

ТРАНСФОРМАЦИЯ ПРОФИЛЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ УДАЛЕНИИ ТУБЕРКУЛЕМЫ ЛЕГКИХ

Бердюгина О.В.

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. С учетом имеющихся данных о том, что субпопуляции Т-лимфоцитов периферической крови у больных с туберкулемами легких могут являться инструментом определения состояния пациента и динамического наблюдения за патологическим процессом, целью данного исследования стал мониторинг количества и функционального состояния Т-лимфоцитов периферической крови при резекции туберкулемы легких. Обследовано 22 человека с туберкулемами легких: 12 мужчин (54,5%) и 10 женщин (45,5%). В исследовании не участвовали больные с иммунозависимыми заболеваниями и ВИЧ. Всем обследованным пациентам была выполнена образцовая малоинвазивная методика. Кровь исследовали дважды: до и через 5–7 суток после операции, определяли число Т-клеток ($CD45^+CD3^+$), их субпопуляций ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD4^+CD8^-$, $CD3^+CD4^+CD8^+$, $CD3^{bright}CD4^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD25^+$, $CD3^+CD25^+HLA-DR^+$), а также отношение $CD3^+CD25^+/CD3^+HLA-DR^+$ (прибор Coulter Epicx XL, Beckman Coulter, USA). Дополнительно исследовали динамику численности В-клеток и NK-клеток. В связи с тем, что выборка была небольшой, распределение считали аномальным и использовали Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test). Отличия считали значимыми при $p_w < 0,05$. В работе использованы статистические программы Statistica v. 12.5.192.7 (StatSoft, USA) и GraphPad Prism v.8.0.2 (GraphPad Software, USA). Установлено, что удаление туберкулемы приводило к перераспределению численности Т-, В- и NK-клеток в сравнении с дооперационным уровнем: популяция В-лимфоцитов увеличивалась на 35,8%, тогда как число NK-клеток снижалось на 18,9% ($p_w < 0,05$). Несмотря на такие существенные изменения двух других популяций, общее количество Т-лимфоцитов снижалось незначительно, изменения варьировали в пределах 3,2% для абсолютных и 3,8% ($p_w < 0,05$) для относительных значений соответственно. Динамика субпопуляционного состава Т-клеток выглядела иначе. В послеоперационном периоде отмечалось снижение на 4,8% числа $CD3^+CD4^+$ клеток, сокращение популяции $CD3^+CD8^+$ было более значимым и составляло 26,2% ($p_w < 0,05$). Число дубль-позитивных клеток увеличивалось на 13,6% ($p_w < 0,05$), число $\gamma\delta$ Т-клеток снижалось на 20,8% ($p_w < 0,05$), абсолютное количество TNK-клеток увеличивалось на 32,4%. Снижение в раннем послеоперационном периоде количества $\gamma\delta$ Т-клеток может считаться благоприятным критерием в оценке состояния больного, поскольку в опубликованных ранее данных представлены сведения о повышенном количестве этих клеток у больных с туберкулемами. Другим благоприятным фактором может являться увеличение экспрессии Т-лимфоцитами HLA-DR, поскольку известно, что у больных с туберкулемами число таких клеток в периферической крови меньше, чем у здоровых людей. В целом, определение экспрессии активационных молекул показало, что происходит снижение числа Т-клеток, экспрессирующих

Адрес для переписки:

Бердюгина Ольга Викторовна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (904) 988-43-82.
E-mail: berolga73@rambler.ru

Address for correspondence:

Berdyugina Olga V.
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch,
Russian Academy of Sciences
620049, Russian Federation, Ekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (904) 988-43-82.
E-mail: berolga73@rambler.ru

Образец цитирования:

О.В. Бердюгина «Трансформация профиля Т-лимфоцитов периферической крови при удалении туберкулемы легких» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 2. С. 243–248.
doi: 10.46235/1028-7221-983-TOT

© Бердюгина О.В., 2021

For citation:

O.V. Berdyugina "Transformation of the T-lymphocyte profile in peripheral blood upon resection of tuberculous lung granuloma", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 243–248.
doi: 10.46235/1028-7221-983-TOT

DOI: 10.46235/1028-7221-983-TOT

CD25⁺ и растет количество CD3⁺HLA-DR⁺ клеток. Популяция Т-лимфоцитов, экспрессирующих одновременно и CD25⁺ и HLA-DR⁺ после операции смещается к физиологической норме. Полученные данные предполагается использовать для контроля за результатами лечения больных.

