

ВЛИЯНИЕ МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ТУБЕРКУЛЕМЫ ЛЕГКИХ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

Гималдинова Н.Е., Любовцева Л.А.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Резюме. На протяжении тысячелетий человечество пытается бороться с возбудителем туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis*, но показатели заболеваемости и смертности, к сожалению, остаются по-прежнему высокими во всем мире. Целью исследования данной работы было выявить изменения иммуногистохимических параметров в разных зонах легких при туберкулезе стабильного течения. Нами изучено 30 случаев туберкулеза стабильного течения у мужчин. Исследование проводили в 2 зонах: капсуле туберкулемы и прилежащих к ней областях (перифокальных зонах). Группой сравнения служили резецированные участки верхних долей правого легкого, взятые у 10 мужчин, погибших в ДТП, прижизненно не болевших туберкулезом. Эта группа была названа «условно здоровые». Для оценки местного иммунного ответа использовали иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител к CD8, CD4, CD79a, Fascin. При оценке локализации экспрессии изучаемых маркеров в легких в группе «условно здоровые» число CD4⁺ и CD8⁺ клеток определялось преимущественно в интерстициальном пространстве. Число CD4⁺ клеток в данной исследуемой группе преобладало над CD8⁺ клетками. CD79a⁺ и Fascin⁺ клетки в данной изучаемой группе были обнаружены в интерстициальном пространстве в единичном числе. В стабильной туберкулезе было выявлено большее число лимфоцитов в капсуле с преобладанием Т-киллеров над Т-хелперами. В перифокальной зоне стабильной туберкулемы число иммунных клеток было уменьшенным по сравнению с группой «условно здоровые», но при этом определялись зоны, где CD4-положительные лимфоциты образовывали контакты с интерстициальными макрофагами. Число CD79a положительных клеток преимущественно определялось в соединительнотканной капсуле туберкулемы, единичные — на периферии, рядом с макрофагами. Fascin положительные клетки как в капсуле, так и перифокальной зоне стабильной туберкулемы встречались редко, в основном они локализовались вокруг кровеносных сосудов. При изучении корреляционных взаимодействий в группе «условно здоровые» выявлена умеренная положительная связь между цитотоксическими лимфоцитами и Т-хелперами. В зоне капсулы стабильной туберкулемы сильные положительные связи обнаружены в парах CD4⁺/CD79a и CD79a/CD8⁺, в периферической зоне легких прослеживаются связи только между CD79a/CD8⁺. Таким образом, степень активности туберкулезного процесса в капсуле и перифокальной зоне туберкулемы легких стабильного течения связана с разными клеточными взаимодействиями, осуществляющими двойной контроль как со стороны клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы.

Ключевые слова: туберкулема, CD4-лимфоциты, CD8-лимфоциты, CD79a, Fascin, иммунорегулирующий индекс, микобактерии

Адрес для переписки:

Гималдинова Наталья Евгеньевна
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова»
428015, Россия, г. Чебоксары, Чувашская Республика,
Московский пр., 45.
Тел.: 8 (927) 852-34-16.
E-mail: ngimaldinova@yandex.ru

Address for correspondence:

Natalia E Gimaldinova.
I. Ulyanov Chuvash State University
45 Moskovsky Ave
Cheboksary, Chuvash Republic
428015 Russian Federation
Phone: +7 (927) 852-34-16.
E-mail: ngimaldinova@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.Е. Гималдинова, Л.А. Любовцева «Влияние микобактерии туберкулеза на иммуногистохимические параметры туберкулемы легких стабильного течения» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2. С. 311-316. doi: 10.15789/1563-0625-EOM-3035
© Гималдинова Н.Е., Любовцева Л.А., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.E. Gimaldinova, L.A. Lyubovtseva "Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on immunohistochemical parameters of stable pulmonary tuberculoma", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 311-316.
doi: 10.15789/1563-0625-EOM-3035
© Gimaldinova N.E., Lyubovtseva L.A., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOM-3035

EFFECT OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ON IMMUNOHISTOCHEMICAL PARAMETERS OF STABLE PULMONARY TUBERCULOMA

Gimaldinova N.E., Lyubovtseva L.A.

