до приема лекарственных препаратов, что не позволяет утверждать о связи приема ИКТ и манифестации туберкулеза.

Liu с соавторами в мета-анализе 2022 г. выявили 35-кратное увеличение риска развития туберкулеза у пациентов со злокачественными новообразованиями легкого на фоне приема ИКТ в сравнении с общепопуляционным риском для жителей Сингапура, Японии и Южной Кореи [58].

Существует точка зрения, что пневмонит на фоне терапии ИКТ (в частности анти PD-1) может возникать вследствие повышения восприимчивости к МБТ или реактивации туберкулезной инфекции в легком [51, 100].

Следует отметить, что достаточного подтверждения ни одной из гипотез, объясняющих развитие сочетанной патологии на фоне приема ИКТ, нет ввиду малого объема выборок. Это служит поводом для проведения различных исследований роли сигнального пути PD-L:PD-1. Негативное влияние данного сигнального пути на противотуберкулезный иммунный ответ может потенциально проявляться различными механизмами.

При исследовании плеврального выпота у больных туберкулезом было выявлено четырехкратное увеличение содержания растворимого PD-1 в сыворотке крови по сравнению с выпотом

[98]. PD-1 рецептор участвует в процессе ингибирования дегрануляции CD3+CD8+ Т-лимфоцитов [44], CD56+dim NK-клеток [7], что может проявляться дизрегуляцией процесса уничтожения инфицированных клеток. Однако ряд авторов считает, что изучаемый сигнальный путь никак не влияет на CD8+ Т-лимфоциты [27].

Инфицирование МБТ приводит к гиперэкспрессии PD-L1 на поверхности дендритных клеток, которые, в свою очередь, приводят к дифференцировке наивных Т-клеток в Т-регуляторные Foxp3+CD25+ клетки, препятствующие адекватной борьбе макроорганизма с патогеном [91]. Этот механизм объясняется также снижением концентрации рецептора на фоне успешной противотуберкулезной химиотерапии, что может указывать на негативную роль сигнального пути в течении микобактериальной инфекции [81].

Yin и соавторы показали, что культивирование периферических мононуклеаров в среде с туберкулезным экссудатом приводит к ингибированию их пролиферации (оцениваемая по уровню Ki67), которое почти полностью нивелировалось добавлением моноклональных анти-PD-L1 и анти-PD-L2 антител, и, таким образом, снижало потенциал иммунного ответа на заражение *Mycobacterium tuberculosis* [98]. С другой стороны, ингибирование пролиферации мононуклеаров может быть проявлением защитной функции, направленной на предотвращение чрезмерного иммунного ответа. ИФН $\gamma$ , продуцируемый NK-клетками, приводит к гиперэкспрессии PD-L:PD-1, что, в свою очередь, аутокринно регулирует избыточную дегрануляцию и цитотоксичность, препятствуя чрезмерному иммунному ответу [7].

Одним из механизмов обострения туберкулеза на фоне блокады PD-сигнального пути является гиперактивация ФНО- $\alpha$ , что доказывается уменьшением возросшей после использования ИКТ бактериальной нагрузкой на фоне дополнительного введения анти-ФНО- $\alpha$ -препаратов [87]. Таким образом, блокада ингибиторных рецепторов, оказывающая иммуносупрессивное действие, не только повышает восприимчивость макроорганизма, но и защищает его от чрезмерной реакции на патоген.

Вероятный вред от приема ИКТ на фоне туберкулезного процесса сильно ограничивает экспериментальной работы по изучению влияния данного сигнального пути на течение инфекционного процесса, поэтому вопросом роли ингибиторных рецепторов в течении МБТ-инфекции посвящено множество экспериментальных исследований на животной модели.

Несмотря на общепризнанный положительный вклад ИФН $\gamma$  в борьбе с туберкулезной инфекцией, его гиперпродукция инфицированными

макрофагами приводила к стремительной гибели клеток макроорганизма, в то время как ингибирование CD4<sup>+</sup>-ассоциированной продукции ИФН $\gamma$  путем ингибирования PD-1 сигнального пути способствовало выживанию клеток хозяина. Интересен факт, что лишь 30% Т-клеток в легких зараженных мышей продуцируют ИФН $\gamma$ , в то время как в селезенке – 80%, что может опровергать ключевую роль ИФН $\gamma$  в патогенезе легочного туберкулеза [79].

При изучении мышей с дефицитом PD-1, инфицированных МБТ воздушно-капельным путем, были выявлены следующие закономерности: активное развитие и прогрессирование туберкулеза, преобладание морфологической картины некротического пневмонита с массивной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами в сочетании с малым количеством лимфоцитов, большие и незрелые гранулемы; кислотоустойчивые микобактерии обнаруживались преимущественно вне макрофагов, в паренхиме легкого (что может указывать на нарушение фагоцитоза как одного из ключевых методов борьбы макроорганизма с МБТ инфекцией); снижение количества CD4<sup>+</sup> Т-хелперов и повышенное количество CD11b<sup>+</sup>Gr1<sup>+</sup> клеток (миелоидные клетки на ранней стадии дифференцировки, так называемые миелоид-ассоциированные супрессорные клетки) по данным иммуногистохимического исследования образцов легкого; снижение активности процессов аутофагии макрофагов; в сыворотке крови – повышенное содержание ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-17, выше уровень ИФН $\gamma$  и ИЛ-12; в лизате легочной ткани – выше уровень ИЛ-1 и ИЛ-17, ИЛ-10, ниже ИФН $\gamma$  и ИЛ-12; экспрессия генов хемоаттрактантов гранулоцитов была повышена, лимфоцитов – снижена [79], [82], [97].

