



## Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом

В. А. ПУЗАНОВ, О. Г. КОМИССАРОВА, Б. В. НИКОНЕНКО

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить у больных туберкулезом легких, получающих химиотерапию, количество и вариабельность популяции бактериальной микробиоты нижних отделов кишечника, распространенность микроорганизмов, резистентных к антибактериальным препаратам, среди выделенных из бронхов микроорганизмов.

**Материалы и методы.** Исследованы микроорганизмы бактериальной микробиоты нижних отделов желудочно-кишечного тракта, выделенные от больных туберкулезом органов дыхания. Обследовано ретроспективно 178 и проспективно 53 больных. Исследованы диагностические клинические материалы, полученные из бронхов/легких (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, аспират и др.) больных туберкулезом органов дыхания. Использовались бактериологические методы исследования, регламентированные действующими нормативными документами.

**Результаты исследования.** Выявлена вариабельность спектра микрофлоры кишечника у больных туберкулезом различных возрастных групп на этапах лечения, при этом микробиота характеризовалась в той или иной степени выраженными проявлениями дисбактериоза. В случаях же выделения клинически значимых микроорганизмов из бронхов больных туберкулезом органов дыхания определен сравнительно высокий уровень распространения резистентных к важнейшим антибактериальным препаратам приоритетных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, дисбактериоз кишечника, антибактериальные препараты, категории приоритетности, лекарственная устойчивость, туберкулез

**Для цитирования:** Пузанов В. А., Комиссарова О. Г., Никоненко Б. В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 37-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43>

## Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients

V. A. PUZANOV, O. G. KOMISSAROVA, B. V. NIKONENKO

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study the quantity and variability of bacterial microbiota in lower gut, the prevalence of microorganisms resistant to antibacterial drugs among microorganisms isolated from the bronchi of pulmonary tuberculosis patients receiving chemotherapy.

**Subjects and methods.** Microorganisms of the bacterial microbiota from lower gastrointestinal tract isolated from respiratory tuberculosis patients were studied. 178 patients were examined retrospectively and 53 patients were examined prospectively. Diagnostic specimens obtained from the bronchi/lungs (sputum, bronchoalveolar lavage fluid, aspirate, etc.) of respiratory tuberculosis patients were tested. Bacteriological tests complying with current regulatory documents were used.

**Results.** It was found out that gut microbiota varied in tuberculosis patients of various age groups at different stages of treatment and in addition to that, the microbiota was characterized by certain pronounced manifestations of dysbiosis. In cases when clinically significant microorganisms were isolated from bronchi of respiratory tuberculosis patients, a relatively high prevalence of microorganisms resistant to the most important antibacterial drugs was detected.

**Key words:** gut microbiota, gut dysbiosis, antibacterial drugs, priority categories, drug resistance, tuberculosis

**For citations:** Puzanov V.A., Komissarova O.G., Nikonenko B.V. Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 37-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43>

Для корреспонденции:

Пузанов Владимир Алексеевич  
E-mail: [hot.pznv@gmail.com](mailto:hot.pznv@gmail.com)

Correspondence:

Vladimir A. Puzanov  
Email: [hot.pznv@gmail.com](mailto:hot.pznv@gmail.com)

Многие органы и ткани здорового человека являются стерильными (внутренние органы, легочные альвеолы, головной и спинной мозг, кровь и лимфа, спинномозговая жидкость и др.) ввиду наличия неспецифических клеточных и гуморальных факторов иммунитета, препятствующих проникновению и размножению микроорганизмов. Другие же органы и ткани не являются стерильными, при этом нормальную микрофлору рассматривают как совокупность микробиоценозов.

Общая численность микроорганизмов у взрослого человека составляет  $10^{15}$  клеток, чтократно превышает количество собственных клеток макро-

организма. Нормальная микрофлора (нормофлора или микробиота), являясь действенным медицинским активом для человека [12], выполняет многочисленные функции, ее значимость сопоставима с функцией других жизненно важных органов, что позволяет рассматривать нормофлору как самостоятельный, «виртуальный» орган [1, 2, 13].