I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Abstract. For millennia, the mankind has been trying to fight the causative agent of tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, but morbidity and mortality rates, unfortunately, remain high all over the world. The purpose of our work was to specify changes of immunohistochemical parameters in different areas of the lungs in stable tuberculosis. We have studied 30 cases of stable tuberculosis in male patients. The study concerned two areas: the tuberculoma capsule and adjacent areas (perifocal zones). The comparison group consisted of resected material from upper lobes of the right lung, taken from 10 men who died in accidents and did not have tuberculosis during their lifetime. This group was called “conditionally healthy” controls. To assess the signs of local immune response, an immunohistochemical method was used using monoclonal antibodies to CD8, CD4, CD79a, Fascin. When assessing location of the markers expressed in the lung tissues of “conditionally healthy” group, the number of CD4⁺ and CD8⁺ cells was determined mainly in the interstitial space. The numbers of CD4⁺ cells in this study group prevailed over CD8⁺ cells, whereas CD79a⁺ and Fascin⁺ cells were found in small quantities within interstitial space. In stable tuberculoma, a greater number of lymphocytes were detected in the capsule with a predominance of T killers over T helpers. In perifocal area of stable tuberculoma, the number of immune cells was reduced when compared to the “conditionally healthy” group. At the same time, we determined the areas where CD4-positive lymphocytes formed contacts with interstitial macrophages. The number of CD79a positive cells was mainly determined in the connective tissue capsule of tuberculoma, with single cells on the periphery, being close to macrophages. Fascin-positive cells in both capsule and perifocal zone of stable tuberculoma were rare, being mainly localized around blood vessels. When studying correlations in the “conditionally healthy” group, a moderate positive relationship between cytotoxic lymphocytes and T helper cells was revealed. In the capsular area of stable tuberculoma, strong positive correlations were found for CD4⁺/CD79a and CD79a/CD8⁺ pairs; in the peripheral zone of the lungs, correlations were revealed only between CD79a and CD8⁺ cells. Hence, the degree of activity of the tuberculosis process in the capsule and perifocal areas of stable pulmonary tuberculosis is associated with different cellular interactions which exert double control from both cellular and humoral immunity.

Keywords: tuberculosis, CD4 lymphocytes, CD8 lymphocytes, CD79a, Fascin, immunoregulatory index, mycobacteria

Введение

Из литературных данных известно, что на протяжении тысячелетий человечество пытается бороться с возбудителем туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis*, но показатели заболеваемости и смертности, к сожалению, остаются по-прежнему высокими во всем мире [5, 6, 7]. Микобактерии, обладая специфическими факторами вирулентности и патогенности, способны модулировать иммунитет хозяина и длительно персистировать в его организме [10, 14]. Среди всех форм вторичного туберкулеза определенный интерес представляет туберкулема, которую часто приходится дифференцировать с периферическим раком легких [9]. Она состоит из очага казеозного некроза и капсулы. В зависимости от соотношения слоев в капсуле, можно говорить о разной степени активности специфического процесса и, как следствие о стабильном или прогрессирующем течении туберкулемы. Так, преобладание наружного слоя, представленного компактно

уложенными коллагеновыми волокнами с малым числом лимфоцитов, над грануляционным слоем расценивается как процесс заживления [8]. Под эту картину попадает стабильная туберкулема.

При внедрении *Mycobacterium tuberculosis* в дыхательные пути человека запускается каскад клеточных взаимодействий, от которых будет зависеть исход заболевания. Важную роль в регуляции местной иммунной системы играют как нейроминсодержащие макрофаги и тучные клетки [1, 2], так и разные популяции и субпопуляции лимфоцитов. Для понимания развития ответных тканевых реакций, морфологических и клинических проявлений туберкулеза, а также разработки индивидуальных методов подхода к его лечению, необходимы знания о взаимоотношениях между популяциями Т- и В-лимфоцитами, а также между лимфоцитами и макрофагами.