Схожие изменения в секреции цитокинов были выявлены и при исследовании бронхоальвеолярного лаважа, однако уровни NO, ИЛ-17 и ИЛ-10 не отличались от показателей у интактных мышей. [27] В отличие от данных, полученных при изучении образцов человека [91], не активация, а блокада PD-сигнального пути приводила к росту числа Трег-лимфоцитов у мышей [90]. Индукция формирования МБТ-специфичных CD4<sup>+</sup> лимфоцитов путем введения ESAT-6 показала преобладание почти в 5 раз количества этих Т-клеток в группе PD1(-), а также двукратное преобладание Foxp3<sup>+</sup> Т-регуляторных клеток в той же группе, что может указывать на отсутствие отрицательного влияния Трег на пролиферацию CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов при туберкулезной инфекции у мышей [27].

Считается, что PD-1 угнетает пролиферацию и деление CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [72], однако результаты приведенных выше исследований

противоречивы и не позволяют подтвердить или опровергнуть эту теорию.

Изучение сигнального пути PD-1:PD-1 при туберкулезе у макак-резус показали следующие сходства и различия с описанными выше результатами [26]: несмотря на гиперэкспрессию PD-1 и схожую отрицательную динамику в течение туберкулеза на фоне анти-PD-антител, количество CD4<sup>+</sup> и Foxp3<sup>+</sup> Т-клеток значимо не изменялось, фиксировалось повышение концентрации CD8<sup>+</sup>-клеток.

Результаты исследований на мышинных моделях туберкулеза, также как и в экспериментах с образцами человека, не позволяют окончательно утверждать о направленности действия сигнального пути PD-L:PD-1, превалирующего при туберкулезной инфекции, а значит и неясна роль использования ИКТ – вред или польза в отношении развития туберкулезного поражения легких.

Активное использование ИКТ в клинической практике, а также случаи выявления туберкулеза легких на фоне терапии – являются поводами для изучения связи иммунотерапии рака легкого и развития туберкулезного поражения. Крайне важным представляется изучение данного вопроса на модели, сочетающей рак легкого и туберкулеза. Однако на данный момент в мировой литературе имеется лишь единичные публикации экспериментальных исследований от одного коллектива авторов. Сао, Zhou и соавторы продемонстрировали, что инфицирование МБТ приводило к росту числа и размеров метастатических очагов легочной карциномы Льюиса (LLC) при ингибировании генов PD-1, что может говорить о потенциальной защитной функции PD-L:PD-1 сигнального пути в процессе МБТ-индуцированного метастазирования. [17]. В дополнение к этому существует точка зрения, что активный M2-ответ, развивающийся при туберкулезной инфекции, приводит к увеличению экспрессии PD-1 и ослаблению способности CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов бороться с опухолевыми клетками [14].

В эксперименте [102] в группе мышей, инфицированных микобактерией туберкулеза, наблюдались значительные темпы роста и итоговые размеры опухолевых узлов, повышенная экспрессия PD-L1, повышенная экспрессия маркеров Т-регуляторных клеток (Foxp3 и CD25), замедление пролиферации кокультивируемых наивных Т-лимфоцитов. Рост опухоли у мышей, зараженных МБТ и LLC, может быть связан с сигнальным путем mTOR, что доказывается замедленным и уменьшенным ростом опухоли и уменьшением концентрации Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> на фоне введения рапамицина. Однако малое число

лабораторных животных, невозпроизводимость модели (в ходе пилотных экспериментов), а также противоречивые результаты не позволяют уверенно использовать полученные данные.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО И ТУБЕРКУЛЕЗА

Необходимость проведения фундаментальных исследований в области сочетанной патологии рака и туберкулеза легких стала триггером для современных экспериментальных исследований. В 2022 г. коллективом авторов [1] впервые был разработан способ моделирования сочетанной патологии карциномы легкого и туберкулеза (заявка №2022132233 от 08/12/2022, патент на изобретение №2800964 от 01/08/2023). Оказалось, что при одномоментном инфицировании мышей линии C57Bl/6 (путем введения в латеральную вену хвоста суспензии штамма *Mycobacterium tuberculosis* в дозе  $10^6$  микробных клеток в 0.2 мл физиологического раствора) и прививании карциномы легкого (путем трансплантации в мышцу правого бедра животного 10% взвеси в физиологическом растворе эпидермоидной карциномы легкого Льюиса в объеме 0.2 мл) на 14 сутки у всех животных определяются морфологические признаки туберкулеза, а на 21 сутки – признаки туберкулеза легких и карциномы. Опухоль в месте трансплантации развивалась и распространялась на костную пластинку бедренной кости к 14 суткам эксперимента у всех животных. При оценке клинко-рентгенологических и морфологических параллелей развития сочетанной патологии было выявлено замедление прогрессирования опухоли у инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* животных, что было подтверждено динамикой объема опухолевого узла в месте трансплантации. Вместе с тем результаты анализа динамики микобактериальной нагрузки показали более интенсивное размножение инфекционного агента в ткани легкого при сочетании туберкулеза и карциномы по сравнению с контролем заражения МБТ. Кроме того, авторы отметили, что объем поражения легочной ткани различался в зависимости от характеристик возбудителя туберкулеза: при инфицировании клиническим лекарственно-устойчивым штаммом МБТ в легочной ткани при морфологическом исследовании регистрировалась наиболее распространенная воспалительная инфильтрация легких (субтотальная и тотальная) в сравнении с референсным лекарственно-чувствительным штаммом H37RV. Доминантными факторами, определяющими выживаемость мышей с сочетанной патологией, были кинетика роста опухоли и агрессивность (лекарственная устойчивость) штамма МБТ.