Ключевые слова: туберкулема, Т-лимфоциты, γТ-клетки, CD3⁺CD4⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺HLA-DR⁺, M. tuberculosis

TRANSFORMATION OF THE T-LYMPHOCYTE PROFILE IN PERIPHERAL BLOOD UPON RESECTION OF TUBERCULOUS LUNG GRANULOMA

Berdyugina O.V.

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. It is known that subpopulations of peripheral blood T-lymphocytes in patients with tuberculous lung granuloma may be used for determining patient's condition and monitoring pathological process. The aim of this study was to monitor the number and functional state of peripheral blood T-lymphocytes upon resection of tuberculous granuloma of the lungs. Twenty-two patients with tuberculous lung granuloma were examined, including 12 men (54.5%) and 10 women (45.5%). The patients with immune-dependent diseases and HIV were not eligible for the study. All these patients underwent resection of the granuloma by minimally invasive method. The blood samples were examined twice: before and 5-7 days after surgery, i.e., total T-cell numbers, (CD45⁺CD3⁺), their subpopulations were also determined (CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD4⁺CD8⁺, CD3⁺CD4⁺CD8⁺, CD3^{bright}CD4⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺CD25⁺HLA-DR⁺), as well as CD3⁺CD25⁺/CD3⁺HLA-DR⁺ ratio, performed by means of Coulter Epix XL instrument (Beckman Coulter, USA). In addition, the changes in B- and NK-cell numbers were studied. Due to small size of the groups, distribution was considered abnormal, and the Wilcoxon Matched-Pair Test was used. The differences were considered significant at $p_w < 0.05$. The statistical programs Statistica v.12.5.192.7 (StatSoft, USA) and GraphPad Prism v. 8.0.2 (GraphPad Software, USA) were used in the work. Resection of tuberculous granuloma of the lungs was followed by redistribution of T-, B-, and NK-cell numbers, as compared with preoperative level. The B-cell population increased by 35.8%, whereas the number of NK-cells decreased by 18.9% ($p_w < 0.05$). Despite such significant changes in two other populations, total number of T-lymphocytes decreased only slightly: the changes ranged within 3.2% for absolute counts, and 3.8% ($p_w < 0.05$) for relative values. The changes of T-cell subpopulation profile were different. During the postsurgical period, a 4.8% decrease in the CD3⁺CD4⁺-cell number was observed, whereas reduction in CD3⁺CD8⁺ subpopulation was more significant, and amounted to 26.2% ($p_w < 0.05$). The number of double-positive cells increased by 13.6% ($p_w < 0.05$); γТ-cell counts decreased by 20.8% ($p_w < 0.05$), and absolute number of TNK-cells increased by 32.4%. A decreased number of γТ-cells in early postoperative period could be considered a favorable criterion for assessing the patient's condition, since some previous studies provide information about increased number of these cells in patients with tuberculous granuloma. Increased HLA-DR expression on T-lymphocytes may be another favorable factor, since the patients with tuberculous granuloma are known to have lesser amounts of such cells in peripheral blood than healthy persons. In general, a search for expression of activation molecules showed that there is a decrease of T-cells expressing CD25⁺, and an increased number of CD3⁺HLA-DR⁺-cells. The T-lymphocyte population co-expressing both CD25⁺ and HLA-DR⁺ shifts to the normal ranges after the surgery. The obtained data are supposed for monitoring results of treatment in the patients.

Keywords: tuberculous granuloma, T-cells, γТ-cells, CD3⁺CD4⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺HLA-DR⁺, M. tuberculosis

Работа выполнена по теме из Плана НИР ИИФ УрО РАН № гос. регистрации АААА-А21-121012090091-6.

Введение

Известно, что Т-лимфоциты играют важную роль в процессах формирования и поддержания туберкулемы легких [8]. Упомянутые клетки,

стимулируемые бактериальными антигенами, распознают инфицированные макрофаги и взаимодействуют с ними посредством секреции цитокинов (IFNγ, TNF), образуя гранулемы и одновременно усиливая микробицидные функции фагоцитов [6, 7]. Установлено, что количество Т-клеток, способных распознавать инфицированные макрофаги, коррелирует с резистентно-

стью к возбудителю заболевания [11]. Выявлено, что изменение функционального состояния этих клеток определяет течение инфекционного процесса [12]. Таким образом, предполагается, что Т-лимфоциты могут играть решающее значение в контроле за *M. tuberculosis*.

