

МИКРОБИОЛОГИЯ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Варнавская О.А.^{1,2}, Мавзютов А.Р.¹, Миронов А.Ю.^{3,4}

<https://elibrary.ru/yofhtk>

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Уфа, Россия;

²ГБУЗ РБ «Белорецкая центральная районная клиническая больница», 453512, Белорецк, Россия;

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия

Рассмотрена параллель между тяжестью туберкулезного процесса и нарушением микробиома кишечника. Показано различие в микробиоме кишечника у вновь выявленных больных с установленным диагнозом туберкулез, у больных, с хроническим заболеванием туберкулезом и группой практически здоровых лиц. Исследование позволяет оценить и выявить наличие связи между микробиомом кишечника и благоприятным исходом заболевания и в дальнейшем влиять на выбор методов клинической лабораторной диагностики и лечения заболевания.

Цель исследования: изучение видового и количественного состава микробиома кишечника пациентов с установленным диагнозом туберкулез.

Материалы и методы. Определен видовой и количественный состав микробиома с выделением жизненно необходимых лакто- и бифидобактерий.

Результаты. Показано изменение микробиоты кишечника и ее связь с течением заболевания среди вновь выявленных больных и больных с активной фазой туберкулеза.

Обсуждение. Рассмотрена взаимосвязь и понимание иммунного ответа организма, против *M. tuberculosis*, приведены доказательства возможной роли микробиоты кишечника и легких в патогенезе туберкулезной инфекции.

Заключение. Возможность коррекции микробиома пробиотиками, в сочетании со стандартной антимикробной терапией туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез легких; микробиом кишечника

Для цитирования: Варнавская О.А., Мавзютов А.Р., Миронов А.Ю. Микробиом кишечника при туберкулезе. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2025; 30 (1): 6-12.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-1-6-12>

EDN: YOFHTK

Для корреспонденции: Варнавская Ольга Алексеевна, заведующая Централизованной клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ РБ Белорецкая центральная районная клиническая больница, e-mail: olga65432112@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.01.2025

Принята к печати 27.02.2025

Varnavskaya O.A.^{1,2}, Mavzyutov A.R.¹, Mironov A.Yu.^{3,4}

GUT MICROBIOME IN TUBERCULOSIS

¹Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Russia;

²Beloretsk Central District Clinical Hospital, 453512, Beloretsk, Russia;

³G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology & Microbiology, 125212, Moscow, Russia;

⁴State Budgetary Institution Federal Scientific & Clinical Center FMBA, 115682, Moscow, Russia

The parallel between the severity of the tuberculosis process and the disruption of the intestinal microbiome is considered. The difference in the intestinal microbiome was shown in newly diagnosed patients with an established diagnosis of tuberculosis, in patients with chronic tuberculosis and in a group of healthy individuals.

The aim of the study was to study the species and quantitative composition of the intestinal microbiome of patients diagnosed with tuberculosis.

Materials and methods. The species and quantitative composition of the microbiome was determined with the isolation of vital lacto- and bifidobacteria.

Outcomes. Changes in the intestinal microbiota and its relationship with the course of the disease among newly diagnosed patients and patients with active tuberculosis were shown.

Discussion. The relationship and understanding of the body's immune response against *M. tuberculosis* are considered, and evidence of the possible role of the intestinal and lung microbiota in the pathogenesis of tuberculosis infection is presented. **Conclusion.** Possibility of correcting the microbiome with probiotics, in combination with standard antimicrobial therapy for tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis; gut microbiome

For citation: Varnavskaya O.A., [Mavzyutov A.R.], Mironov A.Yu. Intestinal microbiome in tuberculosis. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 1: 6-12.
DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-1-6-12>
EDN: YOFHTK

For correspondence: Olga A. Varnavskaya, Head of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory of the Beloretsk Central District Clinical Hospital, tel. 8-905-003-59-13, E-mail: olga65432112@yandex.ru

Funding. Authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships.

Conflicts of Interest. Authors declare that they have no conflict of interest.

Information about authors:

Варнавская О.А., <https://orcid.org/0009-0009-3311-2897>;

Мавзютов А.Р., <https://orcid.org/0000-0001-5943-1882>;

Мионов А.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>.

