

**БАКТЕРИИ ИЗ КАЗЕОЗНОГО НЕКРОЗА ТУБЕРКУЛЁМ
(CORYNEBACTERIUM И STAPHYLOCOCCUS) УСИЛИВАЮТ
ГРАНУЛЁМОГЕНЕЗ IN VITRO И СТИМУЛИРУЮТ ОБРАЗОВАНИЕ
МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЁНОК**

Орлова Е. А.¹,

Огарков О. Б.¹,

Шварц Я. Ш.²,

Лыков А. П.³,

Немкова Е. К.²

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

² ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза»
Минздрава России.

³ ИЦиГ СО РАН.

**TUBERCULOMA CASEOUS NECROSIS-DERIVED BACTERIA
(CORYNEBACTERIUM AND STAPHYLOCOCCUS) ENHANCE
GRANULOMA FORMATION IN VITRO AND STIMULATE
MYCOBACTERIAL BIOFILM DEVELOPMENT**

Orlova E. A. ^a,

Ogarkov O. B. ^a,

Schwartz Ya. Sh. ^b,

Lykov A. P. ^c,

Nemkova E. K. ^b

^a FSBSI Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems.

^b FSBI Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Health RF.

^c IC&G SB RAS.

Резюме

Одним из ключевых этапов патогенеза туберкулёза является гранулёмогенез – образование специализированных клеточных структур, формирующихся в очагах инфекции вокруг *Mycobacterium tuberculosis*. Эти структуры представляют собой сложные многокомпонентные образования, обеспечивающие локализацию возбудителя и одновременно являющиеся нишей для его персистенции. Ранее было достоверно установлено, что важным фактором в индукции гранулёмогенеза выступает микобактериальный корд-фактор, участвующий в межклеточных взаимодействиях и организации трёхмерной структуры гранулёмы. Однако влияние резидентной микробиоты на данный процесс, а также её роль в формировании микобактериальных биоплёнок, до настоящего времени остаются изученными недостаточно полно. В данной работе исследовано влияние бактериальных лизатов *Corynebacterium kefirresidentii* и *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из казеозного некроза туберкулём, на гранулёмогенез *in vitro* с использованием перитонеальных макрофагов и спленоцитов мыши линии C57BL/6. Кроме того, изучено влияние *C. kefirresidentii* на рост и формирование биоплёнки вакцинным штамом *M. bovis* BCG. Показано, что *C. kefirresidentii* индуцирует образование быстрорастущей биоплёнки *M. bovis* BCG с характерной архитектурой в виде кордов и выраженным внеклеточным матриксом. Этот эффект сопровождался статистически значимым увеличением площади под кривой роста по сравнению с контролем ($p < 0,0001$). Эксперименты по совместному культивированию клинического штамма *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 с лизатами бактерий выявили их слабую антимикобактериальную активность, но при этом продемонстрировали выраженный стимулирующий эффект на формирование гранулёмоподобных структур в модели *M. tuberculosis*-индуцированного гранулёмогенеза *in vitro*. Лизаты *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* существенно усиливали гранулёмогенез, что проявлялось значимым увеличением количества и размеров клеточных

агрегатов ($p < 0,01$), включая образование крупных скоплений более чем из 50 клеток. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о вероятной роли сателлитной патобиоты казеозного некроза туберкулёзных очагов в модуляции ключевых механизмов патогенеза инфекции и указывают на её потенциальный вклад в неблагоприятное течение туберкулёза лёгких.

Ключевые слова: туберкулёз, микробиота лёгких, биоплёнки, гранулёмы, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*.