Таким образом, **целью нашей работы** явилось выявление изменений иммуногистохимических параметров в структурах легких при туберкулеме стабильного течения.

Материал и методы

Исследование проведено на базе БУ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава ЧР. Изучали аутопсийный материал верхних долей правого легкого, взятый у 30 мужчин в возрасте от 35 до 50 лет, прижизненно больных туберкулемой. Отбор случаев осуществлялся на основе изучения сопроводительной медицинской документации с целью определения локализации, степени выраженности и активности туберкулезного процесса, анализа заключений рентгенологического исследования органов грудной клетки, а также результатов бактериологического исследования мокроты. Исследование проводили в 2 зонах: капсуле туберкулемы и прилежащих к ней областях. Группой сравнения служили резецированные участки верхних долей правого легкого, взятые у 10 мужчин, погибших в ДТП, прижизненно не болевших туберкулезом. Это группа была названа «условно здоровые». Исследование проведено согласно нормативно-правовым документам (Федеральный закон № 323 от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ») и одобрено Этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова (протокол № 3/4 от 31.01.17).

Методы исследования

1. Общая окраска гематоксилин-эозином применялась для выявления морфологических изменений в ткани легких и дифференцировки участков пораженных и непораженных микобактериями туберкулеза.

2. Для оценки иммунного ответа использовали иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител к CD8, CD4, CD79a и Fascin в готовом разведении (RTU) (Leica, Германия). Срезы докрашивались железным гематоксилином. Число клеток подсчитывали с использованием светового микроскопа Carl Zeiss Primo Star в 10 полях зрения при увеличении 400.

3. Вычисление иммунорегуляторного индекса (ИРИ) применяли для оценки состояния клеточного иммунитета. ИРИ вычисляли как отношение $CD4^+/CD8^+$. Показатель ИРИ оценивали следующим образом: значение 1,5–2,1 — соответствует нормальному иммунному ответу, более 2,2 — избыточный иммунный ответ, менее 1,0 — иммунодефицит [3, 4].

4. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010. В работе приводятся следующие показатели: M — средняя арифметическая величина; m — средняя ошибка средней арифметической величины. Статистическую достоверность определяли критерием Манна–Уитни (t).

5. Корреляционный анализ применялся для определения клеточных взаимодействий в следующих парах: $CD4^+/CD8^+$; $CD4^+/CD79a$; $CD4^+/Fascin$; $CD8^+/CD4^+$; $CD8^+/CD79a$; $CD8^+/$

$Fascin$; $CD79a/CD4^+$; $CD79a/CD8^+$; $CD79a/Fascin$; $Fascin/CD4^+$; $Fascin/CD8^+$; $Fascin/CD79a$. Если значение коэффициента корреляции было меньше 0,5 — связь в паре была слабая или отсутствовала, 0,5–0,6 — связь умеренная, больше 0,7 — связь в паре сильная.

Результаты

При окрашивании гематоксилином-эозином препаратов группы со стабильной туберкулемой выявлялись очаги казеозного некроза, окруженные соединительнотканной капсулой и без признаков перифокального воспаления, среднего диаметра $15 \pm 1,3$ мкм (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

При оценке локализации экспрессии изучаемых маркеров в легких в группе «условно здоровые» число $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток определялось преимущественно в интерстициальном пространстве, единичные — около кровеносных сосудов и в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов. Число $CD4$ -положительных клеток в данной исследуемой группе преобладало над $CD8$ -положительными клетками (табл. 1).