Received 19.01.2024

Accepted 27.02.2024

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), микобактериями туберкулеза инфицировано около четверти населения планеты, при этом большинство лиц, у которых развивается это заболевание взрослые, причем мужчин среди заболевших больше, чем женщин. В 2022 году туберкулез диагностирован у 7,5 млн. человек – рекордно высокий показатель за весь период глобального мониторинга ситуации по туберкулезу, проводимого ВОЗ с 1995 года¹.

Туберкулез – хроническое социально значимое инфекционное заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*, неблагоприятный исход которого определяется состоянием иммунного статуса человека и влиянием окружающей среды [1]. Заражение *M. tuberculosis* происходит при вдыхании капель аэрозоля, содержащих микобактерии [2].

Не все инфицированные *M. tuberculosis* лица заболевают. Лишь у незначительной группы (5-10 %) иммунокомпromетированных лиц с вновь выявленным заболеванием, вызванным *M. tuberculosis* болезнь быстро переходит в активную стадию, многие лица не восприимчивы к патогену, у других лиц заболевание протекает в виде латентной туберкулезной инфекции. У таких лиц отсутствуют симптомы заболевания, они не способны инфицировать других людей, но тем не менее подвержены риску заболеть туберкулезом в любой момент своей жизни. Избирательное инфицирование и проявление туберкулезной инфекции позволяет предположить решающую роль иммунной системы в прогрессировании заболевания [3].

Противотуберкулезная терапия представляет одну из самых длительных схем приема antimicrobных препаратов (АМП)². Лечение включает комбинацию по меньшей мере четырех специфических АМП широкого спектра действия по графику, варьирующему от четырех до более чем 20 мес. [4, 6]. Независимо от режима химиотерапии, противотуберкулезное лечение связано с изменениями микробиоты кишечника, как у пациентов, так и на животных моделях; влияние этих изменений на микробиом легких и лежащий в их основе ответ иммунной системы находится в центре внимания многих исследований [5-7].

Широкое использование АМП при лечении ту-

беркулеза нарушает хрупкий сбалансированный спектр микробиоты различных органов и систем организма, включая желудочно-кишечный и респираторный тракт. Эта своеобразная ось «кишечник-легкие» включает динамические взаимодействия между иммунокомпетентными клетками, микробиотой и сигнальными молекулами обоих органов, продуцируемых нейроэндокринными и иммунокомпетентными клетками. Изменения микробиома в результате противотуберкулезного лечения могут существенно влиять на течение заболевания.

В результате повышенной проницаемости стенок кишечника, снижения иммунного ответа, наличия хронического воспаления, происходит транслокация микроорганизмов и их метаболитов в кровоток, откуда они могут доставляться в другие органы и системы организма человека, включая респираторный тракт, и поражать их [7]. Клинические исследования при хронических заболеваниях легких показывают, что изменения в легких могут быть причастны к кишечным заболеваниям [8].

Эпителий кишечника и дыхательных путей имеют существенные различия по функциональному назначению и располагаются в различных средах; но имеется и определенное анатомическое сходство. Эпителий кишечника и дыхательных путей происходит из энтодермы, состоит из столбчатых эпителиальных клеток с отростками микроворсинок (кишечник) или ресничек (дыхательные пути), функционируют как физический барьер и как страж иммунной системы в сочетании с ассоциированной лимфоидной тканью. Оба секретируют слизь через бокаловидные клетки, и секреторный иммуноглобулин А (sIgA; хотя в легких меньше), играющий важную роль в мукозальном иммунитете (рис 1) [9].

Взаимодействие между всеми системами органов важно для правильного функционирования организма. Традиционно эта связь изучалась в контексте вегетативной нервной, эндокринной и иммунной систем. Недавние исследования подчеркивают новое измерение двунаправленной связи между кишечным микробиомом и другими органами, такими как мозг, кожа, легкие. Эти взаимодействия составляют то, что в настоящее время признано, как ось «кишечник-мозг», ось «кишечник-кожа», ось «кишечник-легкие» связи микробиома, причем каждая из осей играет важную роль в поддержании общего состояния здоровья [10-12].

