



Кишечная микробиота и туберкулез легких (обзор литературы)

Н.В. ЮХИМЕНКО¹, С.С. СТЕРЛИКОВА¹, М.Ф. ГУБКИНА^{1,2}, С.И. КАЮКОВА¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 69 источников литературы, из них 45 посвящены изучению микробиоты кишечника у больных туберкулезом. Приведены сведения о влиянии нарушения микробиоты кишечника на развитие туберкулеза, тяжесть течения и частоту рецидивов. Освещены вопросы изменения состава кишечной микробиоты при проведении противотуберкулезной терапии и влияние коррекции пробиотиками на переносимость противотуберкулезной терапии и эффективность лечения, в том числе у детей.

Ключевые слова: туберкулез легких, кишечная микробиота, дети, дисбиоз.

Для цитирования: Юхименко Н.В., Стерликова С.С., Губкина М.Ф., Каюкова С.И. Кишечная микробиота и туберкулез легких (обзор литературы) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 86–96. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-86-96>

Gut Microbiota and Pulmonary Tuberculosis (Literature Review)

N.V. YUKHIMENKO¹, S.S. STERLIKOVA¹, M.F. GUBKINA^{1,2}, S.I. KAYUKOVA¹

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review analyzes 69 publications, of which 45 are devoted to studying gut microbiota in tuberculosis patients. The review presents data on the effect of gut microbiota disorders on the development of tuberculosis, severity and relapse rate. It covers the issues of changes in gut microbiota composition during anti-tuberculosis therapy and the effect of their management with probiotics on the tolerability of anti-tuberculosis therapy and effectiveness of treatment, including children.

Key words: pulmonary tuberculosis, intestinal microbiota, children, dysbiosis.

For citation: Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Gubkina M.F., Kayukova S.I. Gut microbiota and pulmonary tuberculosis (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 86–96. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-86-96>

Для корреспонденции:

Юхименко Наталья Валентиновна
E-mail: disstub@gmail.com

Correspondence:

Natalya V. Yukhimenko
Email: disstub@gmail.com

Введение

Микробиота кишечника человека – совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник человека, обитающих в условиях симбиоза с организмом-хозяином. Дисбиоз – нарушение гомеостаза кишечной микробиоты вследствие дисбаланса состава самой флоры, изменения ее функционального статуса, метаболической активности или локального распределения. С появлением современных методов исследования, позволяющих идентифицировать некультивируемые микроорганизмы (ПЦР диагностика, метагеномное секвенирование) началась новая эпоха в изучении микробиоты организма человека.

Внедрение омиксных технологий в изучение системы человек-микроорганизмы (геномика, метатранскриптомика, метаболомика, метапротеомика)

определило прогресс в изучении состава и функции кишечной микробиоты и ее роли в поддержании здоровья человека и развития различных заболеваний [8]. Произошло изменение парадигмы, существовавшей длительное время в отношении взаимодействия микробного сообщества и макроорганизма. Доказано, что не стерильность определяет здоровье человека, а видовое разнообразие его микробиоты. Поддержание микроэкологического статуса одно из решающих условий здоровья всего организма. [22].

Количество и состав микробиоты в разных анатомических областях организма существенно отличаются. Наиболее скудная микробиота характерна для нижних отделов дыхательного тракта и дистальных отделов урогенитального тракта. Желудочно-кишечный тракт содержит основную часть микробиоты человека, численность которой увеличивается по ходу

кишечника, составляя в тонкой кишке 10^5 КОЕ/г фекалий и достигая максимального значения в толстой кишке – до 10^{11} КОЕ/г фекалий [57].

Кишечная микробиота за счет продуцируемого ею огромного количества активных метаболитов играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма человека, выполняет множество важных функций, необходимых для нормальной жизнедеятельности человека: пищеварительная (продукция ферментов); защитная (обеспечение колонизационной резистентности); синтетическая (синтез витаминов, аминокислот, гормонов); детоксикационная; антиканцерогенная [2, 13, 35]. Кишечник является самым большим «иммунным органом» человека. Слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью (*GALT-gut associated lymphoid tissue*), в которой находится около 80% иммунокомпетентных клеток, участвующих в формировании и развитии адаптивного и врожденного иммунитета, что подтверждает возможность ее влияния на развитие и течение ряда заболеваний, в том числе и туберкулеза [20, 22, 34, 56]. Сбалансированный состав микробиоты кишечника может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. По современным представлениям, дисбаланс в нормофлоре кишечника за счет нарушения качественного и/или количественного видового разнообразия микробиоты является одной из основных причин функциональных и органических заболеваний кишечника (синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак), воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), метаболических нарушений

с развитием сахарного диабета 2-го типа и ожирения, atopических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, утяжеление течения бронхиальной астмы), ряда психических и психосоматических нарушений, нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз) [6, 13, 15].