При изучении $CD4$ - и $CD8$ -положительных клеток в стабильной туберкулеме было выявлено увеличение их числа в капсуле с преобладанием Т-киллеров в 1,7 раза над Т-хелперами (рис. 2А, В; см. 2-ю стр. обложки). При этом показатель ИРИ снижается в 1,9 раза по сравнению с нормой (табл. 1). В перифокальной зоне число $CD4$ - и $CD8$ -положительных Т-лимфоцитов уменьшалось по сравнению с группой «условно здоровые», число Т-хелперов было в 1,7 раза больше, чем Т-киллеров (рис. 2Б, Г; см. 2-ю стр. обложки). Кроме того, следует отметить, что определялись зоны, где $CD4$ -положительные лимфоциты образовывали контакты с интерстициальными макрофагами (рис. 2Б; см. 2-ю стр. обложки). Значение ИРИ соответствовало нормальному иммунному ответу (табл. 1).

При изучении $CD79a$ положительные клетки определялись преимущественно в соединительнотканной капсуле (рис. 3А; см. 2-ю стр. обложки), небольшое их число до $7,8 \pm 0,04$ было обнаружено в лимфоидных узелках. На периферии число положительных клеток было единичное, преимущественно в интерстициальном пространстве, где они располагались рядом с макрофагами (рис. 3Б; см. 2-ю стр. обложки).

Число Fascin положительных клеток, являющихся маркерами дендритных клеток, относящихся к антигенпрезентирующим, в капсуле и перифокальной зоне стабильной туберкулемы встречались редко (табл. 1). Следует отметить, что в основном они локализовались вокруг кровеносных сосудов (рис. 3Г; см. 2-ю стр. обложки).

При изучении корреляционных взаимодействий в группе «условно здоровые» нами выявлена умеренная положительная связь между цитотоксическими лимфоцитами и Т-хелперами

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В РАЗНЫХ ИССЛЕДУЕМЫХ ЗОНАХ ТУБЕРКУЛЕМЫ ЛЕГКИХ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

TABLE 1. IMMUNOHISTOCHEMICAL PARAMETERS IN DIFFERENT STUDIED AREAS OF STABLE PULMONARY TUBERCULOSIS

	Условно здоровые Conditionally healthy	Капсула Capsule	Вне капсулы Outside the capsule
CD4 ⁺	9,15±0,45	21,00±0,02*	6,00±0,08
CD8 ⁺	5,72±0,46	35,00±0,06	3,50±0,06
CD79a	2,40±0,13	29,50±0,06	2,80±0,04*
Fascin	1,20±0,04*	3,70±0,04*	1,30±0,01*
ИРИ / IRI	1,6	0,6	1,7

Примечание. Курсивом выделено понижение числа клеток по сравнению с группой «условно-здоровые», полужирным курсивом – повышение. Материал представлен как $M \pm \sigma$. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Note. Italics indicate a decrease in the number of cells compared to the “conditionally healthy” group, in bold italics – an increase. The material is represented as $M \pm \sigma$. The differences are statistically significant at $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ИММУННЫМИ КЛЕТКАМИ В СТРУКТУРАХ ТУБЕРКУЛЕМЫ ЛЕГКИХ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

TABLE 2. CORRELATION INTERACTIONS BETWEEN IMMUNE CELLS IN STRUCTURES OF STABLE PULMONARY TUBERCULOSIS

	Условно здоровые Conditionally healthy	Капсула Capsule	Вне капсулы Outside the capsule
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0,6	0,6	-0,6
CD4 ⁺ /CD79a	-0,3	0,7	-0,5
CD4 ⁺ /Fascin	-0,1	-0,2	-0,2
CD8 ⁺ /CD4 ⁺	0,6	-0,6	0,6
CD8 ⁺ /CD79a	-0,4	-0,8	-0,8
CD8 ⁺ /Fascin	-0,2	-0,1	-0,4
CD79a/CD4 ⁺	0,3	-0,7	0,5
CD79a/CD8 ⁺	0,4	0,8	0,8
CD79a/Fascin	-0,5	-0,1	-0,5
Fascin/CD4 ⁺	0,1	0,2	0,2
Fascin/CD8 ⁺	0,2	0,1	0,4
Fascin/CD79a	0,5	0,1	0,5

Примечание. Коэффициент корреляции меньше 0,5 – связь в паре слабая или отсутствует; 0,5-0,7 – связь умеренная; больше 0,7 – связь в паре сильная.

