УДК 547.562.4:616-002.5 DOI: 10.15372/SSMJ20180101

МОНОФЕНОЛ ТС-13 УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ, ЗАРАЖЕННЫХ ВИРУЛЕНТНЫМ ШТАММОМ *Mycobacterium tuberculosis*

Петр Михайлович КОЖИН[1], Анна Владимировна КОВНЕР[1], Николай Константинович ЗЕНКОВ[1], Татьяна Игоревна ПЕТРЕНКО[2], Наталья Валерьевна КАНДАЛИНЦЕВА[3], Елена Брониславовна МЕНЬЩИКОВА[1]

[1] *НИИ экспериментальной и клинической медицины*
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

[2] *Новосибирский НИИ туберкулеза*
630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81а

[3] *Новосибирский государственный педагогический университет*
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Цель исследования – определить оптимальную для моделирования у мышей экспериментального туберкулезного гранулематоза дозу вирулентного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и исследовать влияние оригинального индуктора системы Keap1/Nrf2/ARE ТС-13 (3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия) на выживаемость животных и динамику формирования гранулем. **Материал и методы.** Генерализованный туберкулезный гранулематоз моделировали однократным введением в хвостовую вену самцам мышей линии BALB/c двухмесячного возраста *M. tuberculosis* штамм H37Rv в дозах 10^6, 10^7 и 10^8 микробных тел. Еще одна группа животных в день инфицирования *M. tuberculosis* (10^7 микробных тел) начинала получать ТС-13 с питьевой водой (100 мг/кг массы тела). Ежедневно фиксировали выживаемость, через 5 недель мышей выводили из эксперимента и забирали образцы печени для гистологического исследования. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что при моделировании у мышей BALB/c туберкулезного гранулематоза, вызванного внутривенным введением вирулентного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, наиболее адекватной является доза 10^7 микробных тел. На 36 сутки после введения 10^7 микробных тел *M. tuberculosis* смертность была значимо меньше в группе мышей, получавших с питьевой водой индуктор сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE монофенол ТС-13 (выжило 44 и 15 % мышей соответственно). В то же время по количеству и диаметру гранулем в печени эти две группы не различались. Результаты показывают высокую перспективность изучения роли окислительного стресса и редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE в туберкулезном гранулематозе.

Ключевые слова: синтетический монофенол ТС-13, туберкулез, H37Rv, система Keap1/Nrf2/ARE.

В современных условиях туберкулез представляет серьезную медико-социальную проблему для России. Несмотря на все прилагаемые усилия и наметившуюся положительную динамику, эпидемиологическая ситуация остается напряженной, и страна все еще входит в список государств с самым высоким бременем туберкулезной инфекции и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью [1, 18]. В связи с недостаточной эффективностью этиотропного лечения остается актуальным поиск новых подходов для патогенетической терапии туберкулеза и создания фармакологических препаратов нового типа, предназначенных для патогенетической, организм-ориентированной (host-targeted) терапии туберкулеза и направленных как на эли-

Кожин П.М. *– к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: kozhinpm@gmail.com*
Ковнер А.В. *– к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний, e-mail: anya.kovner@gmail.com*
Зенков Н.К. *– д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: lemen@centercem.ru*
Петренко Т.И. *– д.м.н., главный научный сотрудник, e-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru*
Кандалинцева Н.В. *– к.х.н., директор Института естественных и социально-экономических наук, e-mail: aquaphenol@mail.ru*
Меньщикова Е.Б. *– д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: lemen@centercem.ru*

минацию возбудителя, так и на профилактику деструктивных осложнений путем воздействия на функциональное состояние клеток иммунной системы. Наибольший интерес представляет перспектива использования таких препаратов в сфере лечения туберкулеза, вызванного устойчивыми к антибиотикам штаммами *Mycobacterium tuberculosis* (MDR, XDR) и сопряженного с нарушением иммунного ответа организма (например, ВИЧ-инфекцией).

