



Современные представления о роли кишечной микробиоты в развитии туберкулеза легких

М. М. ЮНУСБАЕВА¹, Л. Я. БОРОДИНА², А. М. ЗАКИРОВА², Р. А. ШАРИПОВ^{2,3}, Б. Б. ЮНУСБАЕВ^{1,4}

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, РФ

²ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Уфа, РФ

³ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, РФ

⁴Институт геномики, Тартуский университет, Тарту, Эстония

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные из 55 литературных источников, описывающих взаимосвязь микробиома кишечника с туберкулезом. Обсуждаются механизмы, с помощью которых микробиота кишечника может влиять на различные звенья иммунной системы, представлены данные о влиянии противотуберкулезных препаратов на микробиом кишечника, а также возможные перспективы использования пробиотиков в лечении и профилактике туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, кишечная микробиота, микробиом, множественная лекарственная устойчивость

Для цитирования: Юнусбаева М. М., Бородина Л. Я., Закирова А. М., Шарипов Р. А., Юнусбаев Б. Б. Современные представления о роли кишечной микробиоты в развитии туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 74-82. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-74-82>

Modern Concepts about the Role of Gut Microbiota in Development of Pulmonary Tuberculosis

M. M. YUNUSBAEVA¹, L. Ya. BORODINA², A. M. ZAKIROVA², R. A. SHARIPOV², B. B. YUNUSBAYEV^{1,4}

¹ITMO University, St. Petersburg, Russia

²Republican Clinical TB Dispensary, Ufa, Russia

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁴University of Tartu, Tartu, Estonia

ABSTRACT

The review presents data from 55 publications describing the relationship between the gut microbiome and tuberculosis. It presents possible mechanisms by which the intestinal microbiota can influence various parts of the immune system.

It describes the effect of anti-tuberculosis drugs on the intestinal microbiome as well as possible prospects for the use of probiotics in the treatment and prevention of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, gut microbiota, microbiome, multiple drug resistance

For citations: Yunusbaeva M. M., Borodina L. Ya., Zakirova A. M., Sharipov R. A., Yunusbayev B. B. Modern concepts about the role of gut microbiota in development of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 74-82 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-74-82>

Для корреспонденции:

Юнусбаева Миляуша Мусиевна
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

Correspondence:

Milyausha M. Yunusbaeva
Email: milyausha_ufa@mail.ru

В последние годы внимание врачебного сообщества обращено на изучение микробиома кишечника при развитии целого ряда социально значимых заболеваний [43, 47, 54]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что дисбактериоз микробиоты кишечника может модулировать восприимчивость организма к *Mycobacterium tuberculosis*, способствовать переходу латентного туберкулеза в активный туберкулез (ТБ), а также оказывать влияние на противотуберкулезную терапию (ПТТ) [16, 52, 53]. В этом обзоре собраны основные данные литературы, описывающие взаимосвязь микробиома кишечника с *M. tuberculosis*-инфекцией. Обсуждаются возможные механизмы, с помощью которых микробиота кишечника может влиять на иммунитет человека, отвечать на проводимую те-

рапию и исход лечения. Представлены данные о влиянии противотуберкулезных препаратов (ПТП) на микробиом кишечника, а также возможные перспективы использования пробиотиков в лечении и профилактике ТБ.

Роль микробиоты кишечника в становлении и развитии иммунной системы

В настоящее время микробиота кишечника рассматривается как дополнительный многоклеточный метаболически активный орган человека, реагирующий качественными и количественными сдвигами на изменения внешних факторов. Собственная микрофлора кишечного тракта оказывает серьезное влияние на анатомическое, физиологическое и иммунологическое формирование хозяина. Симбионты и комменсалы кишечника, а также продук-

ты их жизнедеятельности участвуют в регуляции иммунного гомеостаза и оказывают сильное влияние на врожденный и адаптивный иммунитет [4]. Так, экспериментальные исследования с использованием линий «безмикробных» мышей (germ-free mice) наглядно продемонстрировали развитие серьезных иммунологических дефектов в отсутствие комменсальной флоры кишечника [43]. Наглядным примером молекулы микробного происхождения с иммуномодулирующим действием является полисахарид А комменсала *Bacteroides fragilis*, который после распознавания рецепторами TLR-1 и TLR-2 стимулирует экспрессию генов с противовоспалительным действием, дифференцировку наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в регуляторные Т-лимфоциты и способствует поддержанию Th1/Th2-баланса [17]. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как бутират, синтезируемые кишечной микробиотой, также обладают способностью стимулировать дифференцировку моноцитов в макрофаги за счет ингибирования гистондеацетилазы-3 (HDAC3), тем самым усиливая врожденную антимикробную защиту хозяина [5, 15, 44]. Ряд недавних исследований выявил механизмы, управляющие мутуализмом между микробиотой и адаптивным звеном иммунной системы [12, 20]. Так, определенные кишечные бактерии участвуют в дифференцировке и активации Т-лимфоцитов, включая Т-хелперные (Th1, Th2, Th17) и Т-регуляторные клетки [12, 20, 23, 29], таким образом влияя на адаптивные звенья иммунной системы. В другом исследовании было показано, что введение «безмикробным» мышам смеси из четырех бактериальных штаммов семейства *Clostridia* восстанавливает количество и функции Т-регуляторных клеток до уровня, наблюдаемого у обычных мышей [9]. Механизм, с помощью которого бактерии данного семейства могут усиливать дифференцировку Т-регуляторных клеток, заключается в продукции КЦЖК, которые обладают свойством усиливать экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF- β), контролирующего пролиферацию и клеточную дифференциацию большинства клеток иммунной системы. Более того, пероральное введение данного коктейля мышам дикого типа в раннем возрасте приводит к резистентности к колитам и системным аллергическим реакциям [9].