Полученные результаты могут служить примером сложных взаимодействий между *Mycobacterium tuberculosis* и опухолевыми клетками, однако их механизмы остаются до конца не изученными [2], что является предметом дальнейшего изучения данной области онкологии и фтизиатрии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мировая наука продвинулась очень далеко в вопросах влияния на макроорганизм опухолевых процессов, инфекционных агентов – изменения экспрессии генов, внутриклеточных механизмов передачи различных сигналов, мембранных белков и рецепторов, модуляции иммунного ответа, перестройки тканевой архитектоники. Однако почти все исследования являются монозоологическими и отражают вклад в патогенез лишь конкретного заболевания.

В настоящий момент накоплен большой материал, посвященный влиянию отдельно туберкулезной инфекции и опухоли легкого на организм человека и гипотезам о влиянии патологий друг на друга.

Хроническое воспаление при микобактериальной инфекции с активацией М2-макрофагального ответа способствует повышению провоспалительной активности лейкоцитов через гиперпродукцию иммуносупрессорных интерлейкинов 4, 6, 10 и 13, стимуляции процессов пролиферации тканей [78, 96]. В то же время М2-ответ создает благоприятное микроокружение для неопластического процесса – гиперэкспрессии контрольных точек иммунного ответа с последующим угнетением цитотоксических Т-лимфоцитов [14], гиперэкспрессии TGF $\beta$  и EGF [14]; стимуляцию сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин с последующей гиперактивацией матриксных металлопротеиназ [15, 48, 78]; гиперэкспрессию активатора пролиферации эпирегулина [68]. Кроме того, сама *M. tuberculosis* способна специфически влиять на процессы клеточного деления через секрецию протеин-тирозин фосфатазы А [18, 93]. Помимо активной туберкулезной инфекции, вклад в развитие опухоли легкого может играть и перенесенный ранее туберкулез легкого, оставивший после себя фиброзное поражение паренхимы. Усиленная борьба организма с патогеном и активная попытка регенерации приводит к избыточному повреждению легочной ткани с появлением ошибок репарации ДНК. Исход туберкулеза легких в фиброз является основой для эпителиально-мезенхимального перехода с изменением морфо-функциональных свойств здоровых клеток [3, 5, 10, 39, 48, 69].

С другой стороны, опухоль легкого и ее микроокружение создают условия для

возникновения или реактивации туберкулезной инфекции [3] – снижение ИЛ-12 [97], снижение экспрессии провоспалительных хемокиновых лигандов CCL3 и CCL4 [22, 80], снижение TLR4 [88]. Опухоль-ассоциированные макрофаги характеризуются [52, 57] благоприятной для МБТ гиперэкспрессией PPAR $\gamma$  [11, 75], гиперэкспрессией CD64 [25, 59] и CD14 [94], гиперпродукцией ИЛ-6 [96].

Также в связи с активным внедрением в клиническую практику иммунотерапии широко изучается влияние ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на течение обсуждаемых процессов. По данным ретроспективных исследований, частота возникновения туберкулезной инфекции повышается на фоне приема ИКТ онкологическими пациентами. Однако механизмы повышения восприимчивости к МБТ-инфекции до конца не ясны – как гиперэкспрессия [7, 44, 81, 87, 91, 98], так и ингибирование [27, 53, 90] сигнального пути PD-1:PD-L разнонаправленно влияли на течение туберкулезной инфекции у лабораторных животных. Поэтому механизмы, доказывающие однозначность вреда или пользы ИКТ в отношении развития туберкулезного поражения легких, остаются неизвестными.

Однако на настоящий момент все эти данные говорят лишь о схожести протекаемых молекулярных процессов, и авторы исследований высказываются лишь о возможной взаимосвязи данных патологических процессов.

Рак легкого и туберкулез – это болезни, которые идут рука об руку в молекулярно-генетических аспектах формирования патологического очага, в дифференциальной диагностике двух состояний между собой, в подборе рациональных схем лечения. Мы считаем, что решить эти проблемы может лишь изучение их в контексте сочетанной патологии с последующим сравнением результатов с имеющимися данными по изолированным случаям.

Скучное количество экспериментальных данных [1, 2, 102] не позволяют окончательно ответить на вопросы: как неопластический процесс влияет на инфекционный и наоборот; влияет ли *M. tuberculosis* на чувствительность опухоли к лечению, и опухолевый процесс на чувствительность микобактерии к химиотерапии? Этот факт требует проведения дополнительных исследовательских работ, прицельно изучающих модель сочетанной патологии.