Значение микробиоты невозможно переоценить: бактерии участвуют почти во всех процессах метаболизма, синтезируют витамины, усиливают катаболизм холестерина до желчных кислот, защищают от патогенных микроорганизмов, влияют на работу иммунной, эндокринной, нервной, сердечно-сосу-

дистой систем [10, 14, 21]. Ожидаемо, что самая высокая плотность микробного обсеменения имеется в толстой кишке и по этой причине она несет наибольшую функциональную нагрузку по сравнению с другими биотопами. Нарушение нормального бактериального баланса, или дисбактериоз кишечника (ДК), как клинико-лабораторный синдром возникает при ряде заболеваний и сопровождается изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры. Микробиологическими критериями [8] ДК являются: нарастание количества условно-патогенных микроорганизмов одного/нескольких видов в кишечнике при нормальном количестве бифидобактерий; нарастание одного/нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) при умеренном снижении концентрации бифидобактерий; снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобактерий) без увеличения количества сапрофитной или УПМ кишечника; умеренное или значительное ( $< 10^7$ ) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре – редукцией лактобактерий, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей УПМ в высоких титрах (до  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/г). При ДК также нарушается соотношение между анаэробной и аэробной микрофлорой.

Помимо общих популяционных исследований, изучается связь между составом и активностью микробиоты кишечника (МК) и различными заболеваниями, такими как рак [20], атеросклероз [15], диабет 2-го типа [18] и др. Однако исследования в данной области при отсутствии точного архитектурного построения микробного сообщества пристеночного слоя кишечника чаще носят описательный характер, а механизмы взаимодействия микробиоты и организма человека все еще недостаточно изучены.

В то же время антибактериальные препараты (АБП), часто используемые для лечения пациентов с различными бактериальными инфекциями, являются основным фактором нарушения микробного состава кишечника [17, 19]. По этой причине нельзя игнорировать факты сочетанных изменений МК, приводящие к выраженной дисрегуляции в физиологическом и иммунологическом гомеостазе кишечника, создающие неблагоприятные последствия для хозяина [11]. Установлено также, что высокая активность и частота использования АБП приводят к качественным и количественным изменениям в МК. К примеру, авторы [16] добивались у мышей в течение 21 дня выраженного ДК посредством обогащения питьевой воды (*ad libitum*) одним из перечисленных АБП: ванкомицином (100 мг/л), полимиксином В (60 мг/л), карбенициллином (50 мг/л), триметопримом (20 мг/л) и амфотерицином В (50 мг/л). Очевидно, что непринципиально, используя какие АБП был достигнут срыв

нормобиоты в эксперименте, но при длительной химиотерапии туберкулеза комплексом АБП [9] их негативное воздействие на микробиоту человека практически неизбежно – вопрос только во времени и степени выраженности ДК.

Возможно предположить, что развитие ДК приводит к отягощению течения основного заболевания и ухудшает его прогноз. Очевидно, что в некоторых случаях ДК, развиваясь вторично, способен в последующем стать доминирующим в формировании того или иного патологического состояния и причиной развития самостоятельного заболевания. Исходя из сказанного, поддержание полноценной и активной нормобиоты кишечника возможно при обеспечении ее динамического контроля у больных туберкулезом во время химиотерапии.

Цель исследования: изучить у больных туберкулезом легких, получающих химиотерапию, количество и вариабельность популяции бактериальной микробиоты нижних отделов кишечника, распространенность микроорганизмов, резистентных к АБП, среди выделенных из бронхов микроорганизмов.

## Материалы и методы

Проанализированы результаты исследования содержимого прямой кишки 231 (ретроспективно – у 178 и проспективно – у 53) больного туберкулезом легких, получавших противотуберкулезную химиотерапию. Кроме того, исследованы биологические пробы, полученные из бронхов/легких (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, аспират, операционный материал и др.) больных туберкулезом.