Данные результаты свидетельствуют, что, научившись управлять и модифицировать кишечную микробиоту, можно влиять на развитие и исход целого ряда метаболических и воспалительных процессов в организме. Полученные знания о влиянии микробиоты кишечника на иммунную систему могут открыть новые возможности для усиления иммунитета слизистых оболочек и лечения целого спектра заболеваний, в том числе ТБ.

Микробиом кишечника и туберкулез: доказательства взаимосвязи микробиоты кишечника и легких

Одним из малоизученных аспектов туберкулезной инфекции является роль резидентной ми-

кробиоты кишечника в поддержании и развитии сложных взаимоотношений с иммунной системой хозяина. Первые экспериментальные исследования по изучению микробиома кишечника и микобактериальной инфекции были проведены на модельных животных в 2014-2015 гг. К. Winglee et al. показали, что аэрозольное заражение мышей линии Balb/c штаммами *M. tuberculosis* CDC1551 и H37Rv приводит к резкому снижению микробного разнообразия кишечной микробиоты в первые дни после заражения [51]. В последующем кишечное разнообразие постепенно восстанавливалось, но уже в другом количественном составе, со значительной потерей представителей *Clostridiales* и *Bacteroidales*. Исследователи предположили, что потеря разнообразия может быть результатом активации иммунной системы с последующим достижением нового равновесия между бактериальной нагрузкой и иммунной активностью. В другом аналогичном исследовании о влиянии аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis* H37Rv на микробиом кишечника мышей линии C57BL/6 и введение ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид – HRZ) также выявило заметное изменение в структуре сообщества: существенное снижение численности бактерий отряда *Clostridiales* во время лечения и увеличение семейства *Porphyromonadaceae* после лечения [38]. Наблюдаемые изменения в биоразнообразии сохранялись на протяжении всего курса терапии и в течение 3 мес. после его прекращения. Кроме того, сравнение разных схем лечения (монотерапия одним препаратом или различные комбинации несколькими ПТП) на микробиом кишечника позволило установить, что основным виновником наблюдаемых изменений является препарат рифампицин, антибиотик широкого спектра действия [38].

Эпидемиологические и экспериментальные наблюдения показывают, что хроническая микробная колонизация одним патогеном может влиять на иммунный контроль над другими неродственными патогенами. В литературе данное явление часто обозначают как колонизационная резистентность. Так, было показано, что мыши, кишечник которых колонизирован *Helicobacter hepaticus*, плохо контролируют аэрозольное инфицирование легких *M. tuberculosis* [7]. Иммунная система инфицированных *H. hepaticus* мышей была не способна сдерживать легочное воспаление и развитие патологических процессов в легких по сравнению с контрольной группой мышей, не зараженных *H. hepaticus* [7, 37]. Противоположный эффект описан в отношении *Helicobacter pylori* и *M. tuberculosis*. Инфицированные *H. pylori* макаки после заражения *M. tuberculosis* имели существенно меньшую вероятность развития активного ТБ по сравнению с маками, не инфицированными *H. pylori* [42]. Эта работа тесно перекликается с исследованиями, которые показали, что инфекция *H. pylori* защищает от развития аллергической астмы [8, 31, 55]. Полученные

данные позволяют предположить, что инфекционные агенты, заселяющие наш кишечник, могут «обучать» иммунную систему и обеспечивать защиту от заболеваний органов дыхательной системы. Следовательно, модифицируя кишечную микробиоту, можно влиять на исход инфекционных заболеваний респираторного тракта. Так, в работе P. Cardona et al. было показано, что ежедневное оральное введение убитой нагреванием *Mycobacterium manresensis* (микроб, распространенный в питьевой воде) в течение 2 нед. в сочетании с ПТП существенно снижает микобактериальную нагрузку в легких, уровень провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-6 и IL-17) и гранулематозную инфильтрацию по сравнению с мышами, получавшими только ПТП [13]. Индол-пропионовая кислота, вырабатываемая кишечными *Clostridia* spp., при введении мышам в физиологических концентрациях также проявляет противотуберкулезную активность (7-кратное снижение *M. tuberculosis* в селезенке) [25, 39]. Фекальная трансплантация микробиома от здоровых мышей существенно снижает тяжесть туберкулезного процесса у мышей, получавших ПТП [27]. Кроме того, было показано, что после трансплантации восстановился микробиом кишечника, уменьшилось количество Т-регуляторных клеток и увеличилась концентрация IFN- γ и TNF- α . Таким образом, можно заключить, что комменсальные кишечные микробы модулируют защитный иммунитет хозяина против *M. tuberculosis* и в перспективе могут стать потенциальными терапевтическими мишенями.

О существовании перекрестного взаимовлияния между микробиотой и иммунной системой слизистых оболочек и о том, что эта связь прямо или косвенно модифицируется микобактериальной инфекцией, стало известно не так давно. Исследования *in vitro* показали, что предварительная инкубация мононуклеаров крови человека с КЦЖК и последующая стимуляция данных клеток *M. tuberculosis* значительно снижает продукцию провоспалительных цитокинов [30]. Объяснением данного феномена является иммуномодулирующая роль КЦЖК на клетки иммунной системы человека [30, 46]. Можно предположить, что КЦЖК могут влиять на иммунный ответ и восприимчивость к *M. tuberculosis*. Так, было показано, что больные сахарным диабетом 2-го типа (СД2) проявляют изменения в иммунном ответе против *M. tuberculosis*, что делает их более восприимчивыми к инфекции и менее чувствительными к лечению [10, 24]. Доказано, что больные СД2 имеют измененный состав микробиоты кишечника и значительное снижение уровня бутирата, одного из наиболее изученных метаболитов КЦЖК, обладающего провоспалительным эффектом [10]. В результате снижения бутират-синтезирующей микробиоты больные туберкулезом, отягощенные СД2, не в состоянии сдерживать воспаление и препятствовать прогрессированию туберкулезного процесса [10, 24, 30]. Такая же картина со сниже-