Известно, что туберкулезное воспаление сопровождается развитием окислительного стресса и связанного с ним повреждения различных органов [9, 13, 15]. Для микобактерий показано усиление пролиферации в условиях окислительного стресса и продукции активированных кислородных метаболитов (АКМ) и ингибирование деления в присутствии антиоксидантов (например, имитатора супероксиддисмутазы MnTE-2-PyP) [12]. Обнаружено, что скэвенджеры АКМ, такие как MnTE-2-PyP и N-ацетил-L-цистеин, снижают микобактериальную нагрузку инфицированных макрофагов, область поражения и деструктивные изменения в органах [11, 13]. Предположительной причиной такого эффекта может быть влияние указанных антиоксидантов на процессы фаголизосомального слияния: вероятно, MnTE-2-PyP восстанавливает редокс-баланс в клетке и запускает сигнальные пути, которые усиливают эти процессы [11].

Система Keap1/Nrf2/ARE является главным защитным механизмом, противостоящим окислительному стрессу [2]. Показано, что фармакологическая индукция редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE способствует повышению резистентности к различным бактериальным агентам как *in vitro*, так и *in vivo* за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и последующей деградации бактерий [7, 10]. На сегодняшний день мало известно, какую роль опосредованная ARE регуляторная система играет в механизмах развития и разрешения микобактериального гранулематозного воспаления, вызванного вирулентными штаммами *M. tuberculosis*. Анализ данных литературы позволяет предположить, что система Keap1/Nrf2/ARE может принимать участие в патогенезе туберкулезного гранулематозного воспаления, внося вклад в процесс формирования гранулем, а ее активация с помощью различных веществ и последующее снижение продукции АКМ за счет увеличения экспрессии эндогенных антиоксидантов может снижать деструктивные изменения в органах. Однако взаимосвязь и механизм этих изменений при туберкулезном гранулематозном воспалении остаются мало изученными.

Ранее нами показано, что монофенол ТС-13 (3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия) обладает способностью индуцировать редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE [17]. На модели внутривенного введения мышам линии BALB/c вакцины БЦЖ проведено исследование действия ТС-13 на формирование гранулем и активность свободнорадикальных процессов в печени [6]. На 30 сутки после инфицирования в печени животных, получавших с питьевой водой антиоксидант ТС-13, наблюдалось достоверное снижение численной плотности гранулем (в 2,5 раза) и их диаметра (на 30 %). В экспериментах на мышах и крысах показано, что ТС-13 обладает выраженным защитным эффектом *in vivo* в отношении острых воспалительных процессов, способствуя уменьшению продукции АКМ и выраженности окислительного стресса, увеличивая выживаемость животных (септический шок) [8].

Высокая перспективность изучения роли окислительного стресса и редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE в туберкулезном гранулематозе обусловила цель настоящего исследования – на модели экспериментального туберкулезного гранулематоза у мышей, вызванного вирулентным штаммом *M. tuberculosis* H37Rv, исследовать влияние оригинального индуктора системы Keap1/Nrf2/ARE ТС-13 (3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия) на выживаемость животных и динамику формирования гранулем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ТС-13 синтезирован в НИИ химии антиоксидантов (Новосибирск) как описано ранее [3]. Исследование проводили на базе Новосибирской межобластной ветеринарной лаборатории на самцах мышей линии BALB/c двухмесячного возраста, полученных из вивария ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). Генерализованный туберкулезный гранулематоз моделировали однократным введением в хвостовую вену *M. tuberculosis* H37Rv в 0,2 мл изотонического раствора NaCl. Животные были разделены на 5 групп по 10 особей в каждой: группа 1 – «контроль» (интактные мыши, которым вводили 0,2 мл изотонического раствора); группа 2 – мыши, которым вводили 10^6 микробных тел *M. tuberculosis* H37Rv в 0,2 мл изотонического раствора NaCl; группа 3 – мыши, которым вводили 10^7 микробных тел *M. tuberculosis* H37Rv; группа 4 – мыши, которым вводили 10^7 микробных тел *M. tuberculosis* H37Rv, получавшие в