Note. The correlation coefficient is less than 0.5, the connection in the pair is weak or absent; 0.5–0.7, the connection is moderate; more than 0.7, the connection in the pair is strong.

(табл. 2). В зоне капсулы стабильной туберкулемы сильные положительные связи обнаружены в парах CD4⁺/CD79a и CD79a/CD8⁺. При этом связи между дендритными клетками с Т- и В-лимфоцитами были слабые. В периферической зоне сильные положительные связи определялись только между CD79a/CD8⁺.

Обсуждение

Из данных литературы известно, что при инфицировании *M. tuberculosis* происходит активация клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [13, 15]. Изменения абсолютного и относительного числа клеток и их взаимодействий может позволить сформировать персонализированные протоколы лечения и прогнозировать исход заболевания.

Важную роль в регуляции местного иммунитета и определении исхода заболевания играют две субпопуляции лимфоцитов: Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты, которые экспрессируют на поверхности рецепторы CD4⁺ и CD8⁺ соответственно. Основная роль CD8-Т-клеток при инфицировании *M. tuberculosis* связана с их способностью, с одной стороны, секретировать цитокины и цитолитические эффекторные молекулы, которые могут ограничивать репликацию бактерий; с другой стороны, синтезировать перфорин для лизиса инфицированных макрофагов, а также могут выделять гранулизин в цитотоксических гранулах, непосредственно убивая внутриклеточно расположенную микобактерию [12, 16]. В нашем исследовании изменения этих клеток носит тандемный характер. В соединительнот-

канной капсуле туберкулемы число Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов увеличивалось, а на периферии отмечалось резкое их снижение. Возможно, подобное распределение клеток связано с наличием возбудителя туберкулеза в капсуле и его отсутствием в перифокальной зоне.

Из литературных данных, а также по результатам нашего исследования группы «условно здоровые» выявлено, что Fascin практически не экспрессируется в нормальных тканях легких человека, но при этом является прогностическим индикатором у пациентов [17]. Дендритные клетки обладают способностью не только презентировать антигены микобактерии, но могут также контролировать их репликацию.

Таким образом, при истощении дендритных клеток на фоне активного специфического воспаления может происходить нарушение бактериального контроля и задерживается инициация адаптивного иммунитета. Число Fascin⁺ клеток в нашем исследовании во всех изучаемых зонах выявлялось в единичном количестве, что может быть связано с наступлением фазы ремиссии туберкулезного воспаления, отсутствием микобактерий в этих зонах или же задержке восстановления данных клеток.

Немаловажную роль в течение туберкулезного воспаления играет гуморальный иммунитет. CD79a, идентифицированный как альфа-цепь комплекса антиген-рецепторов В-клеток, представляет собой трансмембранный белок, синтезируемый геном CD79A, расположенным на 19-й хромосоме [11]. В капсуле стабильной туберкулемы число В-положительных клеток резко увеличивается, по сравнению с перифокальной зоной. По схеме коррелятивных взаимодействий, на подавление микобактерии направлены оба звена иммунитета: клеточное и гуморальное (рис. 4). Учитывая свойства В-лимфоцитов в модулировании воспаления посредством секреции антител и цитокинов и тем самым влияя на исход инфекции, с одной стороны, можно расце-

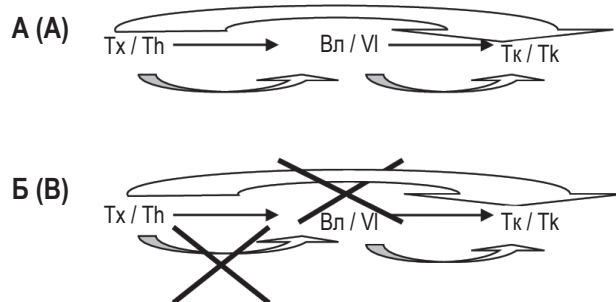


Рисунок 4. Схема корреляционных взаимодействий между Т- и В-лимфоцитами, где Тх – лимфоцит хелпер, Вл – лимфоцит, Тк – лимфоцит-киллер

Примечание. А – в капсуле туберкулемы. Б – в перифокальной зоне.