нием количества бутират-синтезирующих бактерий и повышением провоспалительных бактерий рода *Prevotella* и *Enterococcus* наблюдалась у детей, больных ТБ легких [33]. Исследователи сделали вывод, что провоспалительный профиль кишечной микробиоты способствует воспалению и прогрессированию заболевания из-за нарушений в регуляции иммунных реакций хозяина по оси кишечник – легкие. Еще одним фактором, ускоряющим развитие хронического вялотекущего воспаления, является диета с высоким содержанием насыщенных жиров. На линии мышей C3HeB/FeJ, подвергшихся аэрозольному заражению *M. tuberculosis*, было показано, что диета с высоким содержанием жира способствует быстрой прогрессии активного ТБ и ослаблению защитного эффекта от вакцинации БЦЖ [6]. Таким образом, микробиота кишечника в совокупности с иммунной системой играет важную роль в защите организма от патогенов. Можно предположить, что, научившись управлять и модифицировать кишечную микробиоту, можно влиять на течение и исход инфекционных заболеваний респираторного тракта.

Влияние противотуберкулезных препаратов на микробиоту кишечника

Эффективное лечение ТБ требует от 6 до 18 мес. ежедневной терапии несколькими ПТП. Данные режимы лечения ежегодно назначаются миллионам людей во всем мире, однако влияние ПТП на микробиом хозяина слабо изучено. На сегодняшний день, несмотря на существенный рост интереса к изучению влияния антибактериальных препаратов на кишечный микробиом при различных патологиях, существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению длительной ПТТ на микробиом кишечника больных ТБ. В основном результаты данных исследований заканчиваются определением видового состава (16S-секвенирование) и подтверждением развития дисбактериоза кишечника. Кроме того, следует с осторожностью интерпретировать результаты ряда исследований из-за малой численности исследуемых выборок, разнородности групп исследования и назначенных схем ПТТ.

Практически все исследования указывают на существенное снижение альфа-разнообразия кишечного микробиома у больных ТБ по сравнению со здоровыми людьми [21, 22, 33, 36, 38, 50]. Причем снижение бактериального разнообразия у больных ТБ наблюдается еще до назначения ПТТ. Так, Y. Hu et al. продемонстрировали снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖЖ, у впервые выявленных больных ТБ по сравнению со здоровыми лицами [22]. Схожий результат получили исследователи из Пакистана, которые обнаружили пятикратное снижение уровня бутирата в сыворотке больных ТБ по сравнению со здоровыми [26]. Потеря продуцентов КЦЖК у больных ТБ может свидетельствовать о повышенном системном воспалении и нарушении иммунного ответа, который не

в состоянии сдерживать развитие инфекционного процесса. Сниженное микробное разнообразие также наблюдалось в кишечном микробиоме у детей с ТБ по сравнению со здоровыми [33]. Микробиота больных ТБ детей характеризовалась избытком провоспалительных бактерий *Prevotella*, условно-патогенных *Enterococcus*, а также снижением количества полезных бактерий, включая *F. ruminococcaceae*, *F. prausnitzii* и *Bifidobacteriaceae*. В другом исследовании было показано незначительное снижение альфа-разнообразия в микробиоме кишечника у впервые выявленных больных ТБ в основном за счет представителей рода *Bacteroides* по сравнению со здоровыми донорами [21]. Однако назначенная в последующем терапия (HRZE) вызвала быстрые и существенные изменения в структуре микробиома. Относительная численность представителей рода *Clostridiales* типа *Firmicutes* значительно снизилась во время противотуберкулезного лечения, в то время как многие представители рода *Bacteroides*, включая *Bacteroides* OTU230 и *Bacteroides fragilis*, оказались среди таксонов, число которых увеличилось [21]. Более раннее исследование показало, что общее разнообразие микробиома во время лекарственной терапии ТБ не отличается от такового у здоровых людей, но резко истощается количество иммунологически значимых комменсальных бактерий [52]. При этом нарушение микробиома после ПТТ может сохраняться как минимум 14 мес. Сравнение кишечного микробиома у впервые выявленных больных ТБ, пациентов с рецидивом ТБ и здоровых доноров выявило значительное увеличение индекса разнообразия кишечной микробиоты у больных с рецидивом ТБ по сравнению со здоровыми донорами [36]. Популяция представителей *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, среди которых много патогенных видов, превалировала в группе больных с рецидивом ТБ. Напротив, микробное разнообразие *Bacteroidetes*, содержащее множество полезных комменсальных организмов, было снижено у больных с рецидивом ТБ по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, у больных с впервые выявленным ТБ и у лиц с рецидивом ТБ наблюдалось сокращение популяции рода *Lachnospira* и *Prevotella* по сравнению со здоровым контролем [36]. Авторы пришли к выводу, что сохранение нормального и сбалансированного состава микробиома кишечника может сыграть решающую роль в предотвращении рецидива ТБ и выздоровлении хозяина от болезни.

Изучение долгосрочных эффектов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) на микробиоту кишечника также продемонстрировало существенное снижение богатства и разнообразия кишечной микрофлоры. В целом, одновременное назначение большого количества ПТП индуцирует стойкий дисбиоз кишечника, который в свою очередь приводит к изменению липидного профиля с повышением липопротеинов низкой плотности и общего холестерина [50]. Инте-

ресно, что через 8 лет после выздоровления и прекращения лечения МЛУ-ТБ кишечная микробиота пациентов все еще демонстрировала измененный таксономический состав и уменьшение бактериального разнообразия на 16% по сравнению с микробиотой кишечника до лечения. Это подтверждает ранее опубликованные данные, что изменения в кишечнике после излечения МЛУ-ТБ сохраняются как минимум 1,2 года [52]. Следует отметить, что сохранение дисбактериоза спустя годы после прекращения терапии ТБ может увеличить риск рецидива и повторного заражения возбудителем [48-50, 52]. Так, исследование Т. J. Scriba et al. показало, что перекрестная реактивность между некоторыми видами кишечных микробов и эпитопами *M. tuberculosis* важна для поддержания долгосрочной устойчивости хозяина к *M. tuberculosis* [45]. Воздействие ПТП на эти комменсальные виды может привести к большей восприимчивости к повторному заражению. Авторы заключили, что ПТТ вызывает истощение кишечной микробиоты, необходимой для поддержания иммунного ответа, а отсутствие этого ответа может увеличить риск рецидива ТБ.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что кишечный микробиом больных ТБ изначально отличается от микробиома здоровых индивидов. ПТТ приводит к существенным сдвигам в бактериальном разнообразии и способствует развитию дисбиоза кишечника. Длительный дисбактериоз после химиотерапии ТБ имеет тенденцию сохраняться годами, способствует рецидиву ТБ и увеличивает риск повторного заражения.

