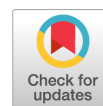


БАКТЕРИИ ИЗ КАЗЕОЗНОГО НЕКРОЗА ТУБЕРКУЛЕМ (*CORYNEBACTERIUM* И *STAPHYLOCOCCUS*) УСИЛИВАЮТ ГРАНУЛЕМОГЕНЕЗ *IN VITRO* И СТИМУЛИРУЮТ ОБРАЗОВАНИЕ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК



Е.А. Орлова¹, О.Б. Огарков¹, Я.Ш. Шварц², А.П. Лыков³, Е.К. Немкова²

¹ ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия

² ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

³ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Одним из ключевых этапов патогенеза туберкулеза является гранулемогенез — 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 гранулемогенеза выступает микобактериальный корд-фактор, участвующий в межклеточных взаимодействиях и организации трехмерной структуры гранулемы. Однако влияние резидентной микробиоты на данный процесс, а также ее роль в формировании микобактериальных биопленок, до настоящего времени остаются изученными недостаточно полно. В данной работе исследовано влияние бактериальных лизатов *Corynebacterium kefirresidentii* и *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из казеозного некроза туберкулем, на гранулемогенез *in vitro* с использованием перитонеальных макрофагов и спленоцитов мыши линии C57BL/6. Кроме того, изучено влияние *C. kefirresidentii* на рост и формирование биопленки вакцинным штаммом *M. bovis* BCG. Показано, что *C. kefirresidentii* индуцирует образование быстрорастущей биопленки *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 антимицобактериальную активность, но при этом продемонстрировали выраженный стимулирующий эффект на формирование гранулемопо-

Адрес для переписки:

Орлова Елизавета Андреевна
664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16,
ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека.
Тел.: 8 (395) 220-76-36.
E-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com

Contacts:

Elizaveta A. Orlova
664003, Russian Federation, Irkutsk, Timiryazeva str., 16,
Scientific Centre for Family Health and Human
Reproduction Problems.
Phone: +7 (395) 220-76-36.
E-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com

Для цитирования:

Орлова Е.А., Огарков О.Б., Шварц Я.Ш., Лыков А.П., Немкова Е.К.
Бактерии из казеозного некроза туберкулем (*Corynebacterium*
и *Staphylococcus*) усиливают гранулемогенез *in vitro* и стимулируют
образование микобактериальных биопленок // Инфекция и иммунитет.
2025. Т. 15, № 6. С. 1179–1184. doi: 10.15789/2220-7619-TCN-17999

Citation:

Orlova E.A., Ogarkov O.B., Schwartz Ya.Sh., Lykov A.P., Nemkova E.K.
Tuberculoma caseous necrosis-derived bacteria (*Corynebacterium* and
Staphylococcus) enhance granuloma formation *in vitro* and stimulate
mycobacterial biofilm development // Russian Journal of Infection and
Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 6, pp. 1179–1184.
doi: 10.15789/2220-7619-TCN-17999

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

The work was carried out within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00280.

© Орлова Е.А. и соавт., 2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TCN-17999>

добных структур в модели *M. tuberculosis*-индуцированного гранулемогенеза *in vitro*. Лизаты *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* существенно усиливали гранулемогенез, 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 туберкулезных очагов в модуляции ключевых механизмов патогенеза инфекции и указывают на ее потенциальный вклад в неблагоприятное течение туберкулеза легких.

Ключевые слова: туберкулез, микробиота легких, биопленки, гранулемы, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*.

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 Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

^b Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

^c Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

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.

Key words: tuberculosis, lung microbiota, biofilms, granuloma, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*.

Введение

Биопленки *Mycobacterium tuberculosis* играют важную роль в устойчивости к антибиотикам, формировании гранул, казеации некроза и деструкции легочной ткани [4]. Показана способность *M. tuberculosis* образовывать смешанные биопленки *in vitro* [6], однако взаимодействие патогенных микобактерий с микробиотой туберкулезных очагов остается неисследованным. Особый интерес представляет также влияние сопутствующей микробиоты на гранулематозное воспаление — центральное звено патогенеза туберкулеза.