Таким образом, сочетание рака легкого и туберкулеза остается актуальной проблемой, требующей более глубоко понимания взаимодействия между собой данных патологических процессов для создания наиболее

рациональной тактики ведения пациентов с этими заболеваниями.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного фонда № 22-15-00470, <https://rscf.ru/project/22-15-00470/>.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

## ВКЛАД АВТОРОВ В ПУБЛИКАЦИЮ

Агафонов Г.М. – поиск и анализ литературы, подготовка текста рукописи;

Кудряшов Г.Г. – поиск и анализ литературы, раздел “*Рак легкого в зоне посттуберкулезных изменений*”;

Крылова Ю.С. – поиск и анализ литературы, раздел “*Развитие туберкулеза у пациентов со злокачественными опухолями легких*”;

Зубарева Т.С. – поиск и анализ литературы, раздел “*Вклад иммунотерапии рака легкого в заболеваемость туберкулезом*”;

Кветной И.М. – научный консультант, редакция текста;

Яблонский П.К. – научный консультант, редакция текста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кудряшов Г.Г., Нефедов А.О., Точильников Г.В. и др. Оригинальная экспериментальная модель туберкулеза и рака легкого // Педиатр. 2022. Т. 13. № 5. С. 33–42. <https://doi.org/10.17816/PED13533-42>
2. Кудряшов Г.Г., Нефедов А.О., Точильников Г.В. и др. Влияние туберкулеза на течение карциномы легкого в эксперименте // Мол. Мед. 2023. Т. 21. № 1. С. 43–49.
3. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В. и др. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метоплазия: современный взгляд на проблему // Вестник Национального Медико-Хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 2. С. 145–152.
4. Перцева Т., Ивах И. Морфологические изменения слизистой оболочки бронхиального дерева при хроническом обструктивном заболевании легких и их значение в диагностике стадии заболевания // Укр. Пульм. Ж. 2009. № 1. С. 50–51.

5. *Пучинская М.В.* Эпителиально- мезенхимальный переход в норме и патологии // *Арх. Патол.* 2015. Т. 77. № 1. С. 75–83.
6. *Abdeahad H., Salehi M., Yaghoubi A. et al.* Previous pulmonary tuberculosis enhances the risk of lung cancer: systematic reviews and meta-analysis // *Infect.* V. 54. № 4. P. 255–268.  
<https://doi.org/10.1080/23744235.2021.2006772>
7. *Alvarez I., Pasquinelli V., Jurado J. et al.* Role played by the programmed death-1-programmed death ligand pathway during innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Infect. Dis.* 2010. V. 202. № 4. P. 524–532.  
<https://doi.org/10.1086/654932>
8. *Anand K., Sahu G., Burns E et al.* Mycobacterial infections due to PD-1 and PD-L1 checkpoint inhibitors // *ESMO Open.* 2020. V. 5. № e000866.  
<https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000866>
9. *Anastasopoulou A., Ziogas D., Samarkos M. et al.* Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: Current evidence and clinical practice recommendations // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2019. V. 7. № 239.  
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0717-7>
10. *Ardies C.M.* Inflammation as cause for scar cancers of the lung // *Integr. Cancer Ther.* 2003. V. 3. № 2. P. 238–246.  
<https://doi.org/10.1177/1534735403256332>
11. *Arnett E., Weaver A., Woodyard K. et al.* PPAR $\gamma$  is critical for *Mycobacterium tuberculosis* induction of Mcl-1 and limitation of human macrophage apoptosis // *PLoS Pathog.* 2018. V. 14. № e1007100.  
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007100>
12. *Bae S., Kim Y., Kim M. et al.* Risk of tuberculosis in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A nationwide observational study // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2021. V. 9. № e002960.  
<https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002960>
13. *Bayle G.L.* Recherches sur la phthisie pulmonaire: ouvrage lu à la Société de la faculté de médecine de Paris, dans diverses séances, en 1809 et 1810. Paris: Gabon, 1810. 439 p.
14. *Boutillier A.J., ElSawa S.F.* Macrophage polarization states in the tumor microenvironment // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 13.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22136995>
15. *Brandenburg J., Reiling N.* The Wnt blows: On the functional role of Wnt signaling in mycobacterium tuberculosis infection and beyond // *Front. Immunol.* 2016. V. 7. № 635.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00635>
16. *Caetano M. S., Zhang H., Cumpian A. et al.* IL6 blockade reprograms the lung tumor microenvironment to limit the development and progression of K-ras-mutant lung cancer // *Cancer Res.* 2016. V. 76. № 11. P. 3189–3199.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2840>
17. *Cao S., Li J., Lu J. et al.* Mycobacterium tuberculosis antigens repress Th1 immune response suppression and promotes lung cancer metastasis through PD-1/PDL-1 signaling pathway // *Cell Death Dis.* 2019. V. 10. № 44.  
<https://doi.org/10.1038/s41419-018-1237-y>
18. *Chai Q., Lu Z., Liu Z. et al.* Lung gene expression signatures suggest pathogenic links and molecular markers for pulmonary tuberculosis, adenocarcinoma and sarcoidosis // *Commun Biol.* 2020. V. 3. № 604.  
<https://doi.org/10.1038/s42003-020-01318-0>
19. *Chen P.P., Li W., Wang Y. et al.* Expression of Cyr61, CTGF, and WISP-1 Correlates with Clinical Features of Lung Cancer // *PLoS ONE.* 2007. V. 2. № e534.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000534>
20. *Chen R., Ma L., Jiang C. et al.* Expression and potential role of CCL4 in CD8+T cells in NSCLC // *Clinic. Trans.Oncol.* 2022. V. 24. № 12. P. 2420–2431.  
<https://doi.org/10.1007/s12094-022-02913-9>
21. *Cheng M.P., Chakra C., Yansouni C. et al.* Risk of active tuberculosis in patients with cancer: A systematic review and metaanalysis // *Clin. Infect. Dis.* 2017. V. 64/ № 5. P. 635–644.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw838>
22. *Choi R., Kim K., Kim M. et al.* Serum inflammatory profiles in pulmonary tuberculosis and their association with treatment response // *J. Proteomics.* 2016. V. 149. P. 23–30.  
<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.06.016>
23. *Ciesielska A., Matyjek M., Kwiatkowska K.* TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling // *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. V. 78. № 4. P. 1233–1261.  
<https://doi.org/10.1007/s00018-020-03656-y>
24. *Cohen S.B., Gern B., Delahaye J. et al.* Alveolar Macrophages Provide an Early Mycobacterium tuberculosis Niche and Initiate Dissemination // *Cell Host Microbe.* 2018. V. 24. № 3. P. 439–446.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.08.001>
25. *Corrêa R.D.S., Rodrigues L., Pereira L. et al.* Neutrophil CD64 expression levels in IGRA-positive individuals distinguish latent tuberculosis from active disease // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2019. V. 114. № e180579.  
<https://doi.org/10.1590/0074-02760180579>
26. *Kauffman K.D., Sakai S., Lora N.E. et al.* PD-1 blockade exacerbates Mycobacterium tuberculosis infection in rhesus macaques // *Sci Immunol.* 2021. V. 6. № eabf3861.  
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf3861>
27. *Barber D.L., Mayer-Barber K.D., Feng C.G. et al.* CD4 T Cells Promote Rather than Control Tuberculosis in the Absence of PD-1-Mediated Inhibition // *J. Immunol.* 2011. V. 186. № 3. P. 1598–1607.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003304>