Abstract

Granuloma formation represents one of the key stages in tuberculosis pathogenesis, characterized by the development of specialized cellular structures surrounding *Mycobacterium tuberculosis* within foci. These structures are presented by complex, multicomponent assemblies that both detain the pathogen and simultaneously serve as a niche for its persistence. It has been firmly established that the mycobacterial cord factor is an important driver of granuloma induction, being involved in intercellular interactions and the organization of granuloma three-dimensional scaffold. However, the influence of the resident microbiota on this process, as well as its contribution to the formation of mycobacterial biofilms, remains understudied. This work investigates an effect of *Corynebacterium kefirresidentii* and *Staphylococcus epidermidis* lysates (isolated from tuberculoma-related caseous necrosis) on *in vitro* granuloma formation using C57BL/6 mouse peritoneal macrophages and splenocytes. Additionally, an influence of *C. kefirresidentii* on vaccine strain *M. bovis* BCG growth and biofilm development was examined. The study demonstrates that *C. kefirresidentii* induces the formation of a rapidly growing *M. bovis* BCG biofilm with characteristic cord-like architecture and a prominent extracellular matrix. This effect was accompanied by a statistically significantly expanded area under the growth curve compared to the control ($p < 0.0001$). Co-cultivation experiments with the clinical strain *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 and bacterial lysates revealed limited antimycobacterial activity but demonstrated a pronounced stimulatory effect on the formation of granuloma-like structures in the *M. tuberculosis*-induced *in vitro* granulemogenesis model. *C. kefirresidentii* and *S. epidermidis* lysates significantly propagated granuloma formation as evidenced by markedly increased both cellular aggregate number and size ($p < 0.01$), including the formation of large clusters containing more than 50 cells. Taken together, these findings suggest that satellite pathobiota derived from caseous necrosis of tuberculous foci might be involved in modulating key mechanisms of infection

pathogenesis and point at its potential contribution to unfavorable outcomes in pulmonary tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, lung microbiota, biofilms, granuloma, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*.

1 Введение

Биоплёнки *Mycobacterium tuberculosis* играют важную роль в устойчивости к антибиотикам, формировании гранулём, казеации некроза и деструкции лёгочной ткани [4]. Показана способность *M. tuberculosis* образовывать смешанные биоплёнки *in vitro* [6], однако взаимодействие патогенных микобактерий с микробиотой туберкулёзных очагов остаётся неисследованным. Особый интерес представляет также влияние сопутствующей микробиоты на гранулёматозное воспаление – центральное звено патогенеза туберкулёза.

Ранее нами были выделены и охарактеризованы как патобиота туберкулёзных очагов клинические штаммы *Corynebacterium kefirresidentii* и *Staphylococcus epidermidis* [2, 9]. Штамм *C. kefirresidentii* индуцирует специфический гуморальный иммунный ответ у больных [3], что указывает на его потенциальную роль в патогенезе туберкулёза лёгких. **Целью данной работы** стало исследование роли сателлитных бактерий, выделенных из туберкулёзных очагов, на рост *M. bovis* и *M. tuberculosis*-индуцированный гранулёмогенез *in vitro*, как важных компонентов патологического процесса.

2 Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами (протокол № 4 локального комитета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ от 16.11.2020) и требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС. В работе использованы клинические изоляты *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* (штаммы 2206/1 и 2206/2), выделенные из казеозного некроза больных туберкулёзом лёгких [2, 9], а также бактериальные лизаты штаммов в концентрациях 10 и 100 мкг/мл по общему белку [3].

Для исследования межвидовых взаимодействий проводили совместное культивирование аттенуированного вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* var. BCG-1 (Россия) и *C. kefirresidentii*. *M. bovis* BCG предварительно выращивали на среде Левенштейна-Йенсена, *C. kefirresidentii* – на

агаризованной среде BHI Broth (HiMedia, Индия) с добавлением 0,1% Tween-80 (Panreac AppliChem, Германия), бактерии суспендировали в фосфатно-солевом буфере, суспензии стандартизировали до 0,2 единиц МакФарланда (McF). Совместное культивирование проводили в модифицированной среде Школьниковой, содержащей 0,1% Tween-80 и 2% эмбриональной телячьей сыворотки (Corning, США). Бактериальные суспензии смешивали в соотношении 1:1 и инкубировали при 37 °C в течение 48 суток. В качестве контроля использовали монокультуры каждого микроорганизма. Для каждого варианта культивирования выполняли 5 биологических повторов. Динамику роста оценивали измерением оптической плотности при 565 нм на денситометре DEN-1 (Латвия) и выражали в единицах McF, а также расчётом площади под кривой роста (AUC). На 14-е сутки готовили мазки, окрашивали по Цилю-Нильсену и азуром I.

Для анализа влияния бактериальных компонентов *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* (штаммы 2206/1 и 2206/2) на рост микобактерий суспензию клинического изолята *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 (10^5 КОЕ/лунку) инкубировали с исследуемыми лизатами в культуральной среде RPMI-1640 (Панэко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и L-глутамина при 37 °C и 5% CO₂ в течение 7 суток. Динамику роста микобактерий оценивали измерением оптической плотности при 450 нм на спектрофотометре INNO-S (LТЕК, Республика Корея).