Согласно Федеральному закону № 492-ФЗ от 30 декабря 2020 г. «О биологической безопасности в РФ», статья 8.5 – «нарушение нормальной микробиоты человека, приводящее к возникновению и распространению связанных с этим состоянием заболеваний, относится к основным биологическим угрозам (опасности)».

На сегодняшний день научно доказана взаимосвязь изменения кишечной микробиоты с патогенезом развития ряда заболеваний через так называемые ось-системы: кишечник – головной мозг; кишечник – легкие; кишечник – генитальный тракт; кишечник – уретральный тракт; кишечник – кожа [30]. Оси имеют двунаправленный характер: дисбиоз может являться триггерным фактором развития заболевания и, в свою очередь, патологические изменения, происходящие в организме человека, изменяют состав и свойства кишечной микробиоты, нарушая ее локальные и системные функции, что усугубляет течение заболеваний.

Цель обзора

Обобщить результаты исследований по изучению микробного профиля кишечника больного туберкулезом.

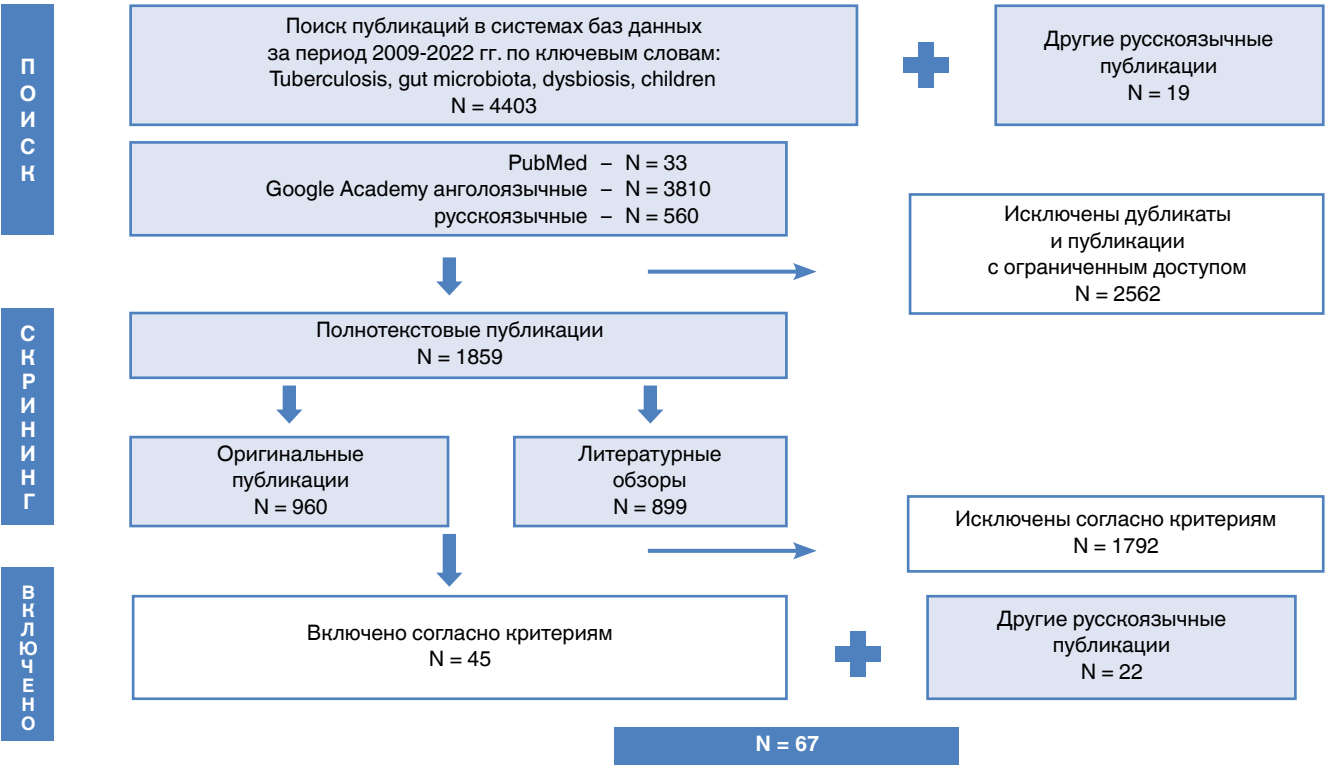


Рис. 1. Блок-схема PRISMA

Fig. 1. PRISMA Chart

Материалы

Проведен систематический поиск научных публикаций с использованием MEDLINE в базах данных PubMed, Google Academy, посвященных исследованиям о состоянии кишечной микробиоты больных туберкулезом органов дыхания, в том числе детей. Поисковые запросы охватывали период с 2009 по 2022 гг. При поиске использовались ключевые слова, представленные в медицинских предметных рубриках (MeSH): среди англоязычных публикаций «*Tuberculosis*», «*gut microbiota*», «*dysbiosis*» и среди русскоязычных публикаций «Туберкулез», «кишечная микробиота», «дисбиоз». Было выявлено 6290 публикаций. Критериями включения были оригинальные статьи в рецензируемых журналах, метаанализы и литературные обзоры. Исследования были исключены, если в них проводился анализ микробиоты при других нозологиях, дубликаты статей, публикации с ограниченным и платным доступом, тезисы, главы из монографий. Чтобы расширить поиск, анализировали соответствующие обзорные статьи и их библиографические списки (рис.1). После проведенного поиска критериям включения соответствовали 69 статей, на основании анализа которых подготовлен данный обзор.

Формирование микробиоты кишечника у детей и факторы, влияющие на ее состав