¹World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Available online: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>

²World Health Organization [WHO] (2022c). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4, Treatment: Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO

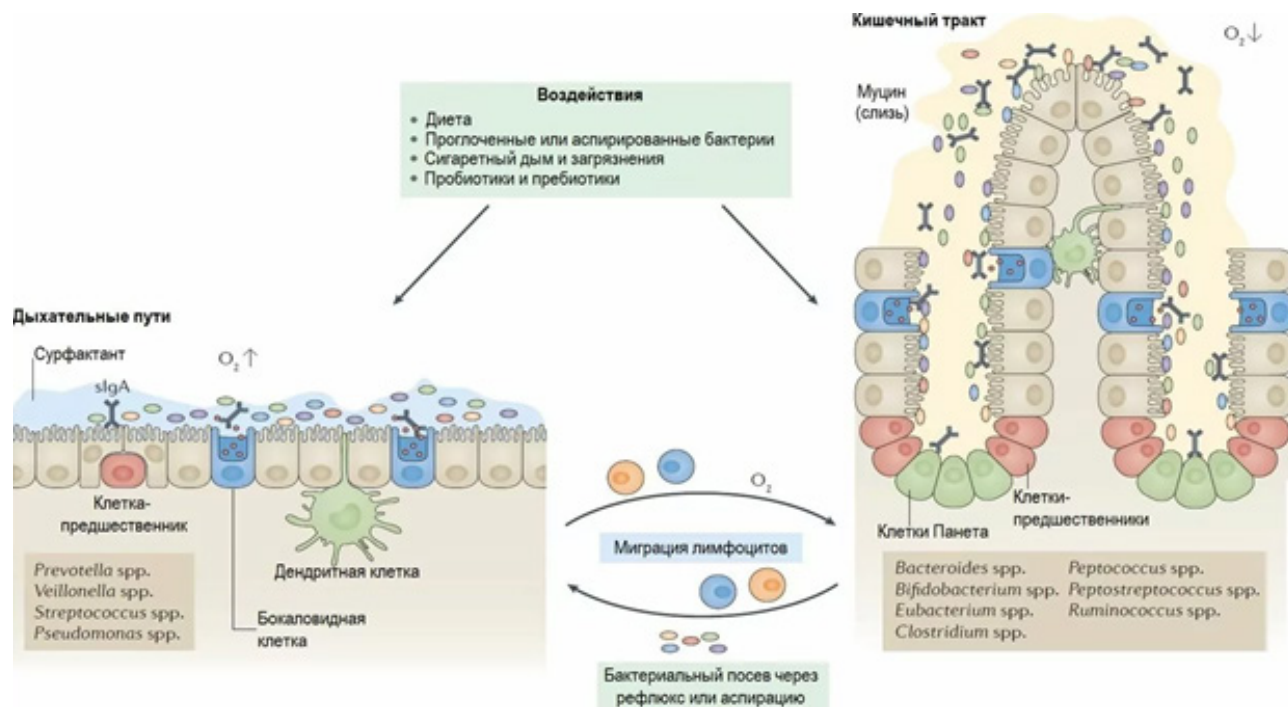


Рис. 1. Структурные и функциональные сходства и различия между эпителием кишечника и легких

Хотя точные механизмы коммуникации между кишечником и легкими до конца изучены, появляющиеся данные указывают на участие различных систем, включая нейроэндокринную и иммунную.

Кишечная микрофлора является экстракорпоральным органом каждого индивидуума, характеризуется сложной иерархической структурой [13]. Микробиота играет важную роль в формировании, развитии и функционировании иммунной системы как локально, так и системно. Экспериментальные и эпидемиологические данные подчеркивают важнейшее взаимодействие между микробиотой кишечника и легкими, называемое «осью кишечник-легкие». Изменения в составе микробиома кишечника, вызванные диетой, заболеванием или медицинским вмешательством (например, применением АМП), связаны с изменением иммунных реакций и гомеостаза в дыхательных путях. Важность оси «кишечник-легкие» стала более очевидной после идентификации ряда компонентов и метаболитов, полученных из кишечных микроорганизмов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), в качестве ключевых медиаторов, задающих тонус иммунной системы. Эти пути часто включают высвобождение метаболитов, в том числе полученных из микробиома, которые могут формировать иммунные реакции и модулировать гомеостаз кишечника и предшественников гемопоэза в костном мозге [14-16].