Для моделирования гранулёмообразования применяли модифицированную методику *in vitro* [1]. Совместное культивирование перитонеальных макрофагов (2×10^5 /мл) и спленоцитов (8×10^5 /мл) мышей линии C57BL/6 с изолятом *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 проводили в трёхмерном матриксе Matrigengel с феноловым красным (ABW, Китай). В экспериментальные группы вносили бактериальные лизаты в указанных концентрациях. Культивирование проводили при 37 °C и 5% CO₂ в течение 7 суток, после чего оценивали количество сформированных

59 гранулёмоподобных структур на конфокальном микроскопе Zeiss LSM-700
 60 при увеличении 200.

61 Статистическую обработку данных проводили в GraphPad Prism (версия
 62 8.0.1). Нормальность распределения оценивали по W-критерию Шапиро-
 63 Уилка. Статистическую значимость различий дискретных данных в группах
 64 проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа
 65 (ANOVA) с post-hoc-тестами Тьюки или Даннетта, а номинальных – с
 66 использованием критерия χ^2 Пирсона, и принимали при уровне значимости
 67 $p < 0,05$.

68 **3 Результаты и обсуждение**

69 Совместное культивирование *M. bovis* BCG и *C. kefirresidentii* привело к
 70 быстрому формированию биоплёнки на границе раздела фаз воздух-жидкость.
 71 Макроскопически биоплёнка проявлялась в виде пелликла, видимого уже на
 72 7-е сутки и сформировавшего зрелую биоплёнку к 14-м суткам (рис., А).
 73 Клетки контрольной культуры *M. bovis* BCG образовывали мелкие
 74 флотирующие фрагменты плёнки, в то время как контрольная культура *C.*
 75 *kefirresidentii* имела слабый рост, но сохраняла жизнеспособность при
 76 пересеве на среду VNI Broth. При окраске биоплёнки по Цилю-Нильсену (рис.,
 77 Б) идентифицированы агрегаты кислотоустойчивых бактерий,
 78 организованные в корды – морфологический признак, ассоциированный с
 79 вирулентностью микобактерий и их способностью индуцировать
 80 гранулёматозное воспаление [5]. При окрашивании азуром I была
 81 визуализирована плотная слизеподобная структура фиолетово-синего цвета,
 82 инкапсулирующая бактериальные клетки (рис., В), что свидетельствует о
 83 возможной мукополисахаридной природе данного внеклеточного матрикса.

84 Количественная оценка динамики роста культур показала значимые
 85 различия между экспериментальными группами (рис., Г). В совместной
 86 культуре наблюдалась пролонгированная экспоненциальная фаза роста, с
 87 достижением максимальной биомассы к 41-м суткам, тогда как монокультуры

88 микобактерий и коринебактерий демонстрировали значительно более низкие
89 показатели роста. Интегральная оценка биомассы достоверно подтвердила
90 более интенсивный рост совместной биоплёнки ($AUC=101,3\pm 2,34$) над
91 монокультурами *M. bovis* BCG ($AUC=19,38\pm 0,55$) и *C. kefirresidentii*
92 ($AUC=26,8\pm 1,29$) (one-way ANOVA, $p < 0,0001$; post-hoc-тест Тьюки $p < 0,0001$
93 для обоих сравнений). Полученные данные убедительно демонстрируют, что
94 *C. kefirresidentii* может существенно усиливать рост микобактерий и
95 стимулировать биоплёнкообразование. Решающее значение имеет именно
96 метаболическая активность комменсалов, поскольку клеточные лизаты *C.*
97 *kefirresidentii* и *S. epidermidis* (штаммы 2206/1 и 2206/2) оказывали
98 минимальное ингибирующее действие на рост клинического изолята *M.*
99 *tuberculosis* Beijing B0/W148 при совместном культивировании в течение 7
100 суток (табл. 1).

101 Установленные особенности изученных представителей микробиоты
102 туберкулёзных очагов позволили предположить их участие в модуляции
103 иммунных реакций. Ключевым элементом иммунного ответа на
104 туберкулёзную инфекцию является формирование гранулёмы [8], однако
105 избыточная активация этого процесса может способствовать поддержанию
106 персистирующего воспаления [7]. Использование экспериментальной модели
107 гранулёматозного воспаления *in vitro*, индуцированного клиническим
108 штаммом *M. tuberculosis* Beijing B0/W148, позволило выявить значительное
109 влияние *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* (штаммы 2206/1 и 2206/2) на развитие
110 раннего иммунного ответа. Лизаты *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis*
111 существенно усиливали гранулёмогенез, что подтверждалось значимым
112 увеличением количества и размера клеточных агрегатов по сравнению с
113 контролем ($p < 0,01$) (табл. 2). Особенно выраженный эффект наблюдался при
114 использовании лизатов *S. epidermidis* (2206/1 в концентрации 10 мкг/мл, 2206/2
115 – 100 мкг/мл), что приводило к формированию крупных клеточных скоплений
116 (>50 клеток), отсутствующих в контроле ($p \leq 0,01$). Аналогичный, но менее