Figure 4. Scheme of correlation interactions between T- and B-lymphocytes, where Th, lymphocyte helper; Vl, lymphocyte; Tk, lymphocyte killer

Note. A, in the capsule of tuberculoma. B, in the perifocal zone.

нить увеличение их числа как благоприятный прогностический признак снижения активности специфического воспаления. С другой стороны, анализ корреляционных взаимодействий между Т- и В-лимфоцитами показывает, что в соединительнотканной капсуле осуществляется двойной контроль стимуляции цитотоксических лимфоцитов: прямой от Т-хелперов к Т-киллерам и опосредованный через В-лимфоциты (рис. 4А). В перифокальной зоне стимуляция Т-киллеров связана только с сигналами, поступающими от В-лимфоцитов (рис. 4Б).

Заключение

Таким образом, степень активности туберкулезного процесса в капсуле и перифокальной зоне туберкулемы легких стабильного течения связана с разными клеточными взаимодействиями, осуществляющими двойной контроль со стороны иммунной системы.

Список литературы / References

1. Гималдинова Н.Е., Любовцева Л.А. Гистаминсодержащие клетки в структурах легких при некоторых формах вторичного туберкулеза // Журнал анатомии и гистопатологии, 2022. Т. 11, № 1. С. 28-35. [Gimaldinova N.E., Lyubovtseva L.A. Histamine-containing lung cell structures in certain forms of secondary tuberculosis. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*, 2022, Vol. 11, no. 1, pp. 28-35. (In Russ.)]
2. Гималдинова Н.Е., Любовцева Л.А., Любовцева Е.В. Уровень нейротрансмиттеров в нейроаминсодержащих структурах легких при разных формах туберкулеза // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 6. С. 1067-1074. [Gimaldinova N.E., Lyubovtseva L.A., Lyubovtseva E.V. Neurotransmitter level in neuroamine-containing lung structures in different forms of tuberculosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 6, pp. 1067-1074. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ДОП-1632.
3. Елипашев А.А., Никольский В.О., Шпрыков А.С. Зависимость активности туберкулезного воспаления (по морфологическим данным) от различной давности заболевания у пациентов с ограниченным лекарственно устойчивым туберкулезом легких // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание, 2016. № 1. С. 54-59. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-1.pdf>. [Elipashev A.A., Nikolsky V.O., Shprykov A.S. Dependence of the activity of tuberculous inflammation (according to morphological data) on the different duration of the disease in patients with limited drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie = Bulletin of New Medical*

Technologies. Electronic Edition, 2016, no. 1. pp. 54-59. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-1.pdf>. (In Russ.)]

4. Кравцов А.Л., Кожевников В.А., Ключева С.Н., Кудрявцева О.М., Шуковская Т.Н., Микшис Н.И., Бугоркова С.А. Характеристика показателей клеточного иммунитета у вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2019. Т. 18, № 4. С. 67-74. [Kravtsov A.L., Kozhevnikov V.A., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Schukovskaya T.N., Mikshis N.I., Bugorkova S.A. Cellular immune status indicators of anti-plague vaccinated persons, living on the caspian sandy natural plague focus territory. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2019, Vol. 18, no. 4, pp. 67-74. (In Russ.)]

5. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туберкулез и болезни легких, 2019. Т. 97, № 11. С. 7-17. [Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)]

6. Фентисов В.В. Сравнительное исследование показателей заболеваемости туберкулезом взрослого населения по возрастному и половому признаку // Современные проблемы науки и образования, 2022. № 3. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31775>. [Fentisov V.V. Comparative study of the incidence of tuberculosis in the adult population by age and gender. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2022, no. 3. [Electronic resource]. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31775>. (In Russ.)]