дальнейшем с питьевой водой ТС-13 из расчета 100 мг/кг массы тела в сутки; группа 5 – мыши, которым вводили 10^8 микробных тел *M. tuberculosis* H37Rv. После инфицирования мышей наблюдали в течение 5 недель, выживаемость фиксировали ежедневно. Из эксперимента животных выводили путем дислокации позвонков в шейном отделе, забирали образцы тканей для гистологического исследования.

Для светооптического исследования полученный материал после фиксации в 10%-м растворе нейтрального формалина обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и ксилолов с последующим заключением в парафин. Из образцов печени изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином по методу ван Гизона, для визуализации возбудителя *M. tuberculosis* в органах применяли специфический гистохимический метод окраски по Цилю – Нильсену. Методом морфометрии с помощью закрытой тестовой системы площадью $3{,}64 \times 10^5$ мкм^2 и инструментов программы ImageJ (NIH, США) на микроскопе AxioImager A1 («Carl Zeiss», Германия) определяли численную плотность (Nai) и диаметр гранулем.

Для определения достоверности различий в группах между кривыми выживаемости животных, построенными по методу Каплана – Майера, использовали F-критерий Кокса. Данные морфологических исследований представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента с поправкой Беньямини – Хохберга (FDR) для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании генерализованного туберкулезного гранулематоза с помощью однократного введения в хвостовую вену *M. tuberculosis* H37Rv наблюдались дозозависимые межгрупповые различия в динамике смертности мышей (рис. 1). При введении *M. tuberculosis* в дозе 10^6 микробных тел падежа животных не наблюдалось на протяжении всего эксперимента. При введении 10^8 микробных тел гибель животных начинали регистрировать на 16 сутки, а гибель 90 % животных наблюдалась к 26 суткам. При введении 10^7 микробных тел смертность мышей была существенно меньшей (различие между кривыми выживаемости животных групп 3 и 5 статистически значимо, $p = 0{,}01$), при этом динамика смертности различалась в зависимости от того, получали мыши ТС-13 с питьевой водой или нет. Так, гибель животных группы 3 начинали регистрировать на 26 сутки, мышей группы 4, получавших с питьевой водой ТС-13, – на 27 сутки, а к концу наблюдения (36 суток) выжило соответственно 30 и 40 % мышей. После проведения гистологического исследования органов мышей стало очевидно, что часть животных не были инфицированы (отсутствие гранулем и отсутствие окраски при иммуногистохимическом исследовании на *M. tuberculosis*). С учетом этих данных динамика смертности мышей приобретает другой вид, различие между кривыми выживаемости животных групп 3 и 4 становится статистически значимым ($p = 0{,}05$) и изменяется процентное соотношение числа мышей, выживших к концу наблюдения (36 суток): 15 % в группе 3 и 44 % – в группе 4 (рис. 1, *б*).