28. *Delgobo M., Mendes D., Kozlova E. et al.* An evolutionary recent IFN/IL-6/CEBP axis is linked to monocyte expansion and tuberculosis severity in humans // *eLife*. 2019. V. 8. № e47013. <https://doi.org/10.7554/eLife.47013>
29. *Dobler C.C., Cheung K., Nguyen J., Martin A.* Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: A systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2017. V. 50. № 1700157. <https://doi.org/10.1183/13993003.00157-2017>
30. *Duan S., Tsai Y., Keng P. et al.* IL-6 signaling contributes to cisplatin resistance in non-small cell lung cancer via the up-regulation of anti-apoptotic and DNA repair associated molecules // *Oncotarget*. 2015. V. 6. № 29. P. 27651–27660. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4753>
31. *Dyck L., Mills K.H.G.* Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases // *Eur. J. of Immunol.* 2017. V. 47. № 5. P. 765–779. <https://doi.org/10.1002/eji.201646875>
32. *Fedorov A.A., Ermak N.A., Gerashchenko T.S. et al.* Polarization of Macrophages: Mechanisms, Markers and Factors of Induction // *Siberian Journal of Oncology*. 2022. V. 21. № 4. P. 124–136. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136>
33. *Friedrich G.* Peripheral lung cancers on the floor near pleural scars. // *Virchows Arch. path Anat.* 1939. V. 304. P. 230–247. <https://doi.org/10.1007/BF02595199>
34. *Georgieva M., Sia J., Bizzell E. et al.* Mycobacterium tuberculosis GroEL2 modulates dendritic cell responses // *Infect. Immun.* 2018. V. 11. № 4. P. 359–374. <https://doi.org/10.1159/000495528>
35. *Grahnert A., Weiss R., Schilling E. et al.* CD14 counterregulates lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  production in a macrophage subset // *J. Innate Immun.* 2019. V. 11. № 4. P. 359–374. <https://doi.org/10.1159/000495528>
36. *Gupte A.N., Kumar P., Araújo-Pereira M. et al.* Baseline IL-6 is a biomarker for unfavourable tuberculosis treatment outcomes: a multisite discovery and validation study. // *Eur. Respir. J.* 2022. V. 59. № 2100905. <https://doi.org/10.1183/13993003.00905-2021>
37. *Hamilton F., Schurz H., Yates T.A. et al.* Altered IL-6 signalling and risk of tuberculosis disease: a meta-analysis and Mendelian randomisation study. // *medRxiv*. Preprint. 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.02.07.23285472>
38. *Ho L.J., Yang H.Y., Chung C.H. et al.* Increased risk of secondary lung cancer in patients with tuberculosis: A nationwide, population-based cohort study. // *PLoS One*. V. 16. № e0250531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250531>
39. *Hofman P., Vouret-Craviari V.* Microbes-induced EMT at the crossroad of inflammation and cancer // *Gut Microbes*. 2012. V. 3. № 3. P. 176–185. <https://doi.org/10.4161/gmic.20288>
40. *Holla S., Ghorpade D., Singh V. et al.* Mycobacterium bovis BCG promotes tumor cell survival from tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis // *Mol. Cancer*. 2014. V. 13. № 210. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-210>
41. *Hwang K., Paik S.S., Lee S.H.* Impact of pulmonary tuberculosis on the EGFR mutational status and clinical outcome in patients with lung adenocarcinoma // *Cancer Res. Treat.* 2019. V. 51. № 1. P. 158–168. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.084>
42. *Hwang, S.Y., Kim J.Y., Lee H.S. et al.* Pulmonary Tuberculosis and Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Med.* 2022. V. 11. № 765. <https://doi.org/10.3390/jcm11030765>
43. *Iwai Y., Terawaki S., Ikegawa M. et al.* PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver // *J. Exp. Med.* 2003. V. 198. № 1. P. 39–50. <https://doi.org/10.1084/jem.20022235>
44. *Jurado J.O., Alvarez I.B., Pasquinelli V. et al.* Programmed Death (PD)-1:PD-Ligand 1/PD-Ligand 2 Pathway Inhibits T Cell Effector Functions during Human Tuberculosis // *J. Immunol.* 2008. V. 181. № 1. P. 116–125. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.1.116>
45. *Karin M., Lawrence T., Nizet V.* Innate immunity gone awry: Linking microbial infections to chronic inflammation and cancer // *Cell*. 2006. V. 124. № 4. P. 823–835. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.016>
46. *Kim H.R., Hwang S.S., Ro Y.K. et al.* Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis // *Respirology*. 2008. V. 13. № 3. P. 413–419. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01282.x>
47. *Kim Y., Park S.Y., Jung H. et al.* Inhibition of NADPH oxidase 4 (NOX4) signaling attenuates tuberculous pleural fibrosis // *J. Clin. Med.* 2019. V. 8. № 116. <https://doi.org/10.3390/jcm8010116>
48. *Königshoff M.* Lung cancer in pulmonary fibrosis: Tales of epithelial cell plasticity // *Respiration*. 2011. V. 81. № 5. P. 353–358. <https://doi.org/10.1159/000326299>
49. *Kuo C.H., Lo C.Y., Chung F.T. et al.* Concomitant active tuberculosis prolongs survival in non-small cell lung cancer: A study in a tuberculosis-endemic country // *PLoS ONE*. 2012. V. 7. № e33226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033226>
50. *Lakshmi S.P., Reddy A.T., Banno A., Reddy R.C.* PPAR Agonists for the Prevention and Treatment of Lung Cancer // *PPAR Res.* 2017. V. 2017. № 8252796. <https://doi.org/10.1155/2017/8252796>

