

УДК:616-002.5-022.7-092.19:612.017

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2475-2484](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2475-2484)

Стасенко Аліна Анатоліївна доктор біологічних наук, асистент кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, <https://orcid.org/0000-0003-0847-1547>

Товщик Вікторія Володимирівна асистент кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, <https://orcid.org/0009-0001-5341-4720>

РОЗПІЗНАВАННЯ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS КЛІТИНАМИ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ

Анотація. Туберкульоз залишається глобальною проблемою охорони здоров'я внаслідок запізнілої діагностики, що призводить до поширення інфекції, обмеженої ефективності сучасних стратегій вакцинації та появи резистентних до лікарських препаратів штамів. Розуміння розпізнавання антигенів або молекул, які індукують імунну відповідь, має важливе значення для функціонування діагностичних і профілактичних стратегій проти туберкульозу.

Існує ряд важливих відмінностей у взаємодії *Mycobacterium tuberculosis* з імунною системою. Клітинна стінка мікобактерій містить значну кількість пептидоглікана, складно організований шар міколових кислот, який володіє властивостями гідрофобної молекули і кислотостійкості.

Мета статті - проаналізувати особливості розпізнавання мікобактерій туберкульозу клітинами вродженого імунітету.

На основі аналізу літератури узагальнено дані щодо особливостей розпізнавання мікобактерій туберкульозу клітинами вродженого імунітету. Ідентифіковано антигенні пептиди Т-клітинних рецепторів, пов'язані з контролем або прогресуванням захворювання. Виявлено, що цитокинові відповіді на різні туберкульозні антигени дозволяють розрізняти прогресуючі та непрогресуючі форми туберкульозу. Виявлено, що імунодомінантні антигени *M. tuberculosis* з консервативними Т-клітинними епітопами індукують переважно Th1-відповідь, тоді як рідкісні антигени *M. tuberculosis* з варіабельними Т-клітинними епітопами зміщуються до Th17-відповіді. Різні антигени *M. tuberculosis* можуть мати відношення до результату інфекції, індукувати функціональні відповіді, які передують прогресуванню туберкульозу. Розпізнавання Т-клітинами клітин, інфікованих *M. tuberculosis*, залежить від кількості бактерій і кількості присутнього антигену. Значна

кількість внутрішньоклітинно розміщених мікобактерій може викликати загибель макрофагів, вивільнення мікобактеріальних антигенів та утворення екзосом, поглинання антигенів та клітинних залишків неінфікованими клітинами, які можуть перехресно презентувати антигени.

M. tuberculosis використовують механізми імунітету для проникнення в клітини-мішені і персистенції, що сприяє уникненню ними імунної відповіді.

Ключові слова: туберкульоз, розпізнавання, *Mycobacterium tuberculosis*, вроджений імунітет.

Stasenکو Alina Anatoliivna Doctor of Biological Sciences, Assistant Professor of the Department of Microbiology and Parasitology with Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0003-0847-1547>

Tovshchyk Viktoriia Volodymyrivna Assistant of the Department of Microbiology and Parasitology with Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0009-0001-5341-4720>

RECOGNIZING MYCOBACTERIU TUBERCULOSIS BY INNATE IMMUNE CELLS

Abstract. Tuberculosis remains a global health problem due to delayed diagnosis, which leads to the spread of infection, limited effectiveness of current vaccination strategies, and the emergence of drug-resistant strains. Understanding the recognition of antigens or molecules that induce an immune response is essential for the functioning of diagnostic and prevention strategies against tuberculosis.

There are a number of important differences in the interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with the immune system. The cell wall of mycobacteria contains a significant amount of peptidoglycan, a complexly organized layer of mycolic acids, which has the properties of a hydrophobic molecule and acid resistance.

The purpose of the article is to analyze the peculiarities of recognition of *Mycobacterium tuberculosis* by innate immunity cells.