Все больше появляется фактов о том, что дисбиоз организма человека может влиять на восприимчивость к инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, на течение, прогрессирование заболевания до активной формы туберкулеза и/или как ответ на противотуберкулезную терапию [17].

Цель исследования: изучение видового и количественного состава микробиома кишечника пациентов с

установленным диагнозом туберкулез.

Материалы и методы. Диагноз туберкулез легких установлен, согласно действующим приказам¹², на основании рентгенологических, клинических и лабораторных данных. Исследования проведены у 40 пациентов с установленным диагнозом туберкулез (20 вновь выявленных больных, 20 больных с активной формой туберкулеза), 18 практически здоровых лиц, обратившихся за медицинскими справками, подтверждающими отсутствие заболевания (табл. 1). К вновь выявленным больным относятся, больные с впервые установленным диагнозом туберкулез, не получавшие лечение АМП, или получавшие его менее одного месяца. Группа с активным туберкулезом, пациенты с туберкулезом легких, проходящие лечение и бактериологически положительные (A15.0 Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры, МКБ-10)³.

Контрольная группа состояла из 18 практически здоровых лиц.

Для оценки фекальной микробиоты обследовано 58 пациентов, средний возраст которых составил 45-50 лет, преобладали мужчины 78 %, при этом различие показателей, в зависимости от пола в обследуемых группах не имело статистической значимости.

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2003 № 109 (ред. от 29.10.2009) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=156610>

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/10/18_prikaz-mz-rf-29.12.2014-n-951.pdf

³ МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра, <https://www.forens-med.ru/mkb-10/>

Таблица 1

Обследованные группы пациентов

Показатели:	Больные с установленным диагнозом туберкулез		Контрольная группа (n=18)
	Вновь выявленные (n=20)	Активный туберкулез (n=20)	
Возраст	47,5	50	49
Пол:			
Мужской	10	15	12
Женский	5	3	5
Индекс массы тела (ИМТ)	19,1	18,4	23,8
Положительный мазок (%)	7 (36,8)	14 (77,8)	-
Положительный результат посева мокроты (%)	6 (40)	11 (61,1)	-
Структура чувствительности к АМП (%)			
МЛУ-ТБ	1(6,6)	8 (44,4)	

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле:

$$I = \frac{m}{h^2}, \text{ где}$$

где: m - масса тела в килограммах,
 h - рост в метрах, и измеряется в кг/м².

ИМТ рассчитан для оценки нутритивного статуса пациента, что важно для понимания физического состояния пациента и тяжести процесса. Лица, обратившиеся за медицинской помощью, с жалобами или симптомами, подозрительными в отношении туберкулеза: симптомами общей интоксикации (лихорадка, потливость, потеря массы тела, потеря аппетита, быстрая утомляемость), продолжающейся 2 нед. и более; лица, у которых кашель продолжается более трех нед., лица с кровохарканьем, болью в груди, одышкой.

Содержание в рационе пищевых веществ и их оптимальная сбалансированность являются основными показателями полноценного питания [18]. Простейшими и наиболее доступными маркерами нарушений нутритивного статуса являются масса тела и ИМТ [16-18].

Все обследуемые за 1-3 дня до взятия пробы соблюдали диету, исключающую продукты, усиливающие брожение в кишечнике, алкоголь. Последний прием пищи должен быть не менее, чем за 8-10 час. Материалом служат испражнения, после естественной дефекации. Доставка в бактериологическую лабораторию осуществлялась не позднее, чем через два часа, после взятия пробы. 1 гр. кала с 10 мл. буферного раствора растирали в ступке и готовили серийные десятикратные разведения (от 10⁻¹ до 10⁻¹⁰).

Исследование микробиома кишечника проведено: 1) культуральным методом; 2) ПЦР исследованием кала; 3) исследованием крови и кала на летучие жирные кислоты (ЛЖК) методом газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-МС)¹. Проведено исследование общего клинического анализа крови и биохимического анализа крови по 8 параметрам.

Для проведения микробиологических исследований проведен посев на питательные среды серийных десятикратных разведений кала. Разведения и посев на питательные среды для культивирования различных

групп микроорганизмов проводились согласно действующим унифицированным методикам².