Широко распространенное в настоящее время мнение о том, что образование туберкулезной гранулемы является методом отграничения патологического процесса подвергается сомнению. Появились данные, свидетельствующие о том, что бактерии создают туберкулему с целью собственного распространения [3]. Это положение основано на сведениях об «открытости» зрелых гранул, допускающих миграцию клеток, а также о создаваемой внутри микросреде ослабленного иммунитета для поддержания роста *M. tuberculosis* [10]. Следовательно, в вопросе контроля за инфекционным процессом, при обнаружении туберкулемы, выбор решения между резекцией образования для снижения риска активации патологического процесса или сохранением и последующим наблюдением особенно важен. Одним из подходов, позволяющих приблизиться к решению данной проблемы, может быть мониторинг субпопуляционного состава Т-клеток периферической крови в процессе резекции туберкулемы на клинической модели.

Известно, что поиск биологических маркеров оценки состояния пациента при инфицировании *M. tuberculosis* является одной из важных задач [9]. С учетом имеющихся данных о том, что субпопуляции Т-лимфоцитов периферической крови у больных с туберкулемами легких могут являться инструментом определения состояния пациента и динамического наблюдения за патологическим процессом [1], можно полагать, что исследование популяционного состава Т-клеток до и после резекции туберкулемы является актуальным направлением. В частности, интересной представляется оценка некоторых малых популяций Т-лимфоцитов периферической крови, например дубль-позитивных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^+CD8^+$) – DPT (double-positive T-lymphocytes), выявление которых связывают с различными патологическими состояниями [5] или $CD3^+CD25^+HLA-DR^+$ активированных Т-клеток: Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^{++}CD127^{low}$) коэкспрессирующих HLA-DR [13], позволяющих иметь более высокую экспрессию генов молекул, определяющих контактно-зависимую активацию клеток и цитотоксичность [4].

Таким образом, целью данного исследования стал мониторинг количества и функционального состояния Т-лимфоцитов периферической крови при резекции туберкулемы легких.

Материалы и методы

В изучении приняло участие 22 человека с диагнозом «туберкулема легких» (код А15.0 по Международной классификации болезней), давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа проведена в соответствии с действующими правовыми нормами, в том числе Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 200н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации». Диагноз во всех случаях был подтвержден клинико-инструментальными и лабораторными методами исследования.

Среди обследованных было 12 мужчин (54,5%) и 10 женщин (45,5%), возраст варьировал в диапазоне от 28 до 40 лет (медиана – 31 год). В 27,3% случаев у больных были сопутствующие заболевания, в частности хронический пиелонефрит в стадии ремиссии. Из исследования были исключены потребители наркотических средств, 41% больных курили табак. В исследовании не участвовали больные с иммунозависимыми заболеваниями. Также среди пациентов не было носителей вируса иммунодефицита человека ввиду необходимости оценки субпопуляций Т-клеток, которые являются патогенетической мишенью данного вируса. Туберкулезные гранулемы выявлялись в равных долях в правом и левом легком, размеры варьировали от 0,5 до 3,0 см (медиана – 1,9 см). В 59% случаев обнаруживались дополнительные единичные очаги, не превышавшие величины 0,7-0,5 см. Возбудитель заболевания во всех случаях имел множественную или предшiroкую лекарственную устойчивость. Туберкулема впервые выявлялась за 150-500 суток до операции (медиана – 270 суток).

Всем обследованным пациентам была выполнена резекция образования малоинвазивным методом (оперативный прием производился к.м.н. Баженовым А.В.). Кровопотеря была незначительной: от 52 до 75 мл (медиана – 70 мл), что не должно было отразиться на гемодинамике и значимо влиять на отклонения популяционного состава изучаемых клеток периферической крови. Полученный резектат подвергался гистологическому исследованию с определением активности процесса (исследование выполнено к.м.н. Бердниковым Р.Б). В большинстве случаев (68,2%) туберкулема были умеренно-активными.

Кровь для исследования у больных получали из периферической вены дважды: первый раз –

до оперативного лечения, второй раз – на 5-7-е сутки после резекции туберкулемы. Исследования популяционного состава клеток осуществляли методом проточной цитофлуориметрии на приборе Coulter Epicx XL (Beckman Coulter, USA). Во всех случаях определяли относительное и абсолютное количество клеток. В связи с тем, что наиболее выраженные изменения наблюдались при оценке абсолютных значений, в данной работе в подавляющем большинстве случаев представлены именно эти данные.