Использовались бактериологические методы выделения, регламентированные действующими нормативными документами, тинкториальные, морфологические и биохимические методы идентификации клинически значимых микроорганизмов из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и бронхов больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении. Для выделения лактобактерий использовалась питательная среда для выделения и культивирования лактобактерий сухая (г. Оболенск), для выделения бифидобактерий – питательная среда для определения и подсчета бифидобактерий сухая (среда ОББ, модификация 1, г. Оболенск). Для выделения представителей кишечной группы ЖКТ использованы питательные среды: кровяной агар, Левина, желточно-солевой агар, энтерококковый агар и Сабуро. В части случаев посев материала проводили на питательные среды с колумбийским агаром (основа для требовательных микроорганизмов с добавлением 5%-ной крови крупного рогатого скота). Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных

свойств, для идентификации использовали также анализатор BBL Crystal (BD, США). Определение чувствительности к АБП значимых УПМ проводили стандартизированным дискодиффузионным методом [5]. Штаммы *E. coli* и *S. aureus*, типированные клинические изоляты (2-й пассаж), использовали для контроля качества приготовления питательных сред и ростовых свойств выделенных микроорганизмов.

При анализе результатов использовались процентные показатели частоты определения штаммов.

Результаты исследования

Первым этапом исследования явился ретроспективный анализ variability МК у 178 пациентов (117 взрослых, 14 подростков, 47 детей), больных туберкулезом органов дыхания (ТОД), находившихся на стационарном лечении (получавших противотуберкулезную химиотерапию) в клиниках ЦНИИТ.

Частота встречаемости различных микроорганизмов в нижних отделах ЖКТ представлена у взрослых (перечень 1), у подростков (перечень 2), у детей (перечень 3).

Анализ данных выявил variability спектра микрофлоры кишечника у больных туберкулезом разных возрастных групп, получающих лечение, при этом не учитывались никакие другие факторы. Определено, что в значительной части случаев микробиота нижних отделов ЖКТ имела проявления дисбактериоза разной степени выраженности.

У взрослых больных ТОД наиболее выраженные дисбиотические проявления были в отношении энтерококков и эшерихий с нормальной ферментативной активностью. Патогенные и УПМ были представлены: *Candida* spp. – у 61,5% пациентов, *Proteus* spp. – у 10,3%, *Klebsiella* spp. – у 8,0%, *Citrobacter* spp. – у 3,4%. *E. coli* гемолитические

Перечень 1. Микробиота нижних отделов ЖКТ у взрослых, больных ТОД

List 1. Lower gut microbiota in adults suffering from respiratory tuberculosis

Микробиота нижних отделов ЖКТ	Частота (в %) выделения микроорганизмов (n = 117 чел. 100%)
<i>Bifidobacterium</i>	88,0
<i>Lactobacillus</i>	82,1
<i>Enterococcus</i> spp.	68,4
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	60,7
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	2,6
<i>E. coli</i> лактозонегативные	6,8
<i>E. coli</i> гемолитические	20,5
<i>Proteus</i> spp.	10,3
<i>Klebsiella</i> spp.	8,0
<i>Citrobacter</i> spp.	3,4
<i>Candida</i> spp.	61,5

Перечень 2. Микробиота нижних отделов ЖКТ у подростков, больных ТОД (n = 14 чел. 100%)

List 2. Lower gut microbiota in adolescents suffering from respiratory tuberculosis (n = 14 patients, 100%)

Микробиота нижних отделов ЖКТ	Частота (в %) выделения микроорганизмов (n = 14 чел. 100%)
<i>Bifidobacterium</i>	78,6
<i>Lactobacillus</i>	92,9
<i>Enterococcus</i> spp.	85,7
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	71,4
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	нет
<i>E. coli</i> лактозонегативные	нет
<i>E. coli</i> гемолитические	нет
<i>Klebsiella</i> spp.	7,1
<i>Citrobacter</i> spp.	нет
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	7,1
<i>Candida</i> spp.	64,3
<i>Aspergillus</i> spp.	7,1