Для выделения *Bifidobacterium* использована полужидкая питательная среда Блаурокка (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболонск); для *Lactobacillus* использована плотная питательная среда лактобакагар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболонск). Для выделения *Propionibacterium* использована кукурузно-лактозная среда для количественного учета бифидобактерий и пропионовокислых бактерий ТУ 9229-357-00419785-04. Посевы культивировали в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях в термостате при температуре 37°С в течение 24-72 час. Для создания анаэробных условий использованы анаэротаты и коммерческие газогенераторные пакеты (BD GasPak™ EZ – Anaerobe Pouch System) для создания анаэробных условий.

Регистрировались результаты посевов, количество микроорганизмов рассчитано по формуле: $M = P \times 10^n$ где на 1 гр. кала, учитывая степень разведения считалось M – число микроорганизмов, P – число колоний, n – разведение.

Для выделения и идентификации лактобацилл биоматериал сеяли в разведениях от 10⁻³ до 10⁻¹⁰ на плотную питательную среду Лактобакагар с последующей инкубацией 48-72 часа при 37°С в СО₂-инкубаторе (ULAB) с капнофильной атмосферой с 4-10 % СО₂ и 16 % О₂. Для микроскопии препараты окрашивали по Граму, при просмотре обнаруживались грамположительные палочки с характерной для лактобацилл морфологией. Для определения каталазной активности чистую культуру лактобацилл наносили на предметное стекло и добавляли каплю 3 % раствора перекиси водорода. При отсутствии образования пузырьков газа исследуемую культуру считали каталазоотрицательной.

Аналогично проводится идентификация бифидобактерий после 72-часовой инкубации по характерным культуральным свойствам, оценивая рост колоний в пробирках со средой Блаурокка наличие «комет», «гвоздиков», «тяжей», «шариков», по наличию характерных клеток в мазках, окрашенных по Граму. При микроскопии отмечали наличие грамположительных, неспорообразующих, плеоморфных палочек с утолщениями в виде «булавы» или с раздвоенными концами,

¹ Алешкин В. А., Селькова Е. П., Затевалов А. М. и др. Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника: Федеральные клинические рекомендации - Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2016. ISBN 978-5-906125-38-6

²Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов Методические указания МУ 2.3.2.2789-10

образующих скопления в виде иероглифов.

Для выделения и поддержания пропионовокислых бактерий использована ГМК-1 коммерческая кукурузно-лактозная питательная среда. Бактерии окрашивались грамположительно. Колонии влажные, округлые или в виде гречишного зерна, блестящие, маслянистые. Цвет колоний у пропионовокислых бактерий кремовый, желтый, оранжевый, красный, коричневый. Под микроскопом они отличаются от других бактерий по своеобразному «полисадному» расположению клеток, иногда образующих изогнутые цепочки и как у бифидобактерий «иероглифы» вследствие деления с защелкиванием.

Культуральным и молекулярно-генетическим методом определено видовое разнообразие индигенных штаммов *Bifidobacterium* spp., и *Lactobacillus* spp., определена их видовая принадлежность.

Результаты. Микрофлора кишечника добровольцев «контрольной группы». Количество *Bifidobacterium* spp. у потенциально здоровых обследованных лиц составляет в среднем 10^9 КОЕ/гр (44 %), что является нормой, в пределах нормы содержание *Lactobacillus* spp 10^7 КОЕ/гр (38 %), *Enterococcus* spp 10^6 КОЕ/гр (36 %), *Propionibacterium* 10^4 КОЕ/гр (50 %) соответственно. По представленным данным и по собранному анамнезу, согласно ОСТ³ дисбактериоза кишечника не наблюдалось, хотя исследования микрофлоры проведе-

ны не в полном объеме, а исследовано лишь наличие конкретных микроорганизмов.

Микрофлора кишечника вновь выявленных больных. К вновь выявленным больным относятся, больные с впервые установленным диагнозом туберкулез, не получавшие лечение АМП, или получавшие его менее одного месяца. Хотя обследованные лица не принимали АМП, изменения в составе микрофлоры кишечника регистрируются, что возможно связано с тяжестью процесса в легких и свидетельствует о возможной связи патологического процесса в легких с нарушением состава микробиома кишечника, в литературе имеется описание подобной закономерности. Наблюдается снижение бифидобактерий 10^7 КОЕ/гр (10 %) и лактобактерий 10^6 КОЕ/гр (50 %), увеличение количества энтерококков и практически полное отсутствие у 30 % пациентов пропионовокислых бактерий.