Оценку воспалительной реакции производили на основании данных о числе нейтрофильных гранулоцитов ($CD14^+CD13^{low}$), а также лейкоцитарной реакции (leukocytes). Определяли число Т-клеток ($CD45^+CD3^+$), их субпопуляций ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD4^+CD8^-$, $CD3^+CD4^+CD8^+$, $CD3^{bright}CD4^-$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD25^+$, $CD3^+CD25^+HLA-DR^+$), а также отношение $CD3^+CD25^+/CD3^+HLA-DR^+$. Для оценки смещения числа Т-клеток в среде других популяций дополнительно исследовали динамику численности В-клеток ($CD45^+CD3^-CD19^+$) и NK-клеток ($CD45^+CD3^-16^+56^+$).

Полученные результаты оценены с использованием статистических методов и представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$). В связи с тем, что выборка была небольшой, распределение считали аномальным и использовали Т-критерий Вилкоксона / тест согласованных пар Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) для оценки различий между сравниваемыми группами. При выборе критерия учитывали необходимость производить сопоставление данных, измеренных в разные временные промежутки на одной и той же выборке. Отличия считали значимыми при $p_w < 0,05$. Оценка критерия, построение гистограмм и вероятностных графиков производили в программе Statistica v. 12.5.192.7 (StatSoft, USA). Для визуализации полученных данных дополнительно использовали программное обеспечение GraphPad Prism v. 8.0.2 (GraphPad Software, USA).

Результаты и обсуждение

Известно, что любая операция является травмой, инициирующей воспалительный процесс. В нашем исследовании лабораторными критериями, косвенно подтверждающими факт развития воспалительной реакции в послеоперационном периоде стали: лейкоцитоз с увеличением популяции клеток на 16,2%, $p_w < 0,05$: с $5,85 (4,68-7,50) \times 10^9/л$ до $6,80 (5,23-7,25) \times 10^9/л$ (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки), отмечавшийся на 5-7-е сутки, а также нейтрофилия, заключавшаяся в

увеличении числа клеток на 18,4%, $p_w < 0,049$: с $3,54 (2,40-4,17) \times 10^9/л$ до $4,18 (2,95-4,53) \times 10^9/л$.

Непосредственное изучение реакции Т-клеток на малоинвазивную операцию по удалению туберкулемы легких заключалось в оценке изменения количественного и популяционного состава, а также определении числа клеток, несущих активационные молекулы. Помимо этого, было определено отношение популяций активированных клеток $CD3^+CD25^+$ к $CD3^+HLA-DR^+$. Однако предвзяло исследование изучение смещения числа Т-клеток в среде двух других популяций иммунокомпетентных клеток: В-лимфоцитов и NK-клеток.

Установлено, что удаление туберкулемы приводило к перераспределению численности Т-, В- и NK-клеток в сравнении с дооперационным уровнем: популяция В-лимфоцитов ($CD45^+CD3^-CD19^+$) увеличивалась на 35,8%: с $0,17 (0,10-0,38) \times 10^9/л$ до $0,23 (0,17-0,33) \times 10^9/л$, тогда как число NK-клеток ($CD45^+CD3^-16^+56^+$) снижалось на 18,9%, $p_w < 0,05$: с $0,16 (0,12-0,26) \times 10^9/л$ до $0,13 (0,09-0,18) \times 10^9/л$. Несмотря на такие существенные изменения двух других популяций, общее количество Т-лимфоцитов в послеоперационном периоде снижалось незначительно, изменения варьировали в пределах 3,2% для абсолютных: с $1,32 (1,14-1,66) \times 10^9/л$ до $1,27 (1,02-1,47) \times 10^9/л$ и 3,8%, $p_w < 0,05$: с 77,7 (70,0-82,3) % до 74,8 (66,3-82,3) % – для относительных значений соответственно.