Ранее считалось, что ребенок рождается со стерильным кишечником. Результаты исследований последних лет показали, что микробная колонизация кишечника ребенка начинается внутриутробно микробными сообществами плаценты и амниотической жидкости [60]. На формирование микробного пейзажа кишечника новорожденного оказывает влияние ряд факторов, наиболее значимыми из которых являются: гестационный возраст при рождении, способ родоразрешения и состояние влагалищной микробиоты матери, характер вскармливания на первом году жизни, санитарное состояние окружающей среды [13, 22, 29, 67].

Микробиота кишечника существенно меняется в течение первого года жизни. Введение прикорма, расширение пищевого разнообразия, перевод ребенка на твердую пищу способствует формированию разнообразия микробиоты кишечника, близкой взрослому человеку, с преобладанием бактерий, относящихся к типам *Firmicutes* (род *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Ruminococcus*) и *Bacteroidetes* (род *Bacteroides* и *Prevotella*), на которые приходится около 90% всех представителей микробиоты, в меньшем количестве типы *Proteobacteria* (2-3%), *Actinobacteria* (преобладает род *Bifidobacterium*) (1-2%), *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* (1-2%) [2, 13, 53]. Индивидуальный состав микробиоты кишечника формируется

к 2-3 годам и остается относительно стабильным на протяжении всей взрослой жизни [13, 53].

Факторы риска развития дисбиоза кишечника

На изменение состава кишечной микробиоты могут оказывать влияние эндогенные факторы: несбалансированное или недостаточное питание; стрессы; изменения в психоневрологическом статусе; заболевания внутренних органов [2]. К наиболее значимым экзогенным факторам риска относятся инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, частые острые респираторные инфекции, терапия химиопрепаратами и антибиотиками, которые в 80-100% случаев приводят к развитию дисбиоза кишечника [2, 4]. Изменение разнообразия кишечной микробиоты новорожденного или снижение уровня отдельных представителей под действием разных причин вызывает изменение ее метаболической активности, что является фактором риска нарушения созревания иммунной системы и предрасполагает к развитию различных заболеваний в более старшем возрасте, включая атопические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит), нарушение обмена веществ (ожирение, сахарный диабет I типа), нервно-психические расстройства [37, 39, 41, 56, 60].