Микрофлора кишечника пациентов с активным туберкулезом легких: лица, проходящие лечение и бактериологически положительные. Наблюдалось снижение и полное отсутствие микроорганизмов: содержание бифидобактерий снижено у 9 (45 %) обследованных, у 5 (25 %) они полностью отсутствовали; содержание лактобактерий в норме лишь у 1 (5 %) пациента, у 6 (30 %) их количество ниже нормы, в остальных случаях 13 (65 %) они отсутствовали. Тоже наблюдалось и в отношении пропионовокислых бактерий (рис. 2).

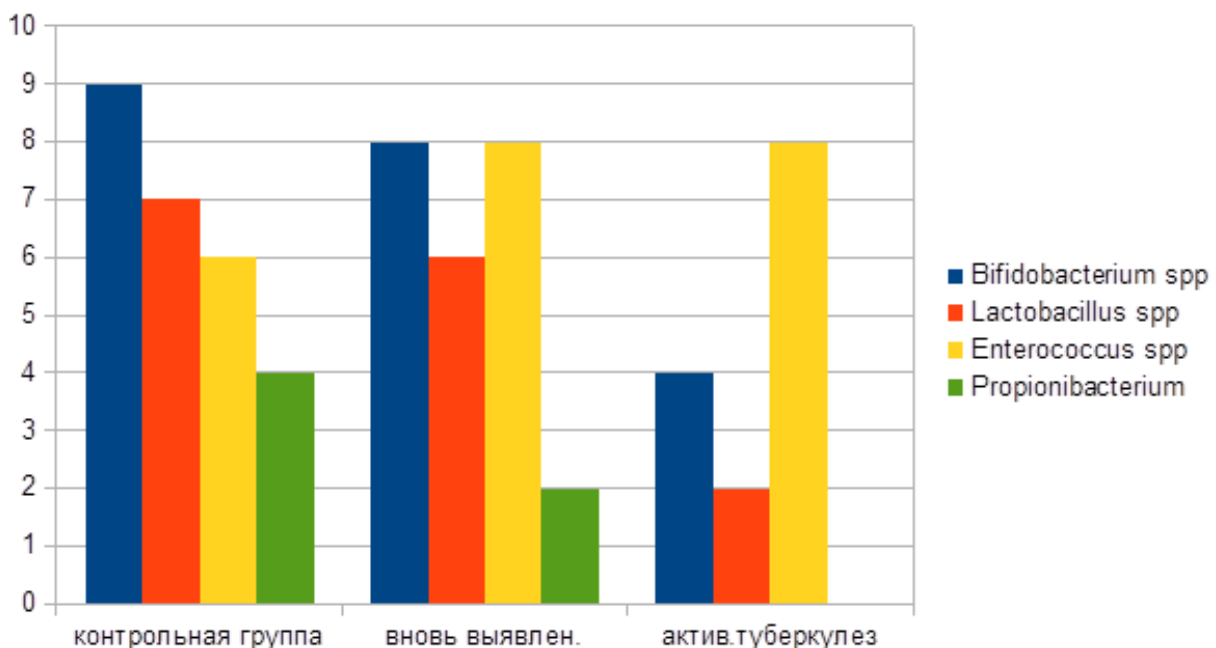


Рис. 2. Распределение количества видов микроорганизмов по группам

Выделенные в процессе культивирования штаммы микроорганизмов, идентифицированные по культуральным, морфологическим, тинкториальным, биохимическим свойствам будут использованы для дальнейшего исследования, с накоплением биомассы для

генотипирования, исследования на трансмиссивную устойчивость, резистентность к АМП, биобезопасность. Культуры соответствующие требованиям безопасности и обладающие выраженным пробиотическим потенциалом, помещены в криохранилище для использования в качестве пробиотиков, для коррекции дисбиотических состояний.

Проведена оценка состояния микробиоты кишечника методом ПЦР с помощью тест-системы «Коло-

³Приказ Министерства здравоохранения РФ от 09.06.2003 № 231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» ОСТ 91500.11.0004-2003.