Динамика субпопуляционного состава Т-клеток выглядела несколько иначе. В частности, в послеоперационном периоде отмечалось снижение числа $CD3^+CD4^+$ клеток на 4,8%: с $0,84 (0,74-1,00) \times 10^9/л$ до $0,80 (0,64-0,98) \times 10^9/л$. Сокращение популяции $CD3^+CD8^+$ было более значимым и составляло 26,2%, $p_w < 0,05$: с $0,43 (0,31-0,52) \times 10^9/л$ до $0,32 (0,29-0,39) \times 10^9/л$. Помимо этого, происходило снижение количества дубль-негативных Т-клеток ($CD3^+CD4^-CD8^-$) – DNT (double-negative T-lymphocytes) на 9,3%: с $0,054 (0,038-0,076) \times 10^9/л$ до $0,049 (0,038-0,069) \times 10^9/л$. Число DPT увеличивалось на 13,6%, $p_w < 0,05$: с $0,011 (0,007-0,023) \times 10^9/л$ до $0,013 (0,006-0,022) \times 10^9/л$ (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки).

Динамическое наблюдение показало, что в послеоперационном периоде абсолютное число $\gamma\delta$ Т-клеток ($CD3^{bright}CD4^-$) снижалось на 20,8%, $p_w < 0,05$: с $0,012 (0,006-0,019) \times 10^9/л$ до $0,009 (0,005-0,015) \times 10^9/л$, абсолютное количество TNK-клеток ($CD3^+CD16^+CD56^+$) увеличивалось на 32,4%: с $0,034 (0,014-0,052) \times 10^9/л$ до $0,045 (0,033-0,053) \times 10^9/л$, тогда как относительное повышалось еще больше – в 1,65 раза ($p_w < 0,05$).

Маркеры активации Т-клеток изменялись следующим образом. Абсолютное число $CD3^+HLA-$

DR⁺ увеличивалось на 27,3%, $p_w < 0,05$: с $0,016 (0,010-0,046) \times 10^9/\text{л}$ до $0,021 (0,012-0,054) \times 10^9/\text{л}$, а количество CD3⁺CD25⁺ возрастало на 39,1%: с $0,011 (0,008-0,031) \times 10^9/\text{л}$ до $0,016 (0,005-0,033) \times 10^9/\text{л}$. Количество клеток, несущих на поверхности одновременно оба маркера активации HLA-DR и CD25 снижалось на 22,2%: с $0,005 (0,002-0,009) \times 10^9/\text{л}$ до $0,003 (0,001-0,008) \times 10^9/\text{л}$.

Отношение CD3⁺25⁺/CD3⁺DR⁺ снижалось на 28,6%: с 0,7 (0,4-1,8) до 0,5 (0,2-1,6) (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки).

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что у больных с туберкулемами в сравнении со здоровыми людьми фиксируется повышенное количество Т-лимфоцитов в периферической крови [1]. Полученные в настоящем исследовании данные доказывают, что удаление гранулемы не приводит к существенному изменению числа Т-клеток в крови, однако перераспределение численности иммунокомпетентных клеток все же происходит. В частности, наблюдается увеличение числа В-лимфоцитов и достоверное снижение количества НК-клеток, которых у больных с туберкулемами, по ранее установленным данным [1], исходно меньше, чем у здоровых людей. Некоторое влияние, очевидно, может оказывать воспалительная реакция, вызванная операцией, которая в большинстве случаев сопровождается лимфопенией [2].

Вместе с тем удалось доказать, что субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в периферической крови после резекции туберкулемы изменяется. В частности, наблюдается снижение числа Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), Т-цитотоксических (CD3⁺CD8⁺) и DNT, а вот количество DPT достоверно увеличивается. Возможно, такие отличия обусловлены функционированием CD3⁺CD4⁺CD8⁺ клеток, поскольку известно, что их деятельность определяется выраженностью экспрессии обоих маркеров (low/bright), а также маркеров активации (CD38, HLA-DR). В таких случаях клетки могут проявлять цитотоксический потенциал,

играть регуляторную роль, секретировать IL-4, TNF α [5].

Обнаруженное снижение в раннем послеоперационном периоде количество $\gamma\delta$ T-клеток однозначно может считаться благоприятным критерием оценки послеоперационного состояния больного, поскольку в опубликованных ранее данных представлены сведения о повышенном количестве этих клеток у больных с туберкулемами [1]. Другим благоприятным фактором может являться увеличение экспрессии Т-лимфоцитами HLA-DR (маркера поздней активации), поскольку известно, что у больных с туберкулемами число таких клеток в периферической крови меньше, чем у здоровых добровольцев [1]. В целом определение экспрессии активационных молекул показало, что происходит смещение экспрессии с CD25⁺ к HLA-DR⁺, а именно снижение первых и повышение числа вторых. Количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих одновременно и CD25⁺ и HLA-DR⁺, после операции возвращается к физиологической норме [13].