51. *Langan E.A., Graetz V., Allerheiligen J. et al.* Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: an old disease in a new context // *The Lancet Oncol.* 2020. V. 21. № 1. P. e55–e65.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30674-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30674-6)
52. *Lavin Y., Kobayashi S., Leader A. et al.* Innate Immune Landscape in Early Lung Adenocarcinoma by Paired Single-Cell Analyses // *Cell.* 2017. V. 169. № 4. P. 750–765.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.014>
53. *Lázár-Molnár E., Gácsér A., Freeman G. et al.* The PD-1/PD-L costimulatory pathway critically affects host resistance to the pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008. V. 105. № 7. P. 2658–2663.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0711918105>
54. *Li L., Liu Y.D., Zhan Y.T. et al.* High levels of CCL2 or CCL4 in the tumor microenvironment predict unfavorable survival in lung adenocarcinoma // *Thorac. Cancer.* 2018. v. 9. № 7. P. 775–784.  
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.12643>
55. *Liang H.Y., Li X.L., Yu X.S. et al.* Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review // *Int. J. Cancer.* 2009. V. 125. № 12. P. 2936–2944.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.24636>
56. *Liao K.M., Shu C.C., Liang F.W. et al.* Risk Factors for Pulmonary Tuberculosis in Patients with Lung Cancer: A Retrospective Cohort Study // *J. Cancer.* 2023. V. 125. № 12. P. 2936–2944.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.24636>
57. *Lim R.J., Liu B., Krysan K., Dubinett S.M.* Lung cancer and immunity markers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2020. V. 29, № 12. P. 2423–2430.  
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0716>
58. *Liu K., Wang D., Yao C. et al.* Increased Tuberculosis Incidence Due to Immunotherapy Based on PD-1 and PD-L1 Blockade: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. № 727220.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.727220>
59. *Liu Q., Gao Y., Ou Q. et al.* Differential expression of CD64 in patients with *Mycobacterium tuberculosis* infection: A potential biomarker for clinical diagnosis and prognosis // *J. Cell. Mol. Med.* 2020. V. 24. № 23. P. 13961–13972.  
<https://doi.org/10.1111/jcmm.16004>
60. *Luczynski P., Poulin P., Romanowski K., Johnston J.C.* Tuberculosis and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* 2022. V. 17. № e0278661.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278661>
61. *Luo Y.H., Wu C.H., Wu W.S. et al.* Association between tumor epidermal growth factor receptor mutation and pulmonary tuberculosis in patients with adenocarcinoma of the lungs // *J. Thorac. Oncol.* 2012. V. 7. № 2. P. 299–305.  
<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31823c588d>
62. *Malik A.A., Sheikh J.A., Ehtesham N.Z. et al.* Can *Mycobacterium tuberculosis* infection lead to cancer? Call for a paradigm shift in understanding TB and cancer // *Int. J. Med. Microbiol.* 2022. V. 312. № 151558.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2022.151558>
63. *Martinez A.N., Mehra S., Kaushal D.* Role of interleukin 6 in innate immunity to *mycobacterium tuberculosis* infection // *J. Infect. Dis.* 2013. V. 207. № 8. P. 1253–1261.  
<https://doi.org/10.1093/infdis/jit037>
64. *de Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E.* Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review // *Front. Pediatr.* 2019. V. 7. № 350.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350>
65. *Matsuyama W., Kubota R., Hashiguchi T. et al.* Purified protein derivative of tuberculin upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in T lymphocytes in vitro // *Immunology.* 2002. V. 106. № 1. P. 96–101.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01395.x>
66. *Moghaddam S.J., Li H., Cho S.N. et al.* Promotion of lung carcinogenesis by chronic obstructive pulmonary disease-like airway inflammation in a K-ras-induced mouse model // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009. V. 40. № 4. P. 443–453.  
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0198OC>
67. *Mueller S.N., Vanguri V.K., Ha S.J. et al.* PD-L1 has distinct functions in hematopoietic and nonhematopoietic cells in regulating T cell responses during chronic infection in mice // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120. № 7. P. 2508–2515.  
<https://doi.org/10.1172/JCI40040>
68. *Nalbandian A., Yan B.S., Pichugin A. et al.* Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: The experimental model and genetic control // *Oncogene.* 2009. V. 28. № 17. P. 1928–1938.  
<https://doi.org/10.1038/onc.2009.32>
69. *Nieto M.A.* The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2011. V. 27. P. 347–376.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154036>
70. *Ntanasis-Stathopoulos I., Fotiou D., Terpos E.* CCL3 Signaling in the Tumor Microenvironment // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. V. 1231. P. 13–21.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-36667-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-36667-4_2)
71. *Ogawa H., Koyanagi-Aoi M., Otani K. et al.* Interleukin-6 blockade attenuates lung cancer tissue construction integrated by cancer stem cells // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 12317.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-12017-y>
72. *Patsoukis N., Brown J., Petkova V. et al.* Selective Effects of PD-1 on Akt and Ras Pathways Regulate Molecular Components of the Cell Cycle and Inhibit T Cell Proliferation // *Sci Signal.* 2012. V. 5. № ra46.  
<https://doi.org/10.1126/scisignal.2002796>