The data on the peculiarities of recognition of *Mycobacterium tuberculosis* by innate immunity cells are summarized on the basis of the literature analysis. The antigenic peptides of T-cell receptors associated with the control or progression of the disease were identified. It was found that cytokine responses to various tuberculosis antigens allow distinguishing between progressive and non-progressive forms of tuberculosis. It was found that immunodominant *M. tuberculosis* antigens with conserved T-cell epitopes induce predominantly Th1 response, while rare *M. tuberculosis* antigens with variable T-cell epitopes shift to Th17 response. Different *M. tuberculosis* antigens may be related to the outcome of infection, inducing

functional responses that precede the progression of tuberculosis. T-cell recognition of cells infected with *M. tuberculosis* depends on the number of bacteria and the amount of antigen present. A significant number of intracellularly located mycobacteria can cause macrophage death, release of mycobacterial antigens and formation of exosomes, uptake of antigens and cellular debris by uninfected cells that can cross-present antigens.

M. tuberculosis uses immune mechanisms to enter and persist in target cells, which helps them to avoid the immune response.

Keywords: tuberculosis, recognition, *Mycobacterium tuberculosis*, innate immunity.

Постановка проблеми. *Mycobacterium tuberculosis*, збудник туберкульозу, є давнім патогеном, який інфікує людей протягом тисячоліть і щороку вбиває близько 1,5 мільйона людей. Крім того, близько 25% населення світу є носіями *M. tuberculosis* у латентній формі, яка може перейти в активну форму туберкульозу [1-5]. У 2016 році, згідно з оцінкою ВООЗ, глобальна поширеність латентної форми *M. tuberculosis* відповідала 1,7 мільярда інфікованих людей у світі [6, 7]. У 2023 році ВООЗ зафіксувала понад 8 мільйонів нових випадків захворювання на туберкульоз у світі. Близько 1,25 мільйона смертей пов'язані з цим захворюванням - найвищий показник за всю історію документування поширення хвороби. Чисельність фатальних випадків від туберкульозу майже вдвічі перевищує показники смертності через вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). В організації вважають, що хвороба, ймовірно, знову стала провідною причиною смертності серед інфекційних захворювань [8].

Туберкульоз - це інфекційне захворювання, що передається повітряно-крапельним шляхом і викликається *M. tuberculosis*. Існує континуум стадій інфікування мікобактерією туберкульозу, починаючи від елімінаційної інфекції і закінчуючи інфекційним туберкульозом. У зв'язку з високою поширеністю туберкульозної інфекції та обмеженістю існуючих вакцинних стратегій і діагностичних засобів існує нагальна потреба в розробці нових ефективних методів виявлення інфекції та профілактики туберкульозної інфекції і захворювання на туберкульоз. Всебічне розуміння імунного розпізнавання *M. tuberculosis* клітинами вродженого імунітету необхідне для прискорення розробки протитуберкульозних вакцин [9, 10].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Сучасні дослідження присвячені даній проблемі висвітлені в публікаціях K. R. Chiok et al. [4], S. Panda et al. [9], C. Young, M. N. Mkhonza, P. Ogongo [10], M. Musvosvi et al. [11], N. R. Meier et al. [12], P. Ogongo et al. [13], Y. J. Lu et al. [14] та ін.

Мета статті - проаналізувати особливості розпізнавання *M. tuberculosis* клітинами вродженого імунітету.

Виклад основного матеріалу. Мікобактерії є грампозитивними мікроорганізмами, однак їх взаємодія з імунною системою має ряд суттєвих відмін.

Журнал «Перспективи та інновації науки»
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)
№ 1(47) 2025

Спектр молекул системи вродженого імунітету, здатних розпізнавати мікобактерії, представлено на рис.1. Клітинна стінка (КС) мікобактерій містить значну кількість пептидоглікана. Важлива структурна відміна мікобактерій — кислотостійкість (вміст в КС великої кількості жирних кислот, ліпідів і восків). Сучасна модель КС мікобактерій передбачає існування складно організованого шару міколових кислот, ковалентно зв'язаних з арабіногалактаном, який, в свою чергу, пов'язаний з пептидогліканом КС. В утворенні цього зовнішнього шару, який володіє властивостями гідрофобної молекули, приймають участь також ліпоарабідоманани, фіксовані до КС через фосфоінозитол, інші ліпіди, білки.