Заключение

Таким образом, установлено изменение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у больных после резекции туберкулемы легких, что может отражать динамику патологического процесса. Полученные данные предполагается использовать для контроля за результатами лечения больных.

Благодарности

Автор выражает благодарность учреждению, на базе которого было выполнено данное исследование: Уральскому научно-исследовательскому институту фтизиопульмонологии – филиалу Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Список литературы / References

1. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Иммунологические реакции у больных с туберкулемой легкого в разных фазах активности // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11, № 3. С. 363-365. [Berdyugina O.V., Yershova A.V. Immunological reactions in patients with lung tuberculoma in different phases activity. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11, no. 3, pp. 363-365. (In Russ.)]
2. Carvelli J., Piperoglou C., Bourenne J., Farnarier C., Banzet N., Demerlé C., Gainnier M., Vély F. Imbalance of circulating innate lymphoid cell subpopulations in patients with septic shock. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2179. doi: 10.3389/fimmu.2019.02179.
3. Cosma C.L., Humbert O., Sherman D.R., Ramakrishnan L. Trafficking of superinfecting Mycobacterium organisms into established granulomas occurs in mammals and is independent of the Erp and ESX-1 mycobacterial virulence loci. *J. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 198, no. 12, pp. 1851-1855.

4. Geraldes L., Morgado J., Almeida A., Todo-Bom A., Santos P., Paiva A., Cheira C., Pais M.L. Expression patterns of HLA-DR⁺ or HLA-DR⁻ on CD4⁺/CD25⁺⁺/CD127^{low} regulatory T cells in patients with allergy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 20, no. 3, pp. 201-209.
5. Gonzalez-Mancera M.S., Bolaños N.I., Salamanca M., Orjuela G.A., Rodriguez A.N., Gonzalez J.M. Percentages of CD4⁺CD8⁺ double-positive T lymphocytes in the peripheral blood of adults from a blood bank in Bogotá. *Turk. J. Haematol.*, 2020, Vol. 37, no. 1, pp. 36-41.
6. Jagatia H., Tsolaki A.G. The role of complement system and the immune response to tuberculosis infection. *Medicina (Kaunas)*, 2021, Vol. 57, no. 2, 84. doi: 10.3390/medicina57020084.
7. Maphasa R.E., Meyer M., Dube A. The macrophage response to Mycobacterium tuberculosis and opportunities for autophagy inducing nanomedicines for tuberculosis therapy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021, Vol. 10, 618414. doi: 10.3389/fcimb.2020.618414.
8. Millar J.A., Butler J.R., Evans S., Mattila J.T., Linderman J.J., Flynn J.L., Kirschner D.E. Spatial organization and recruitment of non-specific T cells may limit T cell-macrophage interactions within Mycobacterium tuberculosis granulomas. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 11, 613638. doi: 10.3389/fimmu.2020.613638.
9. Morrison H., McShane H. Local pulmonary immunological biomarkers in tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 640916. doi: 10.3389/fimmu.2021.640916.
10. Pagán A.J., Ramakrishnan L. Immunity and immunopathology in the tuberculous granuloma. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2014, Vol. 5, no. 9, a018499. doi: 10.1101/cshperspect.a018499.
11. Patankar Y.R., Sutiwisesak R., Boyce S., Lai R., Lindestam Arlehamn C.S., Sette A., Behar S.M. Limited recognition of Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages by polyclonal CD4 and CD8 T cells from the lungs of infected mice. *Mucosal Immunol.*, 2020, Vol. 13, no. 1, pp. 140-148.
12. Ruggiero S.M., Pilvankar M.R., Versypt A.N.F. Mathematical modeling of tuberculosis granuloma activation. *Processes*, 2017, Vol. 5, no. 4, 79. doi: 10.3390/pr5040079.
13. Villegas-Valverde C.A., Kokuina E., Breff-Fonseca M.C. Estimating normal values of rare T-lymphocyte populations in peripheral blood of healthy Cuban adults. *Medic Rev.*, 2018, Vol. 20, no. 4, pp. 20-26.

Автор:

Бердюгина О.В. — д.б.н., ведущий научный сотрудник
лаборатории иммунологии воспаления
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

Author:

Berdyugina O.V., PhD, MD (Biology), Leading Research
Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute
of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian
Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 11.05.2021
Принята к печати 16.06.2021

Received 11.05.2021
Accepted 16.06.2021