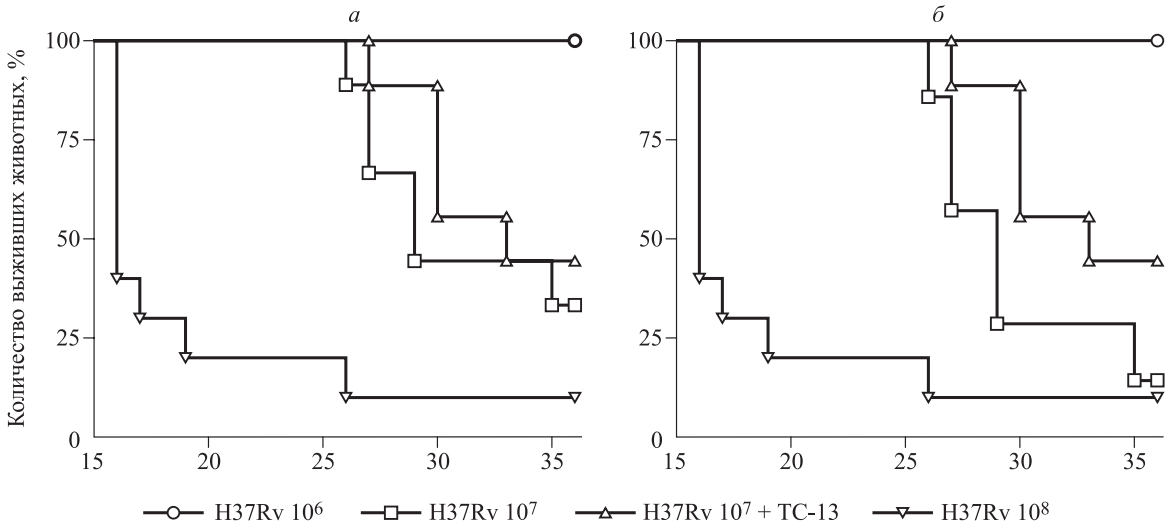

Рис. 1. *Динамика выживаемости мышей после инфицирования M. tuberculosis штамм H37Rv*

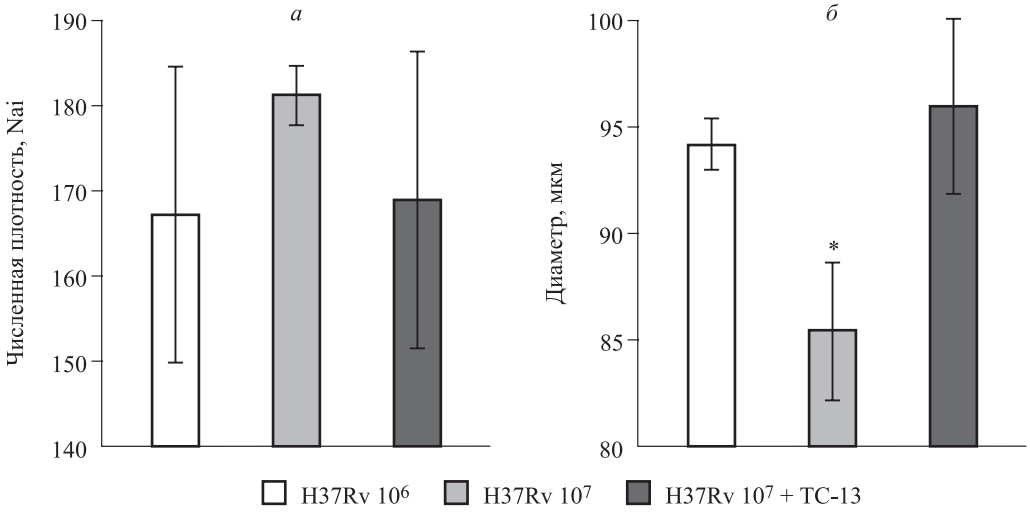

Рис. 2. *Количество (а) и диаметр (б) гранулем, образовавшихся в печени мышей после инфицирования M. tuberculosis штамм H37Rv; * – отличие от величины соответствующего показателя группы 2 статистически значимо при p < 0,05*

При анализе гистологических срезов печени мышей, полученных на 36 сутки после инфицирования, выявлено наличие диффузно расположенных макрофагальных гранулем. Их морфометрическое исследование показало, что гранулем при инфицировании дозой 10^7 микробных тел образовывалось несколько больше по сравнению с инокуляционной дозой 10^6 микробных тел ($p > 0,05$) (рис. 2, *а*), однако их диаметр был меньше ($p < 0,05$) (рис. 2, *б*). В группе мышей, инфицированных дозой 10^7 микробных тел и получавших ТС-13, количество и диаметр гранулем не отличались от величин соответствующих показателей группы с инокуляционной дозой 10^6 микробных тел.