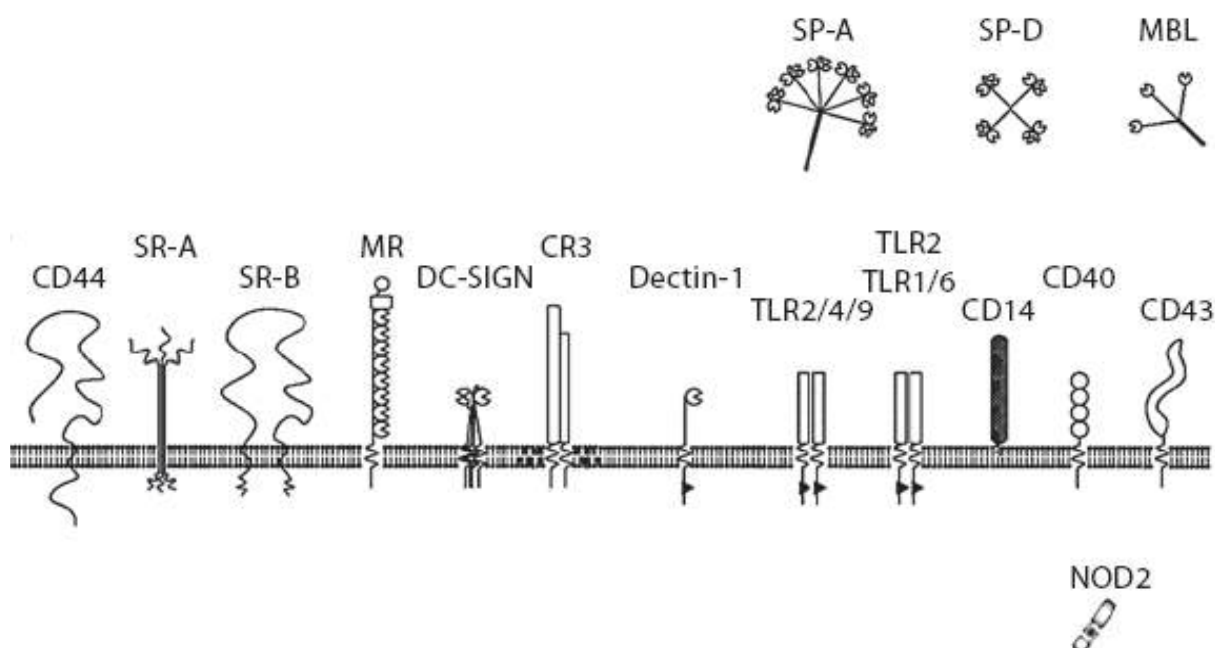


Рис. 1. Спектр молекул системи вродженого імунітету, які здатні розпізнавати мікобактерії. Сурфактантні протеїни легень: А (SP-A) і Д (SP-D). TLR – толподібний рецептор

Трегалоза-6-6-диміколат (ТДМ) є найбільш вивченим з'єднанням міколових кислот у мікобактерій (рис.2). ТДМ становить основу корд-фактора, важливого чинника патогенності *M. tuberculosis* і споріднених бактерій.

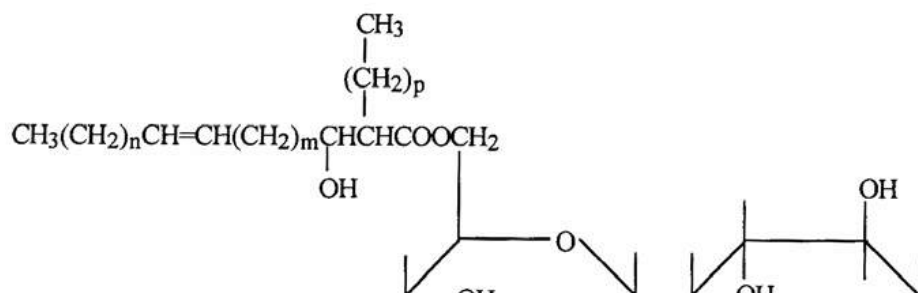


Рис. 2. Схема трегалоза-6-6-диміколата

ТДМ розпізнається толподібними рецепторами (ТПР) і іншими рецепторами клітин імунної системи і володіє широким спектром біологічної активності.