Перечень 3. Микробиота нижних отделов ЖКТ у детей, больных ТОД

List 3. Lower gut microbiota in children suffering from respiratory tuberculosis

Микробиота нижних отделов ЖКТ	Частота (в %) выделения микроорганизмов (n = 47 чел. 100%)
<i>Bifidobacterium</i>	93,6
<i>Lactobacillus</i>	53,2
<i>Enterococcus</i> spp.	74,5
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	59,6
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	нет
<i>E. coli</i> лактозонегативные	2,1
<i>E. coli</i> гемолитические	8,5
<i>Klebsiella</i> spp.	4,3
<i>Citrobacter</i> spp.	2,1
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	2,1
<i>Candida</i> spp.	42,6
<i>Aspergillus</i> spp.	2,1

(в норме не определяются) выделены у 20,5% пациентов. Среди взрослых пациентов был установлен 1 случай, когда при повторных исследованиях не удалось выделить культуральными методами какие-либо микроорганизмы из нижних отделов ЖКТ, то есть наблюдался стерилизующий эффект принимаемой химиотерапии.

У подростков, больных ТОД, в нижних отделах ЖКТ часто выявлялись УПМ: *Candida* spp. – у 64,3% пациентов, *Klebsiella* spp. – у 7,1%, неферментирующие грамотрицательные бактерии – у 7,1%. *Aspergillus* spp. выделены у 1 (7,1%) подростка, среди взрослых таких наблюдений не встретилось.

У детей, больных ТОД, МК имела некоторые характерные особенности. Лактобактерии, которые составляют основу нормальной микрофлоры кишечника и являются важнейшими симбионтами ЖКТ, определялись только у 25 (53,2%) детей, у 12 (25,5%) детей из диагностического материала не удалось выделить энтерококки. У 4 (8,5%) детей выделены гемолитические *E. coli* (в норме отсутствуют), у 1 (2,1%) – *Aspergillus* spp.

Вторым этапом исследования было проспективное наблюдение за 53 больными ТОД, ранее не леченными от туберкулеза и не принимавшими каких-либо АБП не менее 3 нед. до поступления в ЦНИИТ. У них была исследована МК до начала и через 2 мес. противотуберкулезной химиотерапии (включавшей антибиотики с противотуберкулезным эффектом) (табл. 1).

Как видно из табл. 1, после 2 мес. противотуберкулезной терапии частота определения микроорганизмов, характерных для нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* spp.), уменьшилась, а других, свидетельствующих о формировании нарушений, увеличилась (*E. coli* со сниженной ферментативной активностью, *E. coli* лактозонегативные, *E. coli* гемолитические, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp.).

В результате второго этапа исследования установлено, что комплексное бактериологическое исследование кишечной микробиоты у больных туберкулезом позволяет: 1) определить характерные особенности бактериальной микробиоты нижних отделов ЖКТ, в том числе по содержанию УПМ (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp. и др.) до начала специфического лечения; 2) установить изменения качественного и количественного состава МК на этапах лечения.

Таким образом, АБП, используемые для лечения ТОД, могут явиться причиной развития ДК. Есть данные литературы, что, снижая колонизационную

резистентность кишечника, антимикробная терапия может привести к увеличению проницаемости кишечной стенки, способствуя тем самым проникновению УПМ в кровяное русло, внутренние органы и развитию вторичного очага инфекции [4].

Для выявления доли устойчивых штаммов УПМ к критически важным АБП проанализированы все положительные результаты анализов на УПМ содержимого бронхов у больных туберкулезом легких, лечившихся в ЦНИИТ в 2014–2018 гг. УПМ – важный фактор развития вторичных инфекционных заболеваний у больных ТОД. Показанием к лабораторному обследованию пациентов на вторичную бактериальную инфекцию нижних отделов дыхательного тракта являлись респираторные жалобы и клинические данные.

В табл. 2 приведена частота обнаружения лекарственно-устойчивых штаммов УПМ среди всех выявленных штаммов в микробиоте бронхов больных туберкулезом легких. УПМ оценены в соответствии с предложенной Всемирной организацией здравоохранения 3-ступенчатой шкалой приоритетности [3].