Снижение гибели животных, получавших ТС-13, согласуется с ранее полученными результатами. Сепсис является лидирующей причиной смертности, связанной с дизрегуляцией системного иммунного ответа в ответ на бактериальные инфекции, что влечет за собой множественную органную недостаточность и смерть. Существует общее мнение, что Nrf2 оказывает протективный эффект в отношении системных инфекций за счет влияния на NF-κB и модулирования экспрессии провоспалительных генов в макрофагах [16]. Ранее показано, что оригинальный синтетический монофенол ТС-13, индуцирующий Nrf2-зависимый сигнальный путь в экспериментах *in vitro* [3] и *in vivo* [8] и ингибирующий NF-κB-опосредованный сигналинг *in vivo* [14], обладает выраженным защитным эффектом *in vivo* в отношении острых воспалительных процессов, увеличивая выживаемость животных при септическом шоке [8].

Отсутствие положительного влияния ТС-13 на количество и размеры образовавшихся гранулем не согласуется с нашей первоначальной гипотезой. Ранее на модели внутривенного введения мышам линии BALB/c вакцины БЦЖ проведено исследование действия ТС-13 на формирование гранулем и активность свободнорадикальных процессов в печени [6]. На 30 сутки после инфицирования в печени животных, получавших с питьевой водой ТС-13 из расчета 100 мг/кг массы тела, наблюдалось достоверное снижение численной плотности гранулем (в 2,5 раза) и их диаметра (на 30 %), а также активности свободнорадикальных процессов в печени. Хотя клеточный состав гранулем был сходен, в гранулемах мышей, получавших ТС-13, наблюдалось полное отсутствие гранулоцитов, являющихся главным деструктивным компонентом воспалительных процессов. Такие различия в динамике формирования гранулем в зависимости от типа микобактерий, вероятно, связаны с их вирулентными свойствами. В случае инфицирования авирулентными микобактериями (БЦЖ) влияния индуктора системы Keap1/Nrf2/ARE монофенола ТС-13 на активацию макрофагов достаточно для стимулирования элиминации возбудителя, что выражается в снижении количества и размеров гранулем [4, 5]. В то же время вирулентный штамм сохраняет способность противостоять противомикобактериальной защите макрофагов, и инволюции гранулематозного процесса не наблюдается. О различии процессов гранулемообразования говорит также следующий факт: если при инфицировании мышей вакциной БЦЖ зависимость между размерами и численной плотностью гранулем в

печени была прямой (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0{,}63$, $p = 0{,}0037$), то при инокуляции вирулентного штамма *M. tuberculosis* H37Rv – обратной ($r = –0{,}57$, $p = 0{,}0073$).

Возможно, влияние индуктора системы Keap1/Nrf2/ARE монофенола ТС-13 на динамику формирования гранулем будет более выраженным при длительном сроке наблюдения (3–6 месяцев) или дополнительном воздействии противотуберкулезных препаратов (рифампицин, изониазид).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При моделировании у мышей BALB/c туберкулезного гранулематоза, вызванного внутривенным введением вирулентного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, наиболее адекватной является доза 10^7 микробных тел. Неинвазивное назначение животным оригинального монофенола ТС-13 способствует их лучшей выживаемости после инокуляции 10^7 микробных тел *M. tuberculosis*, что, возможно, связано с его способностью индуцировать редокс-зависимую систему Keap1/Nrf2/ARE, хотя не исключено опосредованное действие, через ингибирование провоспалительных сигнальных путей. Дальнейшее исследование возможности регуляции течения и инволюции гранулематозных воспалительных процессов индукторами редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE позволит разработать новые фармакологические средства и подходы к терапии туберкулеза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят директора Новосибирской межобластной ветеринарной лаборатории В.В. Ларина за предоставление базы для проведения экспериментов с инфицированными животными. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» НИИЭКМ, при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-34-00898).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А.* Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2017. 95. (6). 9–21.