73. *Pintha K., Chaiwangyen W., Yodkeeree S. et al.* Suppressive effects of rosmarinic acid rich fraction from perilla on oxidative stress, inflammation and metastasis ability in A549 cells exposed to PM via C-jun, P-65-Nf-Kb and akt signaling pathways // *Biomolecules*. 2021. V. 11. № 1090. <https://doi.org/10.3390/biom11081090>
74. *Qin Y., Chen Y., Chen J. et al.* The relationship between previous pulmonary tuberculosis and risk of lung cancer in the future // *Infect. Agent. Cancer*. 2022. V. 17. № 20. <https://doi.org/10.1186/s13027-022-00434-2>
75. *Reddy C.R.* Immunomodulatory role of PPAR-gamma in alveolar macrophages // *J. Investing. Med.* 2008. V. 56. № 2. P. 522–527. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3181659972>
76. *Refai A., Gritli S., Barbouche M.R., Essafi M.* Mycobacterium tuberculosis virulent factor ESAT-6 drives macrophage differentiation toward the pro-inflammatory M1 phenotype and subsequently switches it to the anti-inflammatory M2 phenotype // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018. V. 8. № 327. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00327>
77. *Ren Y., Cao L., Wang L. et al.* Autophagic secretion of HMGB1 from cancer-associated fibroblasts promotes metastatic potential of non-small cell lung cancer cells via NF $\kappa$ B signaling // *Cell Death Dis.* 2021. V. 12. № 858. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04150-4>
78. *Ruano M.J., Hernández-Hernando S., Jiménez A. et al.* Nitric oxide-induced epidermal growth factor-dependent phosphorylations in A431 tumour cells // *Eur. J. Biochem.* 2003. V. 270. № 8. P. 1828–1837. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03546.x>
79. *Sakai S., Kauffman K.D., Sallin M.A. et al.* CD4 T Cell-Derived IFN- $\gamma$  Plays a Minimal Role in Control of Pulmonary Mycobacterium tuberculosis Infection and Must Be Actively Repressed by PD-1 to Prevent Lethal Disease // *PLoS Pathog.* 2016. V. 12. № e1005667. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005667>
80. *Saukkonen J.J., Bazydlo B., Thomas M. et al.*  $\beta$ -chemokines are induced by Mycobacterium tuberculosis and inhibit its growth // *Infect. Immun.* 2002. V. 70. № 4. P. 1684–1693. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.4.1684-1693.2002>
81. *Shen L., Shi H., Gao Y., et al.* The characteristic profiles of PD-1 and PD-L1 expressions and dynamic changes during treatment in active tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb)*. 2016. V. 101. P. 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.10.001>
82. *Sivakumar S., Lucas F.A.S., McDowell T.L. et al.* Genomic landscape of atypical adenomatous hyperplasia reveals divergent modes to lung adenocarcinoma // *Cancer Res.* 2017. V. 77. № 22. P. 6119–6130. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1605>
83. *Su S., Ye M.F., Cai X.T. et al.* Assessment of anti-PD-(L)1 for patients with coexisting malignant tumor and tuberculosis classified by active, latent, and obsolete stage // *BMC Med.* 2021. V. 19. № 322. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02194-z>
84. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: Cancer J. Clin.* 2021. V. 71. № 3. P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
85. *Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T.* IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. V. 6. № a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
86. *Tebruegge M., Dutta B., Donath S. et al.* Mycobacteria-specific cytokine responses detect tuberculosis infection and distinguish latent from active tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. V. 192. № 4. P. 485–499. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-00590C>
87. *Tezera L.B., Bielecka M.K., Ogongo P. et al.* Anti-PD-1 immunotherapy leads to tuberculosis reactivation via dysregulation of TNF- $\alpha$  // *eLife*. 2020. V. 9. № e52668. <https://doi.org/10.7554/eLife.52668>
88. *Thada S., Horvath G.L., Müller M.M. et al.* Interaction of TLR4 and TLR8 in the innate immune response against mycobacterium tuberculosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 1560. <https://doi.org/10.3390/ijms22041560>
89. *Ting L.M., Kim A.C., Cattamanchi A., Ernst J.D.* Mycobacterium tuberculosis Inhibits IFN- $\gamma$  Transcriptional Responses Without Inhibiting Activation of STAT1 // *J. Immunol.* 1999. V. 163. № 7. P. 3898–3906.
90. *Tousif S., Singh Y., Prasad D.V. et al.* T cells from programmed death-1 deficient mice respond poorly to mycobacterium tuberculosis infection // *PLoS ONE*. 2011. V. 6. № e19864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019864>
91. *Trinath J., Maddur M.S., Kaveri S.V. et al.* Mycobacterium tuberculosis Promotes Regulatory T-Cell Expansion via Induction of Programmed Death-1 Ligand 1 (PD-L1, CD274) on Dendritic Cells // *J. Infect. Dis.* 2012. V. 205. № 4. P. 694–696. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir820>
92. *Tugues S., Burkhard S.H., Ohs I. et al.* New insights into IL-12-mediated tumor suppression // *Cell Death Differ.* 2015. V. 22. № 2. P. 237–246. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.134>
93. *Wang J., Ge P., Qiang L., et al.* The mycobacterial phosphatase PtpA regulates the expression of host genes and promotes cell proliferation // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 244. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00279-z>