Обращает на себя внимание высокий уровень распространения микроорганизмов, резистентных к важнейшим АБП, что может быть связано с отбором самого сложного контингента больных туберкулезом для лечения в ЦНИИТ: многократно леченных без эффекта, имеющих сопутствующие заболевания, в том числе сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких. Тем самым подтверждается концепция «параллельного ущерба», подразумевающего побочный экологический эффект использования АБП, суть которого – селекция полирезистентных штаммов микроорганизмов и вызванные ими колонизация или инфекционный процесс [7].

Высокий уровень распространения резистентных штаммов изученной группы микроорганизмов, выделенных из бронхов больных туберкулезом легких, определяет необходимость лабораторного мо-

**Таблица 1.** Микрофлора нижнего отдела кишечника у больных ТОД до начала и через 2 мес. противотуберкулезной химиотерапии

**Table 1.** Lower gut microbiota in respiratory tuberculosis patients before and in 2 months after anti-tuberculosis chemotherapy start

Микроорганизмы МК	Частота (%) микроорганизмов	
	до начала лечения (n = 53)	после 2 мес. лечения (n = 53)
<i>Bifidobacterium</i>	94,3	79,2
<i>Lactobacillus</i>	96,2	73,5
<i>Enterococcus</i> spp.	88,7	75,4
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	84,9	66,0
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	9,4	13,2
<i>E. coli</i> лактозонегативные	11,3	17,0
<i>E. coli</i> гемолитические	13,2	22,6
<i>Proteus</i> spp.	3,8	11,3
<i>Klebsiella</i> spp.	5,7	9,4
<i>Citrobacter</i> spp.	5,7	9,4
<i>Candida</i> spp.	22,6	45,3



**Таблица 2.** Частота резистентных штаммов среди выделенных микроорганизмов по категориям приоритетности, выделенных из бронхов (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, аспират) больных туберкулезом (2014-2018 гг.)  
**Table 2.** Frequency of resistant strains among microorganisms according to priority categories isolated from bronchi (sputum, bronchoalveolar lavage fluid, aspirate) of tuberculosis patients (2014-2018)

Микроорганизмы	Количество резистентных штаммов из числа выделенных штаммов, абс. (%) из	Уровень распространения резистентных штаммов
1-я категория приоритетности: карбапенем-резистентные штаммы		
<i>A. baumannii</i>	9 (90,0%) из 10	высокий
<i>P. aeruginosa</i>	120 (76,4%) из 157	высокий
<i>Enterobacteriaceae</i>	127 (45,8%) из 277	высокий
2-я категория приоритетности: ванкомицин-резистентные штаммы		
<i>E. faecium</i>	3 из 58 (5,2%)	условно низкий
<i>S. aureus</i> *)	3 из 63 (4,8%)	не оценивался
2-я категория приоритетности: метициллин-резистентные штаммы		
<i>S. aureus</i>	51 из 93 (54,8%)	высокий
3-я категория приоритетности: ампициллин-резистентные штаммы		
<i>H. influenzae</i>	51 из 65 (78,5%)	высокий
3-я категория приоритетности: бензилпенициллин-резистентные штаммы		
<i>S. pneumoniae</i> *)	20 из 77 (26,0%)	не оценивался

**Примечание:** \*) результаты не оценивались по причине относительно низкого уровня доказательности (уровень рекомендаций C/D) ввиду постановки тестов определения ЛЧ дискодиффузионным методом к ванкомицину *S. aureus* и бензилпенициллину *S. pneumoniae* [5]

нитинга, что позволит обеспечить возможность адекватной терапии инфекционных заболеваний, вызванных УПМ [5, 6].  
Таким образом, у больных туберкулезом легких имеется воспалительный процесс, обусловленный размножением *M. tuberculosis*, для купирования которого необходима длительная химиотерапия с включением АБП, прием которых вызывает выраженный дисбиоз. И, кроме того, у них возможно наличие сопутствующих инфекционных заболеваний, вызванных микроорганизмами с наличием лекарственной устойчивости к современным приоритетным АБП. Таким образом, больные туберкулезом являются носителями локальных биотопов консорциумов микробиот с уникальным «бактериологическим статусом».