Перспективы использования пробиотиков в лечении туберкулеза

Пробиотики обладают способностью изменять состав микробиоты кишечника за счет ингибирования роста условно патогенных бактерий и стимуляции полезных микроорганизмов [34]. Кроме того, пробиотики могут модулировать иммунную систему хозяина посредством стимуляции иммуноглобулинов и антибактериальных соединений, а также усиления врожденного и адаптивного иммунного ответа [23, 34]. Одним из самых убедительных примеров эффективности пробиотических продуктов для лечения и профилактики ТБ является использование кумыса, традиционного кисломолочного продукта, применяемого в России с XIX в. Позже, благодаря многочисленным исследованиям применения разнообразных пробиотиков в лечении ТБ, пробиотические продукты стали назначаться для коррекции дисбиотических нарушений ЖКТ, улучшения переносимости ПТП и снижения частоты и тяжести нежелательных реакций на ПТП [1-3, 18]. В исследовании Н. Н. Гавриловой и др. пробиотические бактерии *Lactobacillus brevis*, *L. plantarum* и *L. fermentum* продемонстрировали противомикробную активность против *M. tuberculosis* [18]. Пробиотики *L. casei*, *L. plantarum* и *L. salivarius* также ингибировали рост *M. bovis in vitro* [11]. Причем *L. casei*

обладает способностью предотвращать повреждение кишечника, вызванное ПТП, путем регулирования метаболизма КЦЖК [32]. *Lactocaseibacillus rhamnosus* РМС203, выделенный из вагинальной микробиоты здоровых женщин, продемонстрировал многообещающий эффект внутриклеточного уничтожения как лекарственно-чувствительных, так и устойчивых штаммов *M. tuberculosis* на клеточной линии мышиных макрофагов RAW264.7 [41].

В то же время стоит отметить, что некоторые микроорганизмы, такие как *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Rhodococcus equi* и *Bifidobacteria* обладают природной устойчивостью к рифампицину [19]. Установлено, что *Bifidobacterium adolescentis*, *B. longum* и *B. animalis* несут гены устойчивости к рифампицину, изониазиду, стрептомицину и пиперазиду [35]. Не стоит забывать о способности бактерий передавать резистентность к антибактериальным препаратам посредством горизонтального (между организмами) и вертикального (от родителей к потомству) переноса генов. Поэтому к вопросу назначения пробиотиков при лечении ТБ стоит подходить аккуратно. Возможно, в качестве адъювантов лечения ТБ должны использоваться пробиотики, проверенные на наличие маркеров устойчивости к антибиотикам.

Появление метабиотиков может решить данную проблему, поскольку эти вещества не способны вызвать развитие резистентности и в то же время обладают антибактериальными свойствами. Как было сказано выше, индол-пропионовая кислота (ИПК) – метаболит, продуцируемый кишечной микробиотой, обладает мощным ингибирующим действием на *M. tuberculosis* [39]. В мышинной модели ТБ ИПК в 7 раз снижала бактериальную нагрузку в селезенке, что указывает на ее прямую противотуберкулезную активность. Позже эта же группа исследователей определила, что ИПК является

близким структурным аналогом незаменимой аминокислоты триптофана и способна блокировать ее синтез в микобактериях путем связывания с антранилат-синтазой TrpE [40]. Многочисленные исследования микроорганизмов, населяющих толстый кишечник человека, позволили выделить целый ряд разнообразных веществ, обладающих бактерицидными свойствами в отношении микобактерий ТБ. Наиболее перспективными и изученными являются белки MANF2, лактицин и низин [14, 28].

Таким образом, использование про-, пре- и метабиотиков в лечении ТБ является привлекательной терапевтической и профилактической стратегией. Применение биотических продуктов может дать клинические преимущества в лечении ТБ, уменьшить риск повторного заражения или развития рецидива, а также повысить эффективность проводимой терапии.

Заключение

Наши представления о роли микробиоты кишечника в поддержании нормального гомеостаза организма в последние годы существенно расширились. Современные данные свидетельствуют, что микробиом кишечника играет центральную роль в нормальной физиологии организма, а также в иммунном ответе на различные инфекции. При этом стоит отметить, что взаимодействие микробиома с организмом хозяина является динамичным. Элементы, которые окружают и формируют конкретный микробиом, постоянно меняются, и именно адаптивная способность микробиома поддерживает баланс и благополучие макроорганизма. Анализ данных литературы свидетельствует о связи между микробиомом кишечника, восприимчивостью к *M. tuberculosis* и прогрессированием ТБ. ПТП вызывает краткосрочный и долгосрочный дисбиоз, который в свою очередь может оказывать влияние на способность иммунной системы сдерживать и контролировать микобактериальную инфекцию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 22-25-00272, <https://www.rscf.ru/project/22-25-00272/>).

Conflict of interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Funding statement. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-00272, <https://www.rscf.ru/project/22-25-00272/>).