94. *Wieland C.W., van der Windt G.J., Wiersinga W.J. et al.* CD14 contributes to pulmonary inflammation and mortality during murine tuberculosis // *Immunology*. 2008. V. 125. № 2. P. 272–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02840.x>
95. *Woo S.J., Kim Y., Jung H. et al.* Tuberculous fibrosis enhances tumorigenic potential via the nox4–autophagy axis // *Cancers*. 2021. V. 13. № 687. <https://doi.org/10.3390/cancers13040687>
96. *Xiong K., Sun W., He Y., Fan L.* Advances in molecular mechanisms of interaction between *Mycobacterium tuberculosis* and lung cancer: A narrative review // *Transl. Lung Cancer Res*. 2021. V. 10. № 10. P. 4012–4026. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-465>
97. *Yang R., Yao L., Shen L. et al.* IL-12 expands and differentiates human V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T effector cells producing antimicrobial cytokines and inhibiting intracellular mycobacterial growth // *Front. Immunol*. 2019. V. 10. № 913. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00913>
98. *Yin W., Tong Z.H., Cui A. et al.* PD-1/PD-Ls pathways between CD4<sup>+</sup> T cells and pleural mesothelial cells in human tuberculous pleurisy // *Tuberculosis (Edinb)*. 2014. V. 94. № 2. P. 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.10.007>
99. *Yu Y.Y., Pinsky P.F., Caporaso N.E. et al.* Lung cancer risk following detection of pulmonary scarring by chest radiography in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial // *Arch. Intern. Med*. 2008. V. 168. № 21. P. 2326–2332. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.21.2326>
100. *Zaemes J., Kim C.* Immune checkpoint inhibitor use and tuberculosis: a systematic review of the literature // *Eur. J. Cancer*. 2020. V. 132. P. 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.015>
101. *Zhao W., Wang L., Wang Y. et al.* Injured Endothelial Cell: A Risk Factor for Pulmonary Fibrosis // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. V. 24. № 8749. <https://doi.org/10.3390/ijms24108749>
102. *Zhou Y., Hu Z., Cao S. et al.* Concomitant *Mycobacterium tuberculosis* infection promotes lung tumor growth through enhancing Treg development // *Oncol. Rep*. 2017. V. 38. № 2. P. 685–692. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5733>
103. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (Accessed 27 Oct 2022).

## **Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis: Key Features of Molecular Mechanisms of Concomitant Disease**

**G. M. Agafonov<sup>1,2</sup>\*, G. G. Kudriashov<sup>1</sup>, U. S. Krylova<sup>1</sup>, T. S. Zubareva<sup>1</sup>,  
I. M. Kvetnoy<sup>1,2</sup>, P. K. Yablonskiy<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, 191036 Russia*

<sup>2</sup>*Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia*

*\*e-mail: g.agafonov.98@gmail.com*

**Abstract** – Lung cancer and pulmonary tuberculosis have long been significant problems for global health, occupying leading positions in terms of morbidity and mortality in both developed and developing countries. Numerous clinical and experimental studies have allowed to get knowledge of the mechanisms of development of these pathological processes individually, the impact of diseases on the macroorganism, and various options of treatment. According to population studies, the interaction between these two processes is undeniable – both active tuberculosis and post-tuberculosis changes are equally risk factors for the development of neoplastic processes, and malignant tumors create favorable conditions and predispositions for the development of mycobacterial infection. However, the mechanisms of interaction between these two diseases in concomitant cases remain opened and insufficiently studied. This literature review provides a detailed description of the variants of lung cancer and pulmonary tuberculosis combinations, the pathophysiological basis of the interaction between infectious and neoplastic processes: modulation of the immune response by *M. tuberculosis* and lung tumor; oncogenic signaling pathways activated by tuberculosis infection; mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in post-tuberculosis scar changes and its role in the formation of so-called "scarcinoma"; the relationship between tumor-mediated and tuberculosis-associated immunosuppression; the role of the PD-1: PD-L signaling pathway, and the influence of modern types of anti-tumor immunotherapy on the course of these pathological processes. The final part of the review presents our own data from experimental studies on the combination of cancer and tuberculosis in a laboratory model, identifying promising directions for further research on this issue.

*Key words:* lung cancer, pulmonary tuberculosis, concomitant lung cancer and tuberculosis