ноФлор» (рис. 3), по результатам которой выявленные культуральным методом исследования, изменения подтверждены. Зарегистрированы и другие изменения в составе микробиома кишечника, такие как снижение

общей бактериальной массы микроорганизмов (среди группы с активным туберкулезом более 40 %), как показателя нарушения микробиоценоза кишечника. Значительно снижено количество лакто- и бифидобактерий.



Рис. 3. Оценка микробиома кишечника методом ПЦР тест-системой «КолоноФлор»

Обсуждение. Микробиота кишечника является экстракорпоральным органом каждого индивидуума. Она характеризуется сложной иерархической структурой в какой-то степени рассматривается как важнейший «орган» [13]. Микроорганизмы кишечника способствуют развитию иммунной системы человека в раннем возрасте, но на нее, как и на весь организм влияют факторы окружающей среды [19, 20].

Противотуберкулезная терапия ведет к нарушению антитоксической функции печени, но первичным барьером здесь все же выступает пищеварительный тракт и соответственно микробиом кишечника. При снижении детоксикационной функции последнего, увеличивается нагрузка на печень, что нередко ведет к метаболическим и структурным ее повреждениям, выраженность которых оценивается по биохимическим показателям крови. Развитие гепатотоксических реакций на фоне лечения нередко требует отмены специфической химиотерапии и проведения целого комплекса мероприятий, направленных на восстановление нарушенных функций печени. Вынужденные перерывы в лечении, в свою очередь, способствуют снижению эффективности противотуберкулезной терапии.

В проведенном исследовании рассмотрена взаимосвязь и понимание иммунного ответа организма, против инфекции *M. tuberculosis*, приведены доказатель-

ства возможной роли микробиоты кишечника и легких в патогенезе туберкулезной инфекции, возможность коррекции микробиома пробиотиками, в сочетании со стандартной антимикробной терапией туберкулеза.

Показано изменение микробиоты кишечника и ее связь с течением заболевания среди вновь выявленных больных и больных с активной фазой туберкулеза. По сделанным выводам можно прийти к пониманию значимой роли микробиоты кишечника в прогнозе исхода заболевания туберкулезом и предоставить новые методы лечения.

Заключение. Все проведенные исследования микробиома кишечника у больных с диагнозом туберкулез легких, показали идентичные серьезные изменения, связанные с тяжестью процесса в легких. Хотя клинические доказательства связи между микробиотой кишечника и инфекцией, вызванной *M. tuberculosis*, прогнозом и рецидивом заболевания остаются в значительной степени неизвестными.

Важно установить, связан ли дисбиоз кишечника, вызванный длительным приемом противотуберкулезных АМП, с повышенной восприимчивостью к инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, или же это рецидив заболевания на фоне лечения, что может существенно изменить подход к методам лечения туберкулеза и привести к разработке новых терапевтических протоколов.

Одним из терапевтических протоколов является коррекция по восстановлению индивидуальной микробиоты кишечника с помощью индигенных микроорганизмов. Такой персонафицированный пробиотик будет иметь «код доступа» в бактериальную кишечную биопленку, а следовательно, его благоприятное воздействие будет основано не только на поставке продуктов бактериального метаболизма, но и на «подселении» армии своих *in vitro* размноженных резидентных бактерий, что даст более выраженный эффект по сравнению с коммерческими пробиотиками.

ЛИТЕРАТУРА (П. П. 3-14 СМ. REFEREN-
CES)