Ліпоарабідоманнан (ЛАМ) — складний біогетерополімер, який складається з маннана (5–6 залишків), з'єданого з фосфоінозитолом, і арабінана (5–6 залишків). ЛАМ гетерогенний за складом, довжині ланцюгів, розгалуженості і т. д. Крім цього, зовнішні ланцюги ЛАМ часто мають маннозні кепі. Орієнтація ЛАМ в клітинній стінці мікобактерій також варіабельна. Ліпідний компонент ЛАМ може заякорюватись в цитоплазматичну мембрану, а сам полімер пронизує клітинну стінку наскрізь. Інша гіпотеза відводить ЛАМ структурну роль в поверхневій псевдомембрані мікобактерій.

Біологічна активність ЛАМ різноспрямована. Він розпізнається ТПР2 і викликає виражений прозапальний ефект. Точкові мутації в структурі ТПР2 асоціюються з важкими формами туберкульозу і лепри, обумовлюючи низький синтез ІЛ-12 (основний індуктор Т-клітинної відповіді по 1-му типу) і фактор некрозу пухлин - ФНП-альфа (найважливіший прозапальний цитокін). ЛАМ також розпізнається маннозним рецептором, CD14 і іншими ТПР.

Ліпопротеїни клітинної стінки мікобактерій (рис.3) є важливими активаторами клітин вродженого імунітету. Вони розпізнаються ТПР2 і 4 і сприяють розвитку запалення і клітинної імунної відповіді.

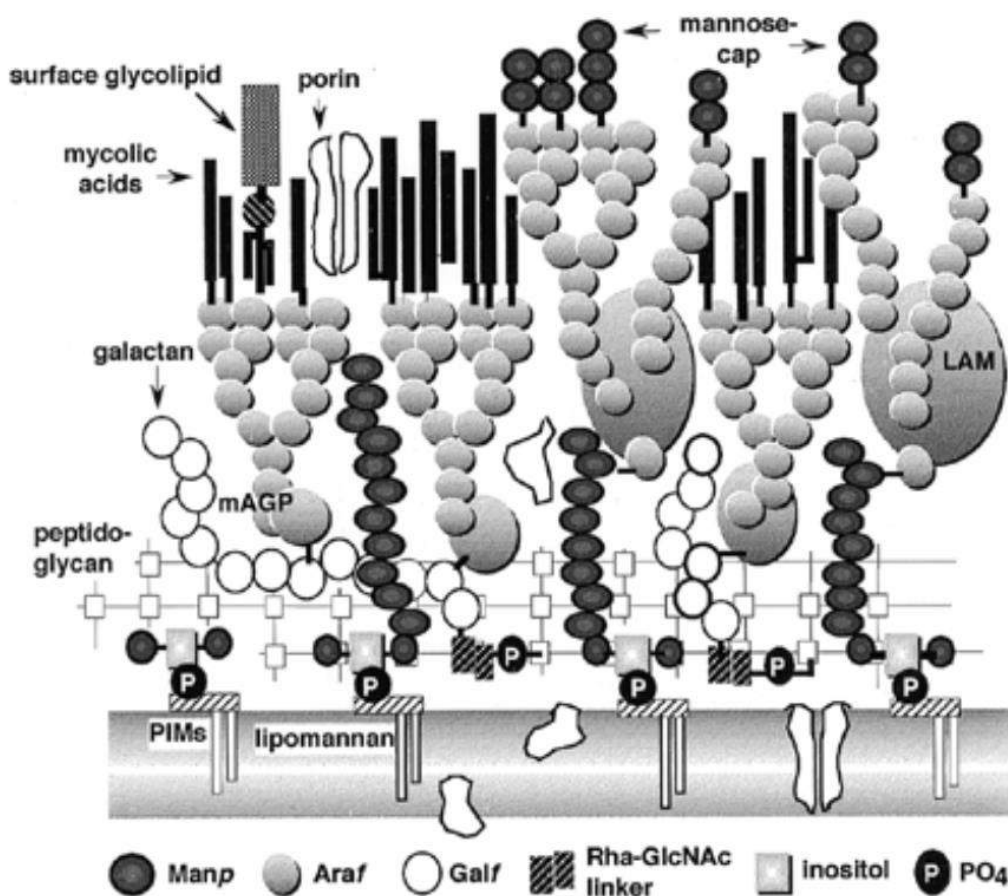


Рис. 3. Клітинна стінка мікобактерій туберкульозу

До молекул, які розпізнаються сигнальними рецепторами системи вродженого імунітету відносять також глікофосфоліпіди, білки теплового шоку 70 і 65, ДНК мікобактерій (ТПР9) і ін. молекули.