сильный эффект наблюдался для штамма *C. kefirresidentii* в концентрации 100 мкг/мл ($p < 0,001$). Следует учитывать тот факт, что данная модель с использованием иммуноцитов животных может не полностью воспроизводить особенности гранулёмогенеза у человека, а применение цельных бактериальных лизатов, содержащих смесь бактериальных антигенов, не позволяет точно установить природу активного компонента, ответственного за наблюдаемый эффект, что требует дальнейших исследований.

3 Заключение

Впервые выявлен феномен стимуляции формирования биоплёнки микобактериями и усиленного образования гранулёмоподобных структур под действием штаммов сателлитной микробиоты (*C. kefirresidentii* и *S. epidermidis*), выделенных из туберкулёзного очага. В сочетании с ранее выявленной способностью *C. kefirresidentii* индуцировать специфический гуморальный иммунный ответ у больных туберкулёзом лёгких [3], эти данные свидетельствуют о вероятной роли сопутствующей микробиоты в патогенезе поздних стадий туберкулёзной инфекции. Можно предполагать, что эти процессы протекают через модуляцию воспалительного ответа хозяина при туберкулёзе за счёт дополнительных взаимодействий между *M. tuberculosis* и сателлитными микроорганизмами.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 23-15-00280.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Динамика роста *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 с лизатами *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* (M±SD).

Table 1. Growth dynamics of *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 with *Corynebacterium* and *Staphylococcus* lysates (M±SD).

Группа Group	Концентрация лизата, мкг/мл Lysate concentration, µg/ml	Оптическая плотность Optical density	<i>p</i>
Контроль Control	—	0,26±0,02	—
<i>C. kefirresidentii</i>	10	0,24±0,008	<i>p</i> = 0,01
	100	0,26±0,02	<i>p</i> = 0,79
<i>S. epidermidis</i> 2206/1	10	0,22±0,01	<i>p</i> < 0,0001
	100	0,24±0,008	<i>p</i> = 0,01
<i>S. epidermidis</i> 2206/2	10	0,26±0,02	<i>p</i> > 0,9
	100	0,23±0,01	<i>p</i> = 0,0002

Примечания: Контроль — клетки без лизатов; *p* — уровень статистической значимости по критерию one-way ANOVA с post-hoc-тестом Даннетта.

Notes: Control – cells without lysates; *p* – statistical significance level by one-way ANOVA with Dunnett's post-hoc test.

Таблица 2. Количество гранулемоподобных клеточных скоплений разного размера при инкубации макрофагов и спленоцитов мыши с лизатами *Corynebacterium* и *Staphylococcus*.

Table 2. Number of granuloma-like cell aggregates of different sizes after incubation of mouse macrophages and splenocytes with *Corynebacterium* and *Staphylococcus* lysates.

Группы анулёмо- подобны е структур ы Gra nuloma- like structures	Контроль Сontrol (1)	Бактериальный лизат, концентрация, мкг/мл Bacterial lysate, concentration, µg/ml						p
		C. kefirresidentii		S. epidermidis 2206/1		S. epidermidis 2206/2		
		1	1	1	1		1	
		0	00	0	00	0	00	
		(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
Малые Small	15 (88%)	0 (0%)	3 (11%)	1 (39%)	1 (43%)	3 (31%)	3 (45%)	p ₁ -2<0,001 p ₁
Средние Middle	2 (12%)	5 (100%)	7 (63%)	7 (25%)	1 (50%)	8 (46%)	8 (28%)	-3<0,001 p ₂ -3=0,026 p ₁
Крупные Large	0 (0%)	0 (0%)	7 (26%)	1 (36%)	2 (7%)	8 (23%)	8 (28%)	-4=0,003 p ₁ -5=0,01

ero al	Bc								p_4 -5=0,015
		1	1	2	2	3	2	p_1 -6=0,004	
	Tot	7	5	7	8	0	3	9	p_1 -7=0,01
									p_6 -7=0,49