Ранее нами были выделены и охарактеризованы как патобиота туберкулезных очагов клинические штаммы *Corynebacterium kefirresidentii*

и *Staphylococcus epidermidis* [1, 9]. Штамм *C. kefirresidentii* индуцирует специфический гуморальный иммунный ответ у больных [2], что указывает на его потенциальную роль в патогенезе туберкулеза легких. Целью данной работы стало исследование влияния сателлитных бактерий, выделенных из туберкулезных очагов, на рост *M. bovis* и *M. tuberculosis*-индуцированный гранулемогенез *in vitro* как важных компонентов патологического процесса.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами (протокол № 4 локального комитета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ от 16.11.2020). В работе использованы клинические изоляты

C. kefirresidentii и *S. epidermidis* (штаммы 2206/1 и 2206/2), выделенные из казеозного некроза больных туберкулезом легких [1, 9], а также бактериальные лизаты штаммов в концентрациях 10 и 100 мкг/мл по общему белку [2].

Для исследования межвидовых взаимодействий проводили совместное культивирование аттенуированного вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* var. BCG-1 (Россия) и *C. kefirresidentii*. Штамм *M. bovis* var. BCG-1 (Россия) получен из лиофилизированной туберкулезной вакцины (БЦЖ). *M. bovis* BCG предварительно выращивали на среде Левенштейна–Йенсена, *C. kefirresidentii* — на агаризованной среде VNI 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 расчетом 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 проводили их совместное культивирование с клиническим изолятом *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 высокой степени патогенности, устойчивым ко всем противотуберкулезным препаратам 1-го ряда (лабораторный номер образца 2346-21), полученным из коллекции микобактериальных культур ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. Изолят 2346-21 был выделен в г. Новосибирск в 2022 г. из образца мокроты пациента с подтвержденным впервые выявленным туберкулезом легких (диагноз — инфильтративный туберкулез легких). Определение принадлежности штамма к генетической линии проводилось на базе микробиологической лаборатории ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России методом гибридизации на чипах с использованием тест-системы «ТБ-БИОЧИП» производства Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта. 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-глутамин при 37°C и 5% CO₂ в течение 7 суток. Динамику роста микобактерий оценивали измерением оптической плотности при 450 нм на спектрофотометре INNO-S (LTEK, Республика Корея).

Для моделирования гранулемообразования применяли модифицированную методику *in vitro* [3]. 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 трехмерном 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 гранулемоподобных структур на конфокальном микроскопе Zeiss LSM700 при увеличении 200.

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

Результаты и обсуждение

Совместное культивирование *M. bovis* BCG и *C. kefirresidentii* привело к быстрому формированию биопленки на границе раздела фаз воздух-жидкость. Макроскопически биопленка проявлялась в виде пелликла, видимого уже на 7-е сутки и сформировавшего зрелую биопленку к 14-м суткам (рис., А). Клетки контрольной культуры *M. bovis* BCG образовывали мелкие флотирующие фрагменты пленки, в то время как контрольная культура *C. kefirresidentii* имела слабый рост, но сохраняла жизнеспособность при пересеве на среду VNI Broth. При окраске биопленки по Цилю–Нильсену (рис., Б) идентифицированы агрегаты кислотоустойчивых бактерий, организованные в корды — морфологический признак, ассоциированный с вирулентностью микобактерий и их способностью индуцировать гранулематозное воспаление [5]. При окрашивании азуром I была визуализирована плотная слизеподобная структура фиолетово-синего цвета, инкапсулирующая бактериальные клетки

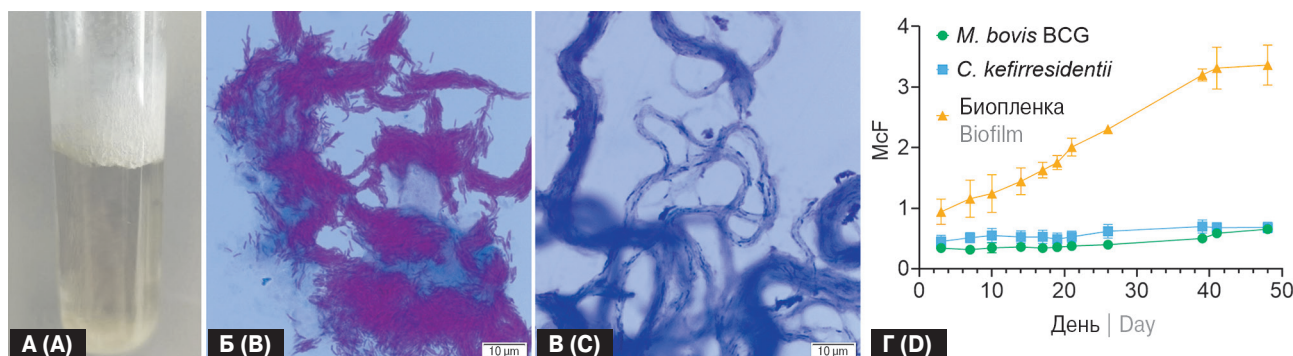


Рисунок. Биопленка *M. bovis* BCG и *C. kefirresidentii*: макроскопия на 14 сутки (А); окраска по Цилю–Нильсену (Б) и азуром I (В), масштабная линейка — 10 мкм; динамика роста культур (Г), среднее значение $McF \pm SD$, $n = 5$