ЛИТЕРАТУРА

- Белова И. В., Соловьева И. В., Точилина А. Г., Барболина С. Ф., Павлунин А. В., Шпрыков А. С. Эффективность использования нового иммобилизованного пробиотика в комплексе лечения больных туберкулезом легких // Туб. и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 34-40.
- Пузанов В. А., Комиссарова О. Г., Никоненко Б. В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туб. и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 37-43.

REFERENCES

- Belova I.V., Solovyeva I.V., Tochilina A.G., Barbolina S.F., Pavlunin A.V., Shprykov A.S. Efficiency of new immobilized probiotic as a part of treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 34-40. (In Russ.)
- 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, pp. 37-43. (In Russ.)

3. Соловьева И. В., Соколова К. Я., Белова И. В., Репина Н. Б., Иванова Т. П., Точилина А. Г. Туберкулезная инфекция у детей: дополнение алгоритма лечения новым пробиотиком // Медицинский альманах. – 2009. – Т. 2, № 7. – С. 56-58.
4. Abraham C., Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1729-1737.
5. Aoyama M., Kotani J., Usami M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways // *Nutrition*. – 2010. – Vol. 26, № 6. – P. 653-661.
6. Arias L., Goig G. A., Cardona P. et al. Influence of gut microbiota on progression to tuberculosis generated by high fat diet-induced obesity in C3HeB/FeJ Mice // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2464.
7. Arnold I. C., Hutchings C., Kondova I. et al. *Helicobacter hepaticus* infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against *M. tuberculosis* // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33. – P. 1808-1814.
8. Arrieta M.-C., Stiemsma L. T., Dimitriu P. A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S., Kuzeljevic B., Gold M. J., Britton H. M., Lefebvre D. L., Subbarao P., Mandhane P., Becker A., McNagny K. M., Sears M. R., Kollmann T., Mohn W. W., Turvey S. E., Finlay B. B. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // *Sci. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 7, № 307. – P. 152-159.
9. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species // *Science*. – 2011. – Vol. 331. – P. 337-341.
10. Baker M. A., Lin H.-H., Chang H.-Y., Murray M. B. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 818-825.
11. Bravo M., Combes T., Martinez F. O., Cerrato R., Rey J., Garcia-Jimenez W. et al. Lactobacilli isolated from wild boar (*Sus scrofa*) antagonize *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin (BCG) in a species-dependent manner // *Front Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1663.
12. Cao A. T., Yao S., Gong B., Elson C. O., Cong Y. Th17 cells upregulate polymeric Ig receptor and intestinal IgA and contribute to intestinal homeostasis // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 189. – P. 4666-4673.
13. Cardona P., Marzo-Escartin E., Tapia G. et al. Oral administration of heat-killed *Mycobacterium manresensis* delays progression toward active tuberculosis in C3HeB/FeJ mice // *Front Microbiol.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1482.
14. Carroll J., Draper L. A., O'Connor P. M., Coffey A., Hill C., Paul Ross, Cotter P. D., O'Mahony J. Comparison of the activities of the lantibiotics nisin and lactacin 3147 against clinically significant mycobacteria // *Intern. J. Antimicrob. Agents*. – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 132-136.
15. Chang P. V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America // *PNAS*. – 2014. – Vol. 111, № 6. – P. 2247-2252.
16. Comberiati P., Di Cicco M., Paravati F., Pelosi U., Di Gangi A., Arasi S., Barni S., Caimmi D., Mastroianni C., Licari A., Chiera F. The role of gut and lung microbiota in susceptibility to tuberculosis // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* – 2021. – Vol. 18, № 22. – P. 12220.
17. Erturk-Hasdemir D., Oh S. F., Okan N. A. et al. Symbionts exploit complex signaling to educate the immune system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2019. – Vol. 116, № 52. – P. 26157-26166.
18. Gavrilova N. N., Ratnikova I. A., Sadanov A. K., Bayakisheva K., Tourlibaeva Z. J., Belikova O. A. Application of probiotics in complex treatment of tuberculosis // *Int. J. Engin. Res. Applic.* – 2014. – Vol. 4, № 11. – P. 13-18.
19. Goldstein B. P. Resistance to rifampicin: A review // *J. Antibiot.* – 2014. – Vol. 67, № 9. – P. 625-630.
20. Honda K., Littman D. R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // *Nature*. – 2016. – Vol. 535. – P. 75-84.
21. Hu Y., Yang Q., Liu B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Su H., Yang J., Yang F., Chen X. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs // *J. Infect.* – 2019. – Vol. 78, № 4. – P. 317-322.
22. Hu Y., Feng Y., Wu J., Liu F., Zhang Z., Hao Y. et al. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 90.
23. Ivanov I. I., Atarashi K., Manel N., Brodie E. L., Shima T., Karaoz U. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria // *Cell*. – 2009. – Vol. 139. – P. 485-498.
3. Solovyeva I.V., Sokolova K.Ya., Belova I.V., Repina N.B., Ivanova T.P., Tochilina A.G. Tuberculous infection in children: supplement to algorithm of treatment with a new probiotic. *Meditsinskiy Almanakh*, 2009, vol. 2, no. 7, pp. 56-58. (In Russ.)
4. Abraham C., Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011, vol. 140, no. 6, pp. 1729-1737.
5. Aoyama M., Kotani J., Usami M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. *Nutrition*, 2010, vol. 26, no. 6, pp. 653-661.
6. Arias L., Goig G.A., Cardona P. et al. Influence of gut microbiota on progression to tuberculosis generated by high fat diet-induced obesity in C3HeB/FeJ Mice. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10, pp. 2464.
7. Arnold I.C., Hutchings C., Kondova I. et al. *Helicobacter hepaticus* infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against *M. tuberculosis*. *Vaccine*, 2015, vol. 33, pp. 1808-1814.
8. Arrieta M.-C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S., Kuzeljevic B., Gold M.J., Britton H.M., Lefebvre D.L., Subbarao P., Mandhane P., Becker A., McNagny K.M., Sears M.R., Kollmann T., Mohn W.W., Turvey S.E., Finlay B.B. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.*, 2015, vol. 7, no. 307, pp. 152-159.
9. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, 2011, vol. 331, pp. 337-341.
10. Baker M.A., Lin H.-H., Chang H.-Y., Murray M.B. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 54, no. 6, pp. 818-825.
11. Bravo M., Combes T., Martinez F.O., Cerrato R., Rey J., Garcia-Jimenez W. et al. Lactobacilli isolated from wild boar (*Sus scrofa*) antagonize *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin (BCG) in a species-dependent manner. *Front Microbiol.*, 2019, vol. 10, pp. 1663.
12. Cao A.T., Yao S., Gong B., Elson C.O., Cong Y. Th17 cells upregulate polymeric Ig receptor and intestinal IgA and contribute to intestinal homeostasis. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, pp. 4666-4673.
13. Cardona P., Marzo-Escartin E., Tapia G. et al. Oral administration of heat-killed *Mycobacterium manresensis* delays progression toward active tuberculosis in C3HeB/FeJ mice. *Front Microbiol.*, 2016, vol. 6, pp. 1482.
14. Carroll J., Draper L.A., O'Connor P.M., Coffey A., Hill C., Paul Ross, Cotter P.D., O'Mahony J. Comparison of the activities of the lantibiotics nisin and lactacin 3147 against clinically significant mycobacteria. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 2010, vol. 36, no. 2, pp. 132-136.
15. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. *PNAS*, 2014, vol. 111, no. 6, pp. 2247-2252.
16. Comberiati P., Di Cicco M., Paravati F., Pelosi U., Di Gangi A., Arasi S., Barni S., Caimmi D., Mastroianni C., Licari A., Chiera F. The role of gut and lung microbiota in susceptibility to tuberculosis. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*, 2021, vol. 18, no. 22, pp. 12220.
17. Erturk-Hasdemir D., Oh S.F., Okan N.A. et al. Symbionts exploit complex signaling to educate the immune system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019, vol. 116, no. 52, pp. 26157-26166.
18. Gavrilova N.N., Ratnikova I.A., Sadanov A.K., Bayakisheva K., Tourlibaeva Z.J., Belikova O.A. Application of probiotics in complex treatment of tuberculosis. *Int. J. Engin. Res. Applic.*, 2014, vol. 4, no. 11, pp. 13-18.
19. Goldstein B.P. Resistance to rifampicin: A review. *J. Antibiot.*, 2014, vol. 67, no. 9, pp. 625-630.
20. Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, vol. 535, pp. 75-84.
21. Hu Y., Yang Q., Liu B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Su H., Yang J., Yang F., Chen X. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs. *J. Infect.*, 2019, vol. 78, no. 4, pp. 317-322.
22. Hu Y., Feng Y., Wu J., Liu F., Zhang Z., Hao Y. et al. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2019, vol. 9, pp. 90.
23. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, vol. 139, pp. 485-498.