Мікобактерія розпізнається рецепторами ТПР TLR1, -2, -4 і -6 макрофагів і дендритних клітин, які взаємодіють з адапторними білками MyD88 і Tirap/Mal і активують сигнальний каскад, в свою чергу активуючий транскрипційний фактор NFκB і експресію прозапальних генів.

Робоча група Партнерства «Зупинимо туберкульоз» з розробки нових вакцин проти туберкульозу у партнерстві з Національним інститутом алергії та інфекційних захворювань організувала дводенний віртуальний семінар 13-14 червня 2023 року за участі експертів з усього світу, результати якого висвітлені у звіті Carly Young, Mbali N. Mkhonza, Paul Ogongo [10]. В дослідженні Musvosvi та ін. [11], визначені антигенні пептиди, націлені на групи подібності рецепторів Т-клітин, пов'язані з контролем або прогресуванням захворювання, демонструючи, що різні антигени мікобактерій пов'язані з результатами інфекції. У звіті Meier et al. [12] цитокинові відповіді на різні антигени *M.tuberculosis* диференціювали прогресуючі та непрогресуючі форми туберкульозу за 2 роки до прогресування туберкульозу. Ogongo P. описав свою неопубліковану роботу в лабораторії Ернста, проілюструвавши, що імунодомінантні антигени *M.tuberculosis*, які мають консервативні Т-клітинні епітопи, індукують переважну Th1-відповідь, тоді як рідкісні антигени *M.tuberculosis* зі змінними Т-клітинними епітопами зміщуються в бік Th17-відповіді. В цілому, Ogongo P. підкреслив, що різні антигени *M.tuberculosis* пов'язані з наслідками інфекції, індукують функціональні відповіді, які передують прогресуванню туберкульозу, і можуть визначати диференціацію Т-клітин людини [10, 13].

Bertholet S. (Медична школа Чан при Массачусетському університеті) визначив, що недостатнє розпізнавання Т-клітинами інфікованих клітин є бар'єром на шляху до захисного імунітету. Розпізнавання Т-клітинами інфікованих *M. tuberculosis* клітин може залежати від кількості бактерій або кількості присутнього антигену [14], а додаткові дані свідчать, що мишачі *M. tuberculosis*-специфічні CD8 Т-клітини розпізнають лише інфіковані макрофаги з високим бактеріальним навантаженням [15]. Таким чином, значна кількість внутрішньоклітинно розміщених *M. tuberculosis* може індукувати загибель макрофагів, вивільнення бактеріальних антигенів або утворення екзосом, і як наслідок - поглинання антигенів і клітинних залишків неінфікованими клітинами-«сторонніми спостерігачами», які можуть перехресно презентувати антигени. Тому важливо зрозуміти, як презентація антигенів сторонніми антигенпрезентуючими клітинами і подальша активація Т-клітин впливають на патогенез захворювання. Lindestam Arlehamn C.S. (Інститут імунології Ла-Хойя), нарешті, виділила диференційно розпізнавані Т-клітинні епітопи в спектрі *M. tuberculosis*-інфекції. Lindestam Arlehamn et al. [16]

ідентифікували близько 400 епітопів CD4 Т-клітин у IGRA+ осіб, з великою гетерогенністю епітоп-специфічних відповідей на *M. tuberculosis*. Нещодавно Panda та ін. [17] надали докази відмінностей у реактивності Т-клітин до антигенів *M. tuberculosis* між хворими на туберкульоз та IGRA+ особами.

M. tuberculosis використовують механізми імунітету для проникнення в клітини-мішені і персистенції. Вони здатні розрізати C3 до C3в і фіксувати його на поверхні. Опсонізована подібним чином бактерія ефективно фагоцитується по неімунному шляху і проникає в клітини ретикуло-ендотеліальної системи без запалення і імунної відповіді.