7. Хожиматов Х.О. Туберкулез как глобальная медико-социальная проблема (краткий литературный обзор) // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук, 2014. № 5-2. С. 211-213. [Khozhimatov H.O. Tuberculosis as a global medical and social problem (a brief literary review). *Aktualnye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk = Actual Problems of Humanities and Natural Sciences*, 2014, no. 5-2, pp. 211-213. (In Russ.)]

8. Холодок О.А., Григоренко А.А., Черемкин М.И. Туберкулема легкого как форма туберкулезного процесса // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2014. № 53. С. 126-131. [Kholodok O.A., Grigorenko A.A., Cheremkin M.I. Pulmonary tuberculosis as a form of tuberculosis process. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*, 2014, no. 53, pp. 126-131. (In Russ.)]

9. Шаймарданова А.Ф. Возможности дифференциальной рентгенодиагностики туберкулемы и периферического рака легких // Бюллетень медицинских интернет-конференций, 2013. Т. 3, вып. 2. С. 200. [Shaimardanova A.F. Possibilities of differential X-ray diagnostics of tuberculosis and peripheral lung cancer. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2013, Vol. 3, Iss. 2, p. 200. (In Russ.)]

10. Anes E., Pires D., Mandal M., Azevedo-Pereira J.M. ESAT-6 a major virulence factor of *Mycobacterium tuberculosis*. *Biomolecules*, 2023, Vol. 13, 968. doi: 10.3390/biom13060968.

11. Bhattarai N., Malhotra S., Crane G.M. CD79a. Stains & CD markers CD79a. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd79a.html>. (Accessed April 21, 2024).

12. Ernst W.A., Thoma-Uszynski S., Teitelbaum R., Ko C., Hanson D.A., Clayberger C., Krensky A.M., Leippe M., Bloom B.R., Ganz T., Modlin R.L. Granulysin, a T cell product, kills bacteria by altering membrane permeability. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 165, Iss. 12, pp. 7102-7108.

13. Kozakiewicz L., Phuath J., Flynn J., Chan J. The role of B cells and humoral immunity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013, Vol. 783, pp. 225-250.

14. Rahlwes K.C., Dias B.R.S., Campos P.C., Alvarez-Arguedas S., Shiloh M.U. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Virulence*, 2023, Vol. 14, Iss. 1, 2150449. doi: 10.1080/21505594.2022.2150449.

15. Sia J.K., Bizzell E., Madan-Lala R., Rengarajan J. Engaging the CD40-CD40L pathway augments T-helper cell responses and improves control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Pathog.*, 2017, Vol. 13, e1006530. doi: 10.1371/journal.ppat.1006530.

16. Stenger S., Hanson D.A., Teitelbaum R., Dewan P., Niazi K.R., Froelich C.J., Ganz T., Thoma-Uszynski S., Melian A., Bogdan C., Porcelli S.A., Bloom B.R., Krensky A.M., Modlin R.L. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science*, 1998, Vol. 282, Iss. 5386, pp. 121-125.

17. Zhang N., Gao Y., Bian Q., Wang Q., Shi Y., Zhao Z., Yu H. The role of fascin-1 in the pathogenesis, diagnosis and management of respiratory related cancers. *Front. Oncol.*, 2022, Vol. 12, 948110. doi: 10.3389/fonc.2022.948110.

Авторы:

Гималдинова Н.Е. — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Любовцева Л.А. — д.б.н., член-корр. РАН, профессор кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Authors:

Gimaldinova N.E., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Lyubovtseva L.A., PhD, MD (Biology), Corresponding Member, Russian Academy of Natural Sciences, Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Поступила 22.07.2024
Принята к печати 17.09.2024

Received 22.07.2024
Accepted 17.09.2024