Figure. 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 μ m; growth dynamics (D), mean $McF \pm SD$, $n = 5$

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

Table 1. Growth dynamics of *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 with *C. kefirresidentii* and *S. epidermidis* lysates ($M \pm SD$)

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

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

Гранулемо-подобные структуры Granuloma-like structures	Контроль Control (1)	Бактериальный лизат, концентрация, мкг/мл Bacterial lysate, concentration, μ g/ml						p
		<i>C. kefirresidentii</i>		<i>S. epidermidis</i> 2206/1		<i>S. epidermidis</i> 2206/2		
		10 (2)	100 (3)	10 (4)	100 (5)	10 (6)	100 (7)	
Малые Small	15 (88%)	0 (0%)	3 (11%)	11 (39%)	13 (43%)	4 (31%)	13 (45%)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Средние Middle	2 (12%)	15 (100%)	17 (63%)	7 (25%)	15 (50%)	6 (46%)	8 (28%)	$p_{2-3} = 0,026$ $p_{1-4} = 0,003$
Крупные Large	0 (0%)	0 (0%)	7 (26%)	10 (36%)	2 (7%)	3 (23%)	8 (28%)	$p_{1-5} = 0,01$ $p_{4-5} = 0,015$
Всего Total	17	15	27	28	30	13	29	$p_{1-6} = 0,004$ $p_{1-7} = 0,01$ $p_{6-7} = 0,49$

Примечание. Абсолютное количество гранулемоподобных структур разных типов (% от общего количества структур в каждой группе): малые (10–20 клеток), средние (20–40 клеток), крупные (более 50 клеток); контроль — клетки без лизатов; p — уровень значимости по критерию χ^2 Пирсона.

Note. Absolute numbers of granuloma-like structures of different types (% of the total number of structures in each group): 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.

(рис., В), что свидетельствует о возможной мукополисахаридной природе данного внеклеточного матрикса.

Количественная оценка динамики роста культур показала значимые различия между экспериментальными группами (рис., Г). В совместной культуре наблюдалась пролонгированная экспоненциальная фаза роста, с достижением максимальной биомассы к 41-м суткам, тогда как монокультуры микобактерий и коринебактерий демонстрировали значительно более низкие показатели роста. Интегральная оценка биомассы достоверно подтвердила более интенсивный рост совместной биопленки ($AUC = 101,3 \pm 2,34$) над монокультурами *M. bovis* BCG ($AUC = 19,38 \pm 0,55$) и *C. kefirresidentii* ($AUC = 26,8 \pm 1,29$) (one-way ANOVA, $p < 0,0001$; post hoc-тест Тьюки $p < 0,0001$ для обоих сравнений). Полученные данные убедительно демонстрируют, что *C. kefirresidentii* может существенно усиливать рост микобактерий и стимулировать биопленкообразование. Решающее значение имеет именно метаболическая активность комменсалов, поскольку клеточные лизаты *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* (штаммы 2206/1 и 2206/2) оказывали минимальное ингибирующее действие на рост клинического изолята *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 при совместном культивировании в течение 7 суток (табл. 1).

Установленные особенности изученных представителей микробиоты туберкулезных очагов позволили предположить их участие в модуляции иммунных реакций. Ключевым элементом иммунного ответа на туберкулезную инфекцию является формирование гранулемы [8], однако избыточная активация этого процесса может способствовать поддержанию персистирующего воспаления [7]. Использование экспериментальной модели гранулематозного воспаления *in vitro*, индуцированного клиническим штаммом *M. tuberculosis* Beijing B0/W148, позволило выявить значительное влияние *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* (штаммы

2206/1 и 2206/2) на развитие раннего иммунного ответа. Лизаты *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* существенно усиливали гранулемогенез, что подтверждалось значимым увеличением количества и размера клеточных агрегатов по сравнению с контролем ($p < 0,01$) (табл. 2). Особенно выраженный эффект наблюдался при использовании лизатов *S. epidermidis* (2206/1 в концентрации 10 мкг/мл, 2206/2 — 100 мкг/мл), что приводило к формированию крупных клеточных скоплений (> 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 гранулемогенеза 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.