24. Jeon C. Y., Murray M. B., Baker M. A. Managing tuberculosis in patients with diabetes mellitus: why we care and what we know // *Exp. Rev. Anti-Inf. Ther.* – 2012. – Vol. 10, № 8. – P. 863-868.
25. Kaufmann S. H. Indole propionic acid: a small molecule links between gut microbiota and tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62. – P. e00389-18.
26. Khaliq A., Ravindran R., Afzal S., Jena P. K., Akhtar M. W., Ambreen A. et al. Gut microbiome dysbiosis and correlation with blood biomarkers in active-tuberculosis in endemic setting // *PLoS ONE*. 2021. – Vol. 16, № 1. – P. e0245534.
27. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S., Negi S., Nair G., Agrewala J. N. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 529.
28. Khusro A., Aarti C., Mahizhaveni B., Dusthacker A., Agastian P., Esmail G. A., Ghilan A. M., Al-Dhabi N. A., Arasu M. V. Purification and characterization of anti-tubercular and anticancer protein from *Staphylococcus hominis* strain MANF2: In silico structural and functional insight of peptide // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 1107-1116.
29. Kurita-Ochiai T., Ochiai K., Fukushima K. Butyric acid-induced T-cell apoptosis is mediated by caspase-8 and -9 activation in a Fas-independent manner // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 325-332.
30. Lachmandas E., van den Heuvel C. N., Damen M. S., Cleophas M. C., Netea M. G., van Crevel R. Diabetes Mellitus and Increased Tuberculosis Susceptibility: The Role of Short-Chain Fatty Acids // *J. Diab. Res.* – 2016. 2016:6014631.
31. Lankarani K. B., Honarvar B., Athari S. S. The Mechanisms underlying helicobacter pylori-mediated protection against allergic asthma // *Tanaffos.* – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 251-259.
32. Li Y., Zhao L., Hou M., Gao T., Sun J., Luo H., Wang F., Zhong F., Ma A., Cai J. Lactobacillus casei improve anti-tuberculosis drugs-induced intestinal adverse reactions in rat by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14. – P. 1668.
33. Li W., Zhu Y., Liao Q. et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19. – P. 445.
34. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics // *Front Nutr.* – 2021. – Vol. 7, № 8. – P. 626254.
35. Lokesh D., Parkesh R., Kammara R. Bifidobacterium adolescentis is intrinsically resistant to antitubercular drugs // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 11897.
36. Luo M., Liu Y., Wu P., Luo D.-X., Sun Q., Zheng H., Hu R., Pandol S. J., Li Q.-F., Han Y.-P. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis // *Front Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 822.
37. Majlessi L., Sayes F., Bureau J. et al. Colonization with Helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of *Mycobacterium tuberculosis* // *Mucosal. Immunol.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1178-1189.
38. Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D. L., Mittereder L. R., Wiperman M. F., Glickman M. S., Dzutsev A., Trinchieri G., Sher A. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy // *Microbiome.* – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 1-17.
39. Negatu D. A., Joe Liu, Zimmerman M., Kaya F., Dartois V., Aldrich C. C., Gengenbacher M., Dick T. Whole-Cell Screen of Fragment Library Identifies Gut Microbiota Metabolite Indole Propionic Acid as Antitubercular // *Antimicrob. Agent. Chemother.* – 2018. – Vol. 62, № 3. – P. 1571-1579.
40. Negatu D. A., Yamada Y., Xi Y., Go M. L., Zimmerman M., Ganapathy U., Dartois V., Gengenbacher M., Dick T. Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agent. Chemother.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 1565-1572.
41. Rahim M. A., Seo H., Kim S. et al. In vitro anti-tuberculosis effect of probiotic Lactacaseibacillus rhamnosus PMC203 isolated from vaginal microbiota // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12. – P. 8290.
42. Perry S., De Jong B. C., Solnick J. V. et al. Infection with Helicobacter pylori is associated with protection against tuberculosis // *PLoS One* – 2010. – Vol. 5. – P. e8804.
43. Round J., Mazmanian S. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease // *Nat Rev Immunol.* – 2009. – № 9. – P. 313-323.
44. Schulthess J., Pandey S., Capitani M., Rue-Albrecht K. C., Arnold I., Franchini F., Chomka A., Ilott N. E., Johnston D., Pires E. et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages // *Immunity.* – 2019. Vol. 50. – P. 432-445.
45. Scriba T. J., Carpenter C., Pro S. C., Sidney J., Musvosvi M., Rozot V., Seumois G., Rosales S. L., Vijayanand P., Goletti D. et al. Differential recognition of
24. Jeon C.Y., Murray M.B., Baker M.A. Managing tuberculosis in patients with diabetes mellitus: why we care and what we know. *Exp. Rev. Anti-Inf. Ther.*, 2012, vol. 10, no. 8, pp. 863-868.
25. Kaufmann S.H. Indole propionic acid: a small molecule links between gut microbiota and tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, pp. e00389-18.
26. Khaliq A., Ravindran R., Afzal S., Jena P.K., Akhtar M.W., Ambreen A. et al. Gut microbiome dysbiosis and correlation with blood biomarkers in active-tuberculosis in endemic setting. *PLoS ONE*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. e0245534.
27. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S., Negi S., Nair G., Agrewala J.N. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis. *Front Immunol.*, 2016, vol. 7, pp. 529.
28. Khusro A., Aarti C., Mahizhaveni B., Dusthacker A., Agastian P., Esmail G.A., Ghilan A.M., Al-Dhabi N.A., Arasu M.V. Purification and characterization of anti-tubercular and anticancer protein from Staphylococcus hominis strain MANF2: In silico structural and functional insight of peptide. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2020, vol. 27, no. 4, pp. 1107-1116.
29. Kurita-Ochiai T., Ochiai K., Fukushima K. Butyric acid-induced T-cell apoptosis is mediated by caspase-8 and -9 activation in a Fas-independent manner. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, no. 2, pp. 325-332.
30. Lachmandas E., van den Heuvel C.N., Damen M.S., Cleophas M.C., Netea M.G., van Crevel R. Diabetes Mellitus and Increased Tuberculosis Susceptibility: The Role of Short-Chain Fatty Acids. *J. Diab. Res.*, 2016, 2016:6014631.
31. Lankarani K.B., Honarvar B., Athari S.S. The Mechanisms underlying helicobacter pylori-mediated protection against allergic asthma. *Tanaffos*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 251-259.
32. Li Y., Zhao L., Hou M., Gao T., Sun J., Luo H., Wang F., Zhong F., Ma A., Cai J. Lactobacillus casei improve anti-tuberculosis drugs-induced intestinal adverse reactions in rat by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids. *Nutrients*, 2022, vol. 14, pp. 1668.
33. Li W., Zhu Y., Liao Q. et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis. *BMC Pediatr.*, 2019, vol. 19, pp. 445.
34. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics. *Front. Nutr.*, 2021, vol. 7, no. 8, pp. 626254.
35. Lokesh D., Parkesh R., Kammara R. Bifidobacterium adolescentis is intrinsically resistant to antitubercular drugs. *Sci., Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 11897.
36. Luo M., Liu Y., Wu P., Luo D.-X., Sun Q., Zheng H., Hu R., Pandol S.J., Li Q.-F., Han Y.-P. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Front Physiol.*, 2017, vol. 8, pp. 822.
37. Majlessi L., Sayes F., Bureau J. et al. Colonization with Helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal. Immunol.*, 2017, vol. 10, pp. 1178-1189.
38. Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D.L., Mittereder L.R., Wiperman M.F., Glickman M.S., Dzutsev A., Trinchieri G., Sher A. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy. *Microbiome*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. 1-17.
39. Negatu D.A., Joe Liu, Zimmerman M., Kaya F., Dartois V., Aldrich C.C., Gengenbacher M., Dick T. Whole-Cell Screen of Fragment Library Identifies Gut Microbiota Metabolite Indole Propionic Acid as Antitubercular. *Antimicrob. Agent. Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 3, pp. 1571-1579.
40. Negatu D.A., Yamada Y., Xi Y., Go M.L., Zimmerman M., Ganapathy U., Dartois V., Gengenbacher M., Dick T. Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agent. Chemother.*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. 1565-1572.
41. Rahim M.A., Seo H., Kim S. et al. In vitro anti-tuberculosis effect of probiotic Lactacaseibacillus rhamnosus PMC203 isolated from vaginal microbiota. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, pp. 8290.
42. Perry S., De Jong B.C., Solnick J.V. et al. Infection with Helicobacter pylori is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One*, 2010, vol. 5, pp. e8804.
43. Round J., Mazmanian S. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, no. 9, pp. 313-323.
44. Schulthess J., Pandey S., Capitani M., Rue-Albrecht K.C., Arnold I., Franchini F., Chomka A., Ilott N.E., Johnston D., Pires E. et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity*, 2019, vol. 50, pp. 432-445.
45. Scriba T.J., Carpenter C., Pro S.C., Sidney J., Musvosvi M., Rozot V., Seumois G., Rosales S.L., Vijayanand P., Goletti D. et al. Differential recognition of