2. *Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б.* Лабиринты регуляции Nrf2 // Биохимия. 2017. 82. (5). 757–767.

3. *Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Олейник А.С., Просенко А.Е., Гусаченко О.Н., Шкляева О.А., Вавилин В.А., Ляхович В.В.* Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений // Биохимия. 2007. 72. (6). 790–798.

4. *Кожин П.М., Зенков Н.К., Лемза А.Е., Чечушков А.В., Зайцева Н.С., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б.* Влияние индукции редокс-чувствительной системы Keap1/Nrf2/ARE на классическую активацию макрофагов // Сиб. науч. мед. журн. 2015. 35. (6). 37–44.

5. *Кожин П.М., Зенков Н.К., Чечушков А.В., Зайцева Н.С., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б.* Редокс-чувствительная система антиоксидант-респонсивного элемента как новая мишень для лечения туберкулеза // Acta Biomed. Sci. 2016. 1. (3-2). 92–95.

6. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Черданцева Л.А., Шаркова Т.В., Потапова О.В., Любимов Г.Ю., Любимова Г.А., Ягунов С.Е.* Участие активированных кислородных метаболитов и редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE в развитии гранулематозного воспаления // Сиб. науч. мед. журн. 2015. 35. (2). 31–36.

7. *Harvey C.J., Thimmulappa R.K., Sethi S., Kong X., Yarmus L., Brown R.H., Feller-Kopman D., Wise R., Biswal S.* Targeting Nrf2 signaling improves bacterial clearance by alveolar macrophages in patients with COPD and in a mouse model // Sci. Transl. Med. 2011. 3. (78). 78ra32.

8. *Menshchikova E., Tkachev V., Lemza A., Sharkova T., Kandalintseva N., Vavilin V., Safronova O., Zenkov N.* Water-soluble phenol TS-13 combats acute but not chronic inflammation // Inflamm. Res. 2014. 63. (9). 729–740.

9. *Menshchikova E., Zenkov N., Tkachev V., Potapova O., Cherdantseva L., Shkurupiy V.* Oxidative stress and free-radical oxidation in BCG granulomatosis development // Oxid. Med. Cell. Longev. 2013. 2013. 452546.

10. *Nairz M., Schleicher U., Schroll A., Sonnweber T., Theurl I., Ludwiczek S., Talasz H., Brandacher G., Moser P.L., Muckenthaler M.U., Fang F.C., Bogdan C., Weiss G.* Nitric oxide-mediated regulation of ferroportin-1 controls macrophage iron homeostasis and immune function in Salmonella infection // J. Exp. Med. 2013. 210. (5). 855–873.

11. *Oberley-Deegan R.E., Lee Y.M., Morey G.E., Cook D.M., Chan E.D., Crapo J.D.* The antioxidant

mimetic, MnTE-2-PyP, reduces intracellular growth of *Mycobacterium abscessus* // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2009. 41. (2). 170–178.

12. *Oberley-Deegan R.E., Rebits B.W., Weaver M.R., Tollefson A.K., Bai X., McGibney M., Ovrutsky A.R., Chan E.D., Crapo J.D*. An oxidative environment promotes growth of *Mycobacterium abscessus* // Free Radic. Biol. Med. 2010. 49. (11). 1666–1673.

13. *Palanisamy G.S., Kirk N.M., Ackart D.F., Shanley C.A., Orme I.M., Basaraba R.J*. Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in Guinea pigs with tuberculosis // PLoS One. 2011. 6. (10). e26254.

14. *Shintyapina A.B., Vavilin V.A., Safronova O.G., Lyakhovich V.V*. The gene expression profile of a drug metabolism system and signal transduction pathways in the liver of mice treated with tert-butylhydroquinone or 3-(3'-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate of sodium // PLoS One. 2017. 12. (5). e0176939.