Закключение

В разных возрастных группах установлена вариабельность спектра микрофлоры кишечника у больных туберкулезом, получающих лечение. Определено, что в значительной части случаев микробиота нижних отделов ЖКТ имела проявления дисбактериоза разной степени выраженности.

У взрослых больных ТОД наиболее выраженные дисбиотические проявления были в отношении *Enterococcus* spp. и *E. coli* с нормальной ферментативной активностью. У детей лактобактерии, основа нормальной микрофлоры кишечника, определялись только у 53,2%, у 25,5% детей из диагностического материала не удалось выделить энтерококки.  
У 53 пациентов прослежено изменение МК в динамике, после 2 мес. противотуберкулезной терапии частота определения микроорганизмов, характерных для нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* *Enterococcus* spp.), уменьшилась, а других, свидетельствующих о формировании нарушений, увеличилась (*E. coli* со сниженной ферментативной активностью, *E. coli* лактозонегативные, *E. coli* гемолитические, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp.).  
Высокий уровень распространения резистентных к важнейшим АБП среди микроорганизмов, выявленных из бронхиального содержимого, может быть связан со сложным контингентом обследованных больных туберкулезом (многократно леченных без эффекта, имеющих сопутствующие заболевания).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Иконников Н. С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции: Пособие для врачей. – М., 2004. – 57 с.
2. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. – М.: Триада, 2007. – 63 с.
3. Всемирная организация здравоохранения, Глобальный веб-сайт: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
4. Ефимов Б. А. Микроэкология кишечника человека, коррекция микрофлоры при дисбиотических состояниях: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 277 с.
5. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, версия 2018-03. – 206 с.
6. Козлов Р. С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности // РМЖ. Медицинское обозрение. – № 4 от 17.02.2014. – С. 321.
7. Козлов Р. С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 284-294.
8. Отраслевой стандарт 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. – 2003.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.-Тверь: Триада, 2014. – 72 с.
10. Bruce-Keller A. J., Salbaum J. M., Luo M. et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity // *Biol. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 77. – P. 607-615. doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.012.
11. Dethlefsen L., Relman D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – № 108 (Suppl. 1). – P. 4554-4561. doi:10.1073/pnas.1000087107.
12. Flint H. J., Scott K. P., Louis P., Duncan S. H. The role of the gut microbiota in nutrition and health // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – № 9. – P. 577-589. doi:10.1038/nrgastro.2012.156.
13. Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology. Ed. J.-C. Rambaud, J.-P. Buts et al. JL Eurontext. Paris. 2006.
14. Hyland N. P., Quigley E. M., Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 27. – P. 8859-8866. doi:10.3748/wjg.v20.i27.8859.
15. Karlsson F. H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // *Nat. comm.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1245.
16. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S. et al. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 1-10. Article 529 doi: 10.3389/fimmu.2016.00529.
17. Modi S. R., Collins J. J., Relman D. A. Antibiotics and the gut microbiota // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124. – P. 4212-4218. doi:10.1172/JCI72333.
18. Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // *Nature*. – 2012. – Vol. 490. – P. 55-60.
19. Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 81-82.
20. Vipperla K., O'Keefe S. J. The microbiota and its metabolites in colonic mucosal health and cancer risk // *NCP*. – 2012. – Vol. 27. – P. 624-635.
21. Wang X., Ota N., Manzanillo P. et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes // *Nature*. – 2014. – Vol. 514. – P. 237-241. doi:10.1038/nature13564.