Інші важливі шляхи проникнення мікобактерій в клітини - це скавенджер-рецептори, маннозний рецептор, дектін, DC-SIGN (основний рецептор для мікобактерій на дендритних клітинах). Мікобактерії також активно використовують гуморальні фактори - лектини, колектини і ін. опсоніни, які підсилюють фагоцитоз і полегшують для мікобактерій доступ в клітини.

Анатомічне розташування диференційованих антигенів, видова специфічність та відмінності в антигенному репертуарі в межах однієї особи невідомі. Крім того, необхідно дослідити різноманітність HLA як джерело гетерогенності для виявлення алелів HLA, які асоціюються із захворюванням на туберкульоз або іншу мікобактеріальну інфекцію.

Відзначено, що протитуберкульозні вакцини значною мірою базуються на секретованих білкових антигенах. Було висловлено припущення, що секретовані антигени *M. tuberculosis*, ймовірно, обробляються за допомогою шляхів класу II і класу I, хоча лише деякі з цих антигенів переважно поглинаються сторонніми клітинами. Оскільки певні антигени з більшою ймовірністю можуть бути представлені або секретуватися інфікованою клітиною, для забезпечення захисного імунітету необхідна наявність декількох антигенів у протитуберкульозній вакцині. Тканинні мікросередовища також обговорювалися як важливі для формування імунної відповіді щодо презентації та розпізнавання антигенів [10].

Гранульома має різні мікросередовища з клітинами в різних імунних станах, які впливають на патерни експресії антигену, що в кінцевому підсумку необхідно враховувати і надалі досліджувати *in vivo*. Оскільки відсутнє всебічне розуміння того, де *M. tuberculosis* персистує в організмі людини, розгляд альтернативних концепцій щодо місця персистенції *M. tuberculosis* (анатомічне та клітинне розташування) має важливе значення для розробки та доставки вакцин. Отже, необхідно розглянути механізми знищення позаклітинних бактерій за допомогою цитотоксичних ефекторів. Складність тканинного мікрооточення, різноманітність штамів *M. tuberculosis* та місцезнаходження *M. tuberculosis* залишаються недостатньо вивченими спонукають до подальших досліджень для експериментальної оцінки розпізнавання антигенів *in vivo* [10].

Висновки. На основі аналізу літератури узагальнено дані щодо особливостей розпізнавання мікобактерій туберкульозу клітинами вродженого імунітету.

Визначені антигенні пептиди рецепторів Т-клітин, пов'язані з контролем або прогресуванням захворювання. Встановлено, що цитокинові відповіді на різні антигени *M. tuberculosis* диференціювали прогресуючі та непрогресуючі форми туберкульозу. Виявлено, що імунодомінантні антигени *M. tuberculosis*, які мають консервативні Т-клітинні епітопи, індуюють переважну Th1-відповідь, тоді як рідкісні антигени *M. tuberculosis* зі змінними Т-клітинними епітопами зміщуються в бік Th17-відповіді. Різні антигени *M. tuberculosis* пов'язані з наслідками інфекції, індуюють функціональні відповіді, які передують прогресуванню туберкульозу, і можуть визначати диференціацію Т-клітин людини. Розпізнавання Т-клітинами інфікованих *M. tuberculosis* клітин може залежати від кількості бактерій або кількості присутнього антигену. Висока внутрішньоклітинна кількість *M. tuberculosis* може індукувати загибель макрофагів, вивільнення бактеріальних антигенів або утворення екзосом, що призводить до поглинання антигенів і клітинних залишків неінфікованими клітинами-«сторонніми спостерігачами», які можуть перехресно презентувати антигени.

M. tuberculosis використовують механізми імунітету для проникнення в клітини-мішені і персистенції. Вони здатні розрізати C3 до C3в і фіксувати його на поверхні. Опсонізована подібним чином бактерія ефективно фагоцитуються по неімунному шляху і проникає в клітини ретикуло-ендотеліальної системи без запалення і імунної відповіді.

Інші важливі шляхи проникнення мікобактерій в клітини - це скавенджер-рецептори, маннозний рецептор, дектін, DC-SIGN (основний рецептор для мікобактерій на дендритних клітинах). Мікобактерії також активно використовують гуморальні фактори - лектини, коллектини і ін. опсоніни, які підсилюють фагоцитоз і полегшують для мікобактерій доступ в клітини.