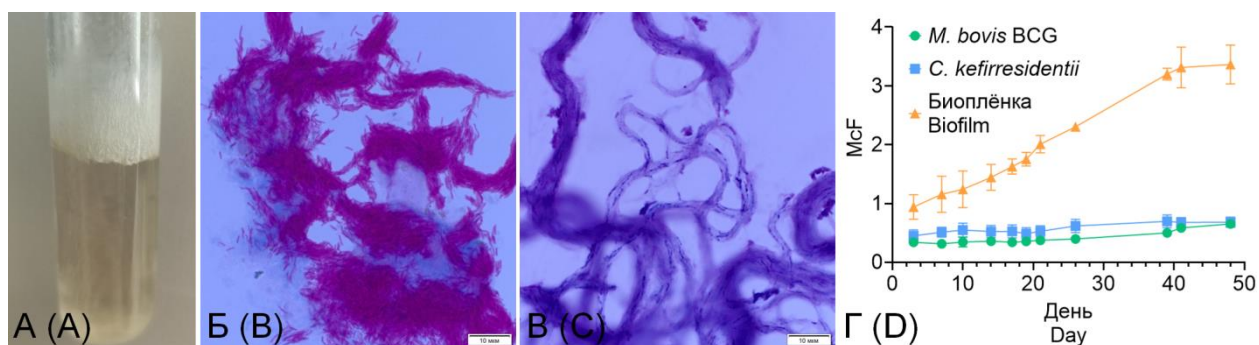
Примечания: Абсолютное количество гранулёмоподобных структур (%): малые (10-20 клеток), средние (20-40 клеток), крупные (более 50 клеток); контроль – клетки без лизатов; p – уровень значимости по критерию χ^2 Пирсона.

Notes: Absolute numbers (%) of granuloma-like structures af: small (10-20 cells), medium (20-40 cells), large (more than 50 cells); control – cells without lysates; p – statistical significance level by Pearson's χ^2 test.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Биоплёнка *M. bovis* BCG и *C. kefirresidentii*: макроскопия на 14 сутки (А); окраска по Цилю-Нильсену (Б) и азуром I (В), масштабная линейка – 10 мкм; динамика роста культур (Г), среднее значение $M_{CF} \pm SD$, $n=5$.

Figure 1. Biofilm of *M. bovis* BCG and *C. kefirresidentii*: macroscopic view on day 14 (A); Ziehl-Neelsen (B) and Azure I (C) staining, scale bar – 10 μm ; growth dynamics (D), mean $M_{CF} \pm SD$, $n=5$.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Орлова Е. А., кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»;

адрес: 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16;

факс, телефон: 8(3952)20-76-36;

e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com

Orlova E. A., PhD (Biology), Junior Researcher at the Laboratory of Epidemic and Social Infections of the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems;

address: 16 Timiryazeva St, Irkutsk, 664003, Russia;

fax, telephone: 8(3952)20-76-36;

e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Огарков О. Б., доктор медицинских наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»;

Ogarkov O. B., MD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems;

Шварц Я. Ш., доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Минздрава России;

Schwartz Ya. Sh., MD, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Science, FSBI Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Health RF;

Лыков А. П., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН;

Lykov A. P., MD, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the IC&G SB RAS;

Немкова Е. К., младший научный сотрудник отдела прикладных научных исследований, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Минздрава России;

Nemkova E. K., Junior Researcher at the Department of Applied Scientific Research, FSBI Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Health RF.

Блок 3. Метаданные статьи

БАКТЕРИИ ИЗ КАЗЕОЗНОГО НЕКРОЗА ТУБЕРКУЛЁМ
(*CORYNEBACTERIUM* И *STAPHYLOCOCCUS*) УСИЛИВАЮТ
ГРАНУЛЁМОГЕНЕЗ *IN VITRO* И СТИМУЛИРУЮТ ОБРАЗОВАНИЕ
МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЁНОК

BACTERIA FROM CASEOUS NECROSIS OF TUBERCULOMA
(*CORYNEBACTERIUM* AND *STAPHYLOCOCCUS*) ENHANCE GRANULOMA
FORMATION *IN VITRO* AND STIMULATE MYCOBACTERIAL BIOFILMS
DEVELOPMENT

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ГРАНУЛЁМЫ И БИОПЛЁНКИ ПРИ ТБ: РОЛЬ МИКРОБИОТЫ
GRANULOMAS AND BIOFILMS IN TB: ROLE OF MICROBIOTA

Ключевые слова: туберкулёз, микробиота лёгких, биоплёнки, гранулёмы,
Corynebacterium, *Staphylococcus*.