- Mycobacterium tuberculosis* – specific epitopes as a function of tuberculosis disease history // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 15. – P. 772-781.
46. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly-Y.M., Glickman J.N., Garrett W.S. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis // *Science*. – 2013. – Vol. 341, № 6145. – P. 569-573.
 47. van den Elsen L. W., Poyntz H. C., Weyrich L. S., Young W., Forbes-Blom E. E. Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases // *Clin. Transl. Immunol.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. e125.
 48. Van Rie A., Warren R., Richardson M., Victor T. C., Gie R. P., Enarson D. A., Beyers N., van Helden P. D. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1174-1179.
 49. Verver S., Warren R. M., Beyers N., Richardson M., van der Spuy G. D., Borgdorff M. W., Enarson D. A., Behr M. A., van Helden P. D. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. Vol. 171. – P. 1430-1435.
 50. Wang J., Xiong K., Zhao S., Zhang C., Zhang J., Xu L. et al. Long-term effects of multi-drug-resistant tuberculosis treatment on gut microbiota and its health consequences // *Front Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 53.
 51. Winglee K., Elo-Fadros E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. 97048.
 52. Wiperman M. F., Fitzgerald D. W., Juste M. A. J., Taur Y., Namasivayam S., Sher A., Bean J. M., Bucci V., Glickman M. S. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 10767.
 53. Wood M. R., Yu E. A., Mehta S. The human microbiome in the fight against tuberculosis // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2017. Vol. 96, № 6. – P. 1274-1284.
 54. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease // *Cell. Res.* – 2020. – Vol. 30. – P. 492-506.
 55. Zuo Z. T., Ma Y., Sun Y., Bai C. Q., Ling C. H., Yuan F. L. The protective effects of *Helicobacter pylori* infection on allergic asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. 182, № 1. – P. 53-64.
- Mycobacterium tuberculosis* – specific epitopes as a function of tuberculosis disease history. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 15, pp. 772-781.
46. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly-Y.M., Glickman J.N., Garrett W.S. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 2013, vol. 341, no. 6145, pp. 569-573.
 47. van den Elsen L.W., Poyntz H.C., Weyrich L.S., Young W., Forbes-Blom E.E. Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases. *Clin. Transl. Immunol.*, 2017, vol. 6, no. 1, pp. e125.
 48. Van Rie A., Warren R., Richardson M., Victor T.C., Gie R.P., Enarson D.A., Beyers N., van Helden P.D. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N. Engl. J. Med.*, 1999, vol. 341, pp. 1174-1179.
 49. Verver S., Warren R.M., Beyers N., Richardson M., van der Spuy G.D., Borgdorff M.W., Enarson D.A., Behr M.A., van Helden P.D. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 171, pp. 1430-1435.
 50. Wang J., Xiong K., Zhao S., Zhang C., Zhang J., Xu L. et al. Long-term effects of multi-drug-resistant tuberculosis treatment on gut microbiota and its health consequences. *Front Microbiol.*, 2020, vol. 11, pp. 53.
 51. Winglee K., Elo-Fadros E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 5, pp. 97048.
 52. Wiperman M.F., Fitzgerald D.W., Juste M.A.J., Taur Y., Namasivayam S., Sher A., Bean J.M., Bucci V., Glickman M.S. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 10767.
 53. Wood M.R., Yu E.A., Mehta S. The human microbiome in the fight against tuberculosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2017, vol. 96, no. 6, pp. 1274-1284.
 54. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell. Res.*, 2020, vol. 30, pp. 492-506.
 55. Zuo Z.T., Ma Y., Sun Y., Bai C.Q., Ling C.H., Yuan F.L. The protective effects of *Helicobacter pylori* infection on allergic asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2021, vol. 182, no. 1, pp. 53-64.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»,
191002, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9.