Література

1. Graham S. M., Marais B. J., Amanullah, F. Tuberculosis in Children and Adolescents: Progress and Perseverance // Pathogens.— 2022.— Vol. 11 (4).— P. 392. doi: 10.3390/pathogens11040392.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. October 14. 25 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
3. Сучасний погляд на механізм виникнення та розвиток латентної туберкульозної інфекції. Огляд літератури / В.І. Петренко, С.Б. Норецько, Я.В. Бондаренко, І.О. Галан, О.В. Стополянський // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - № 3 (50) – 2022. doi: <http://doi.org/10.30978/TB2022-3-60>.
4. Chiok, K. R., Dhar, N., Banerjee, A. Mycobacterium tuberculosis and SARS-CoV-2 co-infections: The knowns and unknowns // iScience. 2023 Apr 8;26(5):106629. doi: 10.1016/j.isci.2023.106629.
5. Cohen, A., Mathiasen, Schön, V.D. T., Wejse, C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // European Respiratory Journal 2019 54(3): 1900655; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>

6. Houben, R.M.GJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling / R.M.GJ Houben, P.J. Dodd // *PLoS Med* 2016; 13: e1002152.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Date last updated: 15 October 2019 www.who.int/tb/publications/global_report/en/
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. October 29, 2024. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1>.
9. Panda, S., Kearns, K., Cheng, C., Lindestam Arlehamn C.S. From antigens to immune responses: Shaping the future of TB detection and prevention // *International Journal of Infectious Diseases*. - Volume 141, Supplement, April 2024, 106983 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.106983>
10. Young, C., Mkhonza, M. N., Ogongo P. Recognition and control of *Mycobacterium tuberculosis*-infected cells: from basics to the clinic: a NIAID/WGNV workshop report 2023 // *Front. Tuberc.*, 15 November 2023 *Sec. Immunological Basis of Tuberculosis Volume 1 - 2023* | <https://doi.org/10.3389/ftubr.2023.1303505>
11. Musvosvi, M., Huang, H., Wang, C., Xia, Q., Rozot, V., Krishnan, A., et al. T cell receptor repertoires associated with control and disease progression following *Mycobacterium tuberculosis* infection. // *Nat Med*. (2023) 29:258–69. doi: 10.1038/s41591-022-02110-9
12. Meier, N. R., Battegay, M., Ottenhoff, T.H., Furrer, H., Nemeth, J., Ritz, N. HIV-infected patients developing tuberculosis disease show early changes in the immune response to novel *Mycobacterium tuberculosis* antigens // *Front Immunol*. (2021) 12:620622. doi: 10.3389/fimmu.2021.620622
13. Ogongo, P. Finding antigens for TB vaccines: the good, the bad and the useless/ P.Ogongo, J.D. Ernst // *Nat Med*. (2023) 29:35–6. doi: 10.1038/s41591-022-02123-4
14. Lu, Y.J., Barreira-Silva, P., Boyce, S., Powers, J., Cavallo, K., Behar, S.M. CD4 T cell help prevents CD8 T cell exhaustion and promotes control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Cell Rep*. (2021) 36:109696. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109696
15. Mott, D., Yang, J., Baer, C., Papavinasasundaram, K., Sassetti, C.M., Behar, S.M. High bacillary burden and the ESX-1 Type VII secretion system promote MHC class I Presentation by *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages to CD8 T cells. *J Immunol*. (2023) 210: 1531–42. doi: 10.4049/jimmunol.2300001
16. Lindestam Arlehamn, C.S., Gerasimova, A., Mele, F., Henderson, R., Swann, J., Greenbaum, J.A. et al. Memory T cells in latent *Mycobacterium tuberculosis* infection are directed against three antigenic islands and largely contained in a CXCR3⁺ CCR6⁺ Th1 subset. *PLoS Pathog*. (2013) 9:e1003130. doi: 10.1371/journal.ppat.1003130
17. Panda, S., Morgan, J., Cheng, C., Saito, M., Gilman, R.H., Ciobanu, N. et al. Identification of differentially recognized T cell epitopes in the spectrum of Mtb infection. *bioRxiv [Preprint]*. (2023). doi: 10.1101/2023.04.12.536550

References:

1. Graham S.M., Marais B.J., Amanullah F. (2022) Tuberculosis in Children and Adolescents: Progress and Perseverance // *Pathogens*. — 2022.— Vol. 11 (4).— P. 392. doi: 10.3390/pathogens11040392.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. October 14. 25 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
3. Petrenko, V.I., Noreiko, S.B., Bondarenko, Ya.V., Halan, I.O., Stopolianskyi O.V. (2022) Suchasnyi pohliad na mekhanizm vynyknennia ta rozvytok latentnoi tuberkuloznoi infektsii. Ohliad literatury // *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia* 2022. - №3(50). doi: <http://doi.org/10.30978/TB2022-3-60> [in Ukrainian].
4. Chiok, K. R., Dhar, N., Banerjee, A. (2023) *Mycobacterium tuberculosis* and SARS-CoV-2 co-infections: The knowns and unknowns // *iScience*. 2023 Apr 8;26(5):106629. doi: 10.1016/j.isci.2023.106629.

5. Cohen, A., Mathiasen, Schön, V.D. T., Wejse, C. (2019) The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *European Respiratory Journal* 2019 54(3): 1900655; doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
6. Houben, R.M.GJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling / R.M.GJ Houben, P.J. Dodd // *PLoS Med* 2016; 13: e1002152.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Date last updated: 15 October 2019. www.who.int/tb/publications/global_report/en/
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. October 29, 2024. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1>.
9. Panda, S., Kearns, K., Cheng, C., Lindestam Arlehamn C.S. (2024) From antigens to immune responses: Shaping the future of TB detection and prevention // *International Journal of Infectious Diseases*. - Volume 141, Supplement, April 2024, 106983 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.106983>
10. Young, C., Mkhonza, M. N., Ogongo P. (2023) Recognition and control of *Mycobacterium tuberculosis*-infected cells: from basics to the clinic: a NIAID/WGNV workshop report 2023 // *Front. Tuberc.*, 15 November 2023 Sec. Immunological Basis of Tuberculosis Volume 1 - 2023 | <https://doi.org/10.3389/ftubr.2023.1303505>
11. Musvosvi M, Huang H, Wang C, Xia Q, Rozot V, Krishnan A, [et al]. (2023) T cell receptor repertoires associated with control and disease progression following *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat Med.* (2023) 29:258–69. doi: 10.1038/s41591-022-02110-9
12. Meier NR, Battegay M, Ottenhoff TH, Furrer H, Nemeth J, Ritz N, [et al] (2021) HIV-infected patients developing tuberculosis disease show early changes in the immune response to novel *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *Front Immunol.* 2021 12:620622. doi: 10.3389/fimmu.2021.620622
13. Ogongo, P. Finding antigens for TB vaccines: the good, the bad and the useless/ P.Ogongo, J.D. Ernst // *Nat Med.* (2023) 29:35–6. doi: 10.1038/s41591-022-02123-4
14. Lu, Y.J., Barreira-Silva, P., Boyce, S., Powers, J., Cavallo, K., Behar, S.M. [et al.] (2021) CD4 T cell help prevents CD8 T cell exhaustion and promotes control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Cell Rep.* 2021 36:109696. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109696
15. Mott, D., Yang, J., Baer, C., Papavinasasundaram, K., Sasseti, C.M., Behar, S.M. [et al.] (2023) High bacillary burden and the ESX-1 Type VII secretion system promote MHC class I Presentation by *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages to CD8 T cells. *J Immunol.* 2023 210:1531–42. doi: 10.4049/jimmunol.2300001
16. Lindestam Arlehamn, C.S., Gerasimova, A., Mele, F., Henderson, R., Swann, J., Greenbaum, J.A. [et al.] (2013) Memory T cells in latent *Mycobacterium tuberculosis* infection are directed against three antigenic islands and largely contained in a CXCR3⁺ CCR6⁺ Th1 subset. *PLoS Pathog.* 2013 9:e1003130. doi: 10.1371/journal.ppat.1003130
17. Panda, S., Morgan, J., Cheng, C., Saito, M., Gilman, R.H., Ciobanu, N. [et al.] (2023) Identification of differentially recognized T cell epitopes in the spectrum of Mtb infection. *bioRxiv [Preprint]*. 2023. doi: 10.1101/2023.04.12.536550