Заключение

Впервые выявлен феномен стимуляции формирования биопленки микобактериями и усиленного образования гранулемоподобных структур под действием штаммов сателлитной микробиоты (*C. kefirresidentii* и *S. epidermidis*), выделенных из туберкулезного очага. В сочетании с ранее выявленной способностью *C. kefirresidentii* индуцировать специфический гуморальный иммунный ответ у больных туберкулезом легких [3] эти данные свидетельствуют о вероятной роли сопутствующей микробиоты в патогенезе туберкулезной инфекции, в том числе на этапе хронизации. Можно предполагать, что эти процессы протекают через модуляцию воспалительного ответа хозяина при туберкулезе за счет дополнительных взаимодействий между *M. tuberculosis* и сателлитными микроорганизмами.

Список литературы/References

1. 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 комплекса *Corynebacterium tuberculostearicum*, из туберкулезного очага // *Acta Biomedica Scientifica*. 2023. Т. 8, № 4. С. 12–19. [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 *Corynebacterium tuberculostearicum*, from a tuberculosis focus. *Acta Biomedica Scientifica*, 2023, vol. 8, no. 4, pp. 12–19. (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.2
2. Орлова Е. А., Огарков О.Б., Колесникова Л.И. Гуморальный иммунитет к *C. kefirresidentii* и *S. epidermidis* — компонентом 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 *C. kefirresidentii* and *S. epidermidis* as pathobiotic components of tuberculosis foci. *Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Immunology*, vol. 28, no. 3, pp. 775–780. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-17280-HIR
3. Патент № 2702609 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28, C12N 5/0786, C12N 5/077. Способ моделирования туберкулезной инфекции *in vitro*: № 2018129016; заявлено 2018.08.06; опубликовано 2019.10.08 / Белгородцев С.Н., Шварц Я.Ш., Краснов В.А. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибир-

- ский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России). 8 с. [Patent No. 2702609 C1 Russian Federation, Int. Cl. G09B 23/28, C12N 5/0786, C12N 5/077. Method of modeling tuberculosis infection in vitro: No. 2018129016; application: 2018.08.06; date of publication 2019.10.08 / Belogorodtsev S.N., Shvarts Ya.Sh., Krasnov V.A. Proprietor: Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FGBU «NNIT» Minzdravaa Rossii). 8 p.]
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.tbtb2-0024-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.tbtb2-0024-2016
 5. Hunter R.L., Olsen M., Jagannath C., Actor J.K. Trehalose 6,6'-dimycolate and lipid in the pathogenesis of caseating granulomas of tuberculosis in mice. *Am. J. Pathol.*, 2006, vol. 168, no. 4, pp. 1249–1261. doi: 10.2353/ajpath.2006.050848
 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. Mycobacterium tuberculosis and Paracoccidioides brasiliensis formation and treatment of mixed biofilm in vitro. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021, vol. 11, no. 11: 681131. doi: 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. *Nat. Immunol.*, 2015, vol. 16, no. 1, pp. 57–63. doi: 10.1038/ni.3048
 8. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, no. 5, pp. 352–366. doi: 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 Staphylococcus epidermidis isolated from caseous tuberculoma. *Russ. J. Genet.*, 2024, vol. 60, no. 10, pp. 1451–1455. doi: 10.1134/S1022795424701011

Авторы:

Орлова Е. А., к.б.н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Огарков О. Б., д.м.н., директор Института эпидемиологии и микробиологии ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Шварц Я. Ш., д.м.н., зам. директора по научной работе, ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Минздрава России, г. Новосибирск, Россия;

Лыков А. П., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия;

Немкова Е. К., младший научный сотрудник отдела прикладных научных исследований ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Authors:

Orlova E.A., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Epidemic and Social Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Ogarkov O.B., DSc (Medicine), Director of the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Schwartz Ya.Sh., DSc (Medicine), Deputy Director of the Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Lykov A.P., DSc (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation;

Nemkova E.K., Junior Researcher, Department of Applied Scientific Research, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 25.08.2025
Отправлена на доработку 21.09.2025
Принята к печати 07.10.2025

Received 25.08.2025
Revision received 21.09.2025
Accepted 07.10.2025