1. Кошечкин В.А., Иванова З.А. Туберкулез. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Пак З.Ф., Лозовская М.Э., Король О.И., Фтизиатрия. Справочник, М.; Спутник врача, Питер, 2012.
13. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Миронов А.Ю. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта. Тверь: ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», 2016. ISBN 978-5-8388-0161-6.
15. Ардатская М.Д., Шевцов В.В., Жакот А.Н. и др. Метаболиты микрофлоры различных биотопов при заболеваниях бронхолегочной системы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 3(103): 46-54.
16. Затевалов А.М., Селькова Е.П., Афанасьев С.С. и др. Оценка степени микробиологических нарушений микрофлоры ротоглотки и кишечника с использованием методов математического моделирования. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(2): 117-21. DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-2-117-121
18. Долгих Н.О., Кубасов В.А., Ханин А.Л. Коррекция стрессовых реакций у впервые выявленных больных туберкулезом: Сб. 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 1998.
19. Данцев В.В. Клинико-гигиеническое обоснование совершенствования лечебного питания военнослужащих больных туберкулезом: Диссертация... д-ра мед. наук. СПб, 2008.
20. Нечаева О.Б. Туберкулез и болезни легких. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018; 96(8): 15-24.
5. Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D.L., Mittereder L.R., et al. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy. *Microbiome*. 2017; 5: 71. doi: 10.1186/s40168-017-0286-2
6. Naidoo C.C., Nyawo G.R., Wu B.G., Walzl G., Warren R.M., Segal L.N. et al. The microbiome and tuberculosis: State of the art, potential applications, and defining the clinical research agenda. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7: 892-906. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30501-0
7. Usuda H., Okamoto T., and Wada K. Leaky gut: Effect of dietary fiber and fats on microbiome and intestinal barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 7613. doi: 10.3390/ijms22147613
8. Rutten E.P.A., Lenaerts K., Buurman W.A. and Wouters E.F.M. Disturbed intestinal integrity in patients with COPD: Effects of activities of daily living. *Chest*. 2014; 145: 245-52. doi: 10.1378/chest.13-0584
9. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L.A., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15: 55-63. doi:10.1038/nrmicro.2016.142
10. Enaud R., Prevel R., Ciarlo E., Beaufils F., Wieërs G., Guery B. et al. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: A place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 9. doi: 10.3389/fcimb.2020.00009
11. De Pessemier B., Grine L., Debaere M., Maes A., Paetzold B., Callewaert C. Gut-skin axis: Current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms*. 2021; 9: 353. doi: 10.3390/microorganisms 9020353
12. Giulio P. The intestinal microbiota: Towards a multifactorial integrative model. Eubiosis and dysbiosis in morbid physical and psychological conditions. *Arch. Clin. Gastroenterol.* 2021; 7: 024-035. doi:10.17352/2455-2283.000094
13. Chervinets Y.V., Chervinets V.M., Mironov A.Yu. Symbiotic relationship between lactobacilli and microorganisms of the gastrointestinal tract. Tver': FGBOU VO «Tverskoy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet», 2016. ISBN 978-5-8388-0161-6. (in Russian)
14. Anh Thu Dang I., Benjamin J. Marsland. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019; 12(4): 843-50. doi:10.1038/s41385-019-0160-6
15. Ardatkaya M.D., Shevtsov V.V., Zhakot A.N. et al. Metabolites of microflora of various biotopes in diseases of the bronchopulmonary system. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 3(103): 46-54. (in Russian)
16. Zatevalov A.M., Selkova E.P., Afanasyev S.S. et al. Assessment of the degree of microbiological disorders of the oropharyngeal and intestinal microflora using mathematical modeling methods // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 61(2): 117-21. - DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-2-117-121 (in Russian)
17. Mori G., Morrison M., Blumenthal A. Microbiome-immune interactions in tuberculosis. *PLoS Pathog.* 2021; 17: e1009377.
18. Dolgikh N.O., Kubasov V.A., Khanin A.L. Correction of stress reactions in newly identified patients with tuberculosis. Sb. 8-go Natsional'nogo kongressa po bolezniam organov dykhaniya. M., 1998. (in Russian)
19. Dantsev V.V. Clinical and hygienic substantiation of improving the therapeutic nutrition of military personnel with tuberculosis: Diss... Dr. med. Sciences. SPb, 2008. (in Russian)
20. Nechaeva O.B. Tuberculosis and lung diseases. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2018; 96(8): 15-24. (in Russian)

REFERENCES

1. Koshechkin V. A., Ivanova Z.A. Tuberculosis. M.: GEOTAR-Media, 2007. (in Russian)
2. Pak Z.F., Lozovskaya M.E., Korol O.I., Phthisiology. Handbook, Moscow: Sputnik vracha: Piter, 2012. (in Russian)
3. Hong B.Y., Maulén N.P., Adami A.J., Granados H., Balcells M.E., Cervantes J. Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016, 29, 915-26.
4. Langdon A., Crook N. and Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016; 8: 39. doi: 10.1186/