1. Ardatskaya M.D., Minushkin O.N., Ikonnikov N.S. *Disbakterioz kishechnika: ponyatie, diagnosticheskie podkhody i puti korrektsii: Posobie dlya vrachey*. [Intestinal dysbiosis: concept, diagnostic approaches and ways of management. Doctors' manual]. Moscow, 2004, 57 p.
2. Bondarenko V.M. *Rol uslovno-patogenykh bakteriy kishechnika v poliorgannoy patologii cheloveka*. [The role of opportunistic intestinal bacteria in human multiple organ pathology]. Moscow, Triada Publ., 2007, 63 p.
3. World Health Organization. Web page: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
4. Efimov B.A. *Mikroekologiya kishechnika cheloveka, korrektsiya mikroflory pri disbioticheskikh sostoyaniyakh*. Diss. dokt. med. nauk. [Microbial ecology of the human intestine, management of bacterial population in case of dysbiosis. Doct. Diss.]. Moscow, 2005. 277 p.
5. *Klinicheskie rekomendatsii Opredelenie chuvstvitelnosti mikroorganizmov k antimitikrobnym preparatam*. [Clinical recommendations on susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents]. Mezhhregionalnaya Assotsiatsiya po Klinicheskoy Mikrobiologii i Antimikrobnoy Khimioterapii Publ., v. 2018-03, 206 p.
6. Kozlov R.S. Resistance to antimicrobial agents as a real threat to national security. *RMJ, Meditsinskoe Obozrenie*, No. 4 as of 17.02.2014. pp. 321. (In Russ.)
7. Kozlov R.S. Selection of resistance associated with the use of antimicrobial agents: collateral damage concept. *Klin. Microbiol. Antimicrob. Khimioter.*, 2010, vol. 12, no. 4, pp. 284-294. (In Russ.)
8. Application standard OST 91500.11.0004-2003. Protocol for patients management. Intestinal dysbacteriosis. 2003. (In Russ.)
9. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, Triada Publ., 2014. 72 p.
10. Bruce-Keller A.J., Salbaum J.M., Luo M. et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol. Psychiatry*, 2015, vol. 77, pp. 607-615. doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.012.
11. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, no. 108, suppl. 1, pp. 4554-4561. doi:10.1073/pnas.1000087107.
12. Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, no. 9, pp. 577-589. doi:10.1038/nrgastro.2012.156.
13. Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology. Ed., J.-C. Rambaud, J.-P. Buts et al. JL Eurontext. Paris, 2006.
14. Hyland N.P., Quigley E.M., Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 27, pp. 8859-8866. doi:10.3748/wjg.v20.i27.8859.
15. Karlsson F.H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Comm.*, 2012, vol. 3, pp. 1245.
16. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S. et al. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, 2016, vol. 7, pp. 1-10. Article 529 doi: 10.3389/fimmu.2016.00529.
17. Modi S.R., Collins J.J., Relman D.A. Antibiotics and the gut microbiota. *J. Clin. Invest.*, 2014, vol. 124, pp. 4212-4218. doi:10.1172/JCI72333.
18. Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012, vol. 490, pp. 55-60.
19. Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, pp. 81-82.
20. Vipperla K., O'Keefe S.J. The microbiota and its metabolites in colonic mucosal health and cancer risk. *NCP*, 2012, vol. 27, pp. 624-635.
21. Wang X., Ota N., Manzanillo P. et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*, 2014, vol. 514, pp. 237-241. doi:10.1038/nature13564.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

**Пузанов Владимир Алексеевич**

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (499) 785-90-53.

E-mail: hot.pznv@gmail.com

**Комиссарова Оксана Геннадьевна**

доктор медицинских наук,

заместитель директора по научной и лечебной работе.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

**Никоненко Борис Владимирович**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Central Tuberculosis Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.

**Vladimir A. Puzanov**

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher.

Phone: +7 (499) 785-90-53.

Email: hot.pznv@gmail.com

**Oksana G. Komissarova**

Doctor of Medical Sciences,

Deputy Director for Research and Therapy.

Email: oksana.komissarova.72@mail.ru

**Boris V. Nikonenko**

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.

Email: boris.nikonenko52@gmail.com

Поступила 12.03.2019

Submitted as of 12.03.2019