Keywords: tuberculosis, lung microbiota, biofilms, granuloma, *Corynebacterium*,
Staphylococcus.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 5,

количество таблиц – 2,

количество рисунков – 1.

25.08.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Поряд- ковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	DOI
1.	Белогородцев С.Н., Шварц Я.Ш., Краснов В.А. Способ моделирования туберкулезной инфекции <i>in vitro</i> : пат. 2702609 С1 Рос. Федерация, МПК G09В 23/28, C12N 5/0786, C12N 5/077. Оpubл. 08.10.2019.	Belogorodtsev S.N., Schwarz Ya.Sh., Krasnov V.A. Sposob modelirovaniya tuberkuleznoi infektsii <i>in vitro</i> [Method for simulating tuberculosis infection <i>in vitro</i>]. Patent RU 2702609 C1. 2019. (In Russ.)	
2.	Огарков О.Б., Суздальницкий А.Е., Кондратов И.Г., Букин Ю.С., Орлова Е.А., Синьков В.В., Жданова С.Н., Белькова Н.Л., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Выделение и полногеномное секвенирование липофильной анаэробной бактерии, представителя видового	Ogarkov O.B., Suzdalnitsky A.E., Kondratov I.G., Bukin Yu.S., Orlova E.A., Sinkov V.V., Zhdanova S.N., Belkova N.L., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. Isolation and whole genome sequencing of a lipophilic anaerobic bacterium, a representative of the species complex	10.29413/ABS. 2023-8.4.2

	комплекса <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> , из туберкулёзного очага // Acta Biomedica Scientifica, 2023. Т. 8, № 4. С. 12-19.	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> , from a tuberculosis focus. Acta Biomedica Scientifica, 2023, Vol. 8, no. 4, pp. 12-19. (In Russ.)	
3.	Орлова Е. А., Огарков О.Б., Колесникова Л.И. Гуморальный иммунитет к <i>C. kefirresidentii</i> и <i>S. epidermidis</i> – компонентам патобиоты туберкулезных очагов // Российский иммунологический журнал. 2025. Т. 28, № 3. С. 775–780.	Orlova E.A., Ogarkov O.B., Kolesnikova L.I. Humoral immune response to <i>C. kefirresidentii</i> and <i>S. epidermidis</i> as pathobiotic components of tuberculosis foci. Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Immunology, vol. 28, no. 3, pp. 775-780 (In Russ.)	10.46235/1028-7221-17280-HIR
4.	Basaraba R. J., Ojha A. K. Mycobacterial biofilms: revisiting tuberculosis bacilli in extracellular necrotizing lesions. Microbiol. Spectr., 2017, vol. 5, no. 3.	–	10.1128/microbiolspec.tb2-0024-2016
5.	Hunter R.L., Olsen M., Jagannath C., Actor J.K. Trehalose 6,6'-dimycolate and lipid in the pathogenesis of caseating granulomas of	–	10.2353/ajpath.2006.050848

	tuberculosis in mice. <i>Am. J. Pathol.</i> , 2006, vol. 168, no. 4, pp. 1249–1261.		
6.	Medina-Alarcón K.P., Tobias da Silva I.P., Ferin G.G., Pereira-da-Silva M.A., Marcos C.M., dos Santos M.B., Regasini L.O., Chorilli M., Mendes-Giannini M.J.S., Pavan F.R., Fusco-Almeida A.M. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> formation and treatment of mixed biofilm <i>in vitro</i> . <i>Front. Cell. Infect. Microbiol.</i> , 2021, vol. 11, no. 11, pp. 681131.	–	10.3389/fcimb.2021.681131
7.	Orme I.M., Robinson R.T., Cooper A.M. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. <i>Nat. Immunol.</i> , 2015, vol. 16, no. 1, pp. 57–63.	–	10.1038/NI.3048

8.	Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> , 2012, vol. 12, no. 5, pp. 352–66.	–	10.1038/nri3211
9.	Sinkov V.V., Orlova E.A., Ogarkov O.B., Suzdalnitsky A.E., Kondratov I.G., Belkova N.L., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. The genome of <i>Staphylococcus epidermidis</i> isolated from caseous tuberculoma. <i>Russ. J. Genet.</i> , vol. 60, no. 10, pp. 1451-1455.	–	10.1134/S1022795424701011