Юнусбаева Миляуша Мусиевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории
эволюционной биомедицины.
E-mail: milyaysha_ufa@mail.ru

Юнусбаев Баязит Булатович

кандидат биологических наук,
заведующий лабораторией эволюционной
медицины.
E-mail: yunusbb@inbox.ru

ГБУЗ «Республиканский клинический
противотуберкулезный диспансер»,
450080, г. Уфа, ул. С. Агиша, д. 4.

Бородина Лилия Явдовна

врач-фтизиатр высшей категории,
заведующая кабинетом мониторинга
туберкулеза.
E-mail: liliboro@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ITMO University,
9, Lomonosov St.,
St. Petersburg, 191002.

Milyausha M. Yunusbaeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Evolutionary
Biomedicine Laboratory.
Email: milyaysha_ufa@mail.ru

Bayazit B. Yunusbaev

Candidate of Biological Sciences,
Head of Evolutionary Biomedicine
Laboratory.
Email: yunusbb@inbox.ru

Republican Clinical TB Dispensary,
4, Agisha St.,
Ufa, 450080.

Liliya Ya. Borodina

Phthisiologist,
Head of Tuberculosis
Monitoring Unit.
Email: liliboro@mail.ru

Закирова Айгуль Масхатовна
врач-фтизиатр, методист кабинета
мониторинга туберкулеза.
E-mail: aigul11111981@gmail.com

Шарипов Рауль Ахнафович
кандидат медицинских наук, главный врач.
E-mail: raul-crkb@yandex.ru

Aygul M. Zakirova
Phthisiologist, Specialist of Tuberculosis
Monitoring Unit.
Email: aigul11111981@gmail.com

Raul A. Sharipov
Candidate of Medical Sciences, Head Physician.
Email: raul-crkb@yandex.ru

Поступила 23.07.2022

Submitted as of 23.07.2022