15. *Shkurupiy V.A., Menshchikova E.B., Tkachev V.O., Zenkov N.K*. Changes in activity of free radical oxidation processes in the early stages of BCG granulomatosis // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. 154. (2). 213–216.

16. *Thimmulappa R.K., Lee H., Rangasamy T., Reddy S.P., Yamamoto M., Kensler T.W., Biswal S*. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis // J. Clin. Invest. 2006. 116. (4). 984–995.

17. *Tkachev V., Menshchikova E., Zenkov N., Zaitseva N., Lemza A., Sharkova T., Kandalintseva N., Yagunov S*. Antioxidant response element activating sulfur-containing monophenols as novel anti-inflammatory agents // Free Radic. Biol. Med. 2010. 49. S149.

18. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. WHO, 2017. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/259361/9789241565516-eng.pdf?ua=9789241565511 p.

MONOPHENOL TS-13 IMPROVES SURVIVAL IN MICE INFECTED WITH VIRULENT *Mycobacterium tuberculosis*

Peter Mikhaylovich KOZHIN[1], Anna Vladimirovna KOVNER[1], Nikolay Konstantinovich ZENKOV[1], Tatyana Igorevna PETRENKO[2], Natal'ya Valer'evna KANDALINTSEVA[3], Elena Bronislavovna MENSHCHIKOVA[1]

[1] *Research Institute for Experimental and Clinical and Medicine*
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

[2] *Novosibirsk Research Institute for Tuberculosis*
630040, Novosibirsk, Okhotskaya str., 81a

[3] *Novosibirsk State Pedagogical University*
630126, Novosibirsk, Viluyskaya str., 28

The aim of the study was to determine the dose of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv that is optimal for modeling experimental tuberculosis granulomatosis in mice and to investigate the effect of the original inductor of the Keap1/Nrf2/ARE system TS-13 (sodium 3- (3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl) propylthiosulfonate) on animal survival and the dynamics of granuloma formation. **Material and methods.** Generalized tuberculosis granulomatosis was modeled by a single injection into the tail vein of male BALB/c mice of the 2-month-old *M. tuberculosis* strain H37Rv at doses of 10^6, 10^7 and 10^8 microbial bodies. Another group of animals on the day of infection with M. tuberculosis (10^7 microbial bodies) began to receive TS-13 with drinking water (100 mg/kg body weight). Survival was fixed daily; after 5 weeks, mice were euthanized and liver samples were taken for histological examination. **Results and discussion.** The dose of 10^7 microbial bodies was found to be the most adequate when modeling in BALB/c mice the tuberculosis granulomatosis caused by the intravenous injection of virulent *M. tuberculosis* strain H37Rv. At the 36th day after the injection of 10^7 microbial bodies, mortality was significantly lower in the group of mice receiving the inducer of the signal system Keap1/Nrf2/ARE monophenol TS-13 with drinking water (44 and 15% mice survived, respectively). At the same time, these two groups did not differ in the number and diameter of liver granulomas. The results show a high prospect of studying the role of oxidative stress and the redox-sensitive signal system Keap1/Nrf2/ARE in tuberculosis granulomatosis.

Key words: synthetic monophenol TS-13, tuberculosis, H37Rv, Keap1/Nrf2/ARE system.

Kozhin P.M. *– candidate of medical sciences, researcher, laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: kozhinpm@gmail.com*
Kovner A.V. *– candidate of biological sciences, senior researcher, laboratory of structural bases of pathogenesis of socially significant diseases, e-mail: anya.kovner@gmail.com*
Zenkov N.K. *– doctor of biological sciences, leading researcher, laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: lemen@centercem.ru*
Petrenko T.I. *– doctor of medical sciences, chief researcher, e-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru*
Kandalintseva N.V. *– candidate of chemical sciences, head, e-mail: aquaphenol@mail.ru*
Menshchikova E.B. *– doctor of medical sciences, head of the laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: lemen@centercem.ru*