Двунаправленная ось «кишечник – легкие» и ее значение в патогенезе туберкулеза

В последние годы ряд исследований доказали существование жизненно важной связи между кишечной микробиотой и легкими, называемой ось «кишечник – легкие» [30, 51, 52]. Слизистые кишечника и оболочки дыхательных путей имеют одинаковое эмбриональное происхождение и выполняют сходные функции: обеспечивают физический барьер против проникновения микробов, а колонизация нормальной микробиотой создает устойчивость к патогенам. Дисбаланс в составе кишечной микробиоты может влиять на патогенез туберкулеза за счет нарушения регуляции иммунных ответов человека по оси «кишечник-легкие». Реализация взаимодействия дыхательной системы с органами пищеварения по оси «кишечник-легкие» осуществляется посредством кровяного русла и лимфатической системы через метаболиты и опосредованно через иммунную систему за счет продукции цитокинов [30]. Микробиота кишечника способна, влияя на иммунный ответ эпителиальных тканей, изменять соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [32, 46]. Кишечные бактерии индуцируют выработку антимикробных пептидов (липополисахарид, пептидогликан), секреторного иммуноглобулина A (*sIgA*) и провоспалительных цитокинов (*IFN-γ*, *IL-12*, *IL-17*, *IL-22* и активных форм кислорода) [30, 35].

Значимая роль кишечной микробиоты в иммунитете хозяина и воспалении определяется способностью отдельных видов микробов продуцировать

специфические ферменты в виде короткоцепочечных жирных кислот (*SCFAs*) (пропионат, ацетат, бутират), которые обладают антигенными свойствами. Короткоцепочечные жирные кислоты связываются с рецепторами свободных жирных кислот или способствуют эпигенетическим изменениям в лейкоцитах организма, которые вызывают противовоспалительные реакции и уменьшают воспаление [35].

Обнаружена корреляционная связь между составом кишечной микробиоты и количеством *CD4+* Т-клеток, которые являются основными клетками адаптивного иммунного ответа у больных туберкулезом [44]. Иммунологическая роль кишечной микробиоты продемонстрирована на модели мышей-гнотобионтов, у которых отсутствие микробиоты определило дефекты врожденного и адаптивного иммунитета [30, 66].

Связь «кишечник-легкие» двунаправленная: изменение видового состава кишечной микробиоты существенно влияет на течение заболеваний легких, а воспалительный процесс в легких воздействует на микробиоту кишечника [69]. Имеются экспериментальные исследования (на мышах), свидетельствующие об ослаблении иммунного ответа на противотуберкулезную вакцину при наличии дисбиоза кишечника [47].

Микробиота кишечника и туберкулез легких

Микробиота кишечника, модулируя защитный иммунитет против микобактерий туберкулеза, может влиять на восприимчивость к туберкулезу и прогрессирование латентной туберкулезной инфекции до активного туберкулеза или способствовать рецидивирующему течению заболевания [34, 54].

Представители разных видов микроорганизмов в пределах одного рода могут по-разному влиять на развитие туберкулезной инфекции. Perry S. et al. (2010 г.) в экспериментальном исследовании показали, что при аэрозольном заражении *M.tuberculosis* обезьяны (макаки), инфицированные *Helicobacter pylori*, имели значительно меньшую вероятность развития активной формы туберкулеза по сравнению с неинфицированными. Инфекция *Helicobacter pylori* усиливает врожденный иммунный ответ хозяина против *M.tuberculosis* и других инфекционных агентов [55].

Колонизация пищеварительного тракта *Helicobacter hepaticus*, напротив, вызывает дисбиоз, характеризующийся преобладанием бактерий типа *Bacteroides* и уменьшением представителей *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lachnospira* и *Prevotella*, метаболиты которых вызывают чрезмерную стимуляцию врожденного иммунного ответа в легких, что повышает восприимчивость к туберкулезу и развитию тяжелого поражения легких [28,45]. Исходный состав микробиоты оказывает влияние на тяжесть течения туберкулеза. В экспериментальном исследовании Namasivayam S. et al. (2019 г.) показано, что предикторами развития тяжелого течения туберку-

леза у макак-резусов являлось снижение количества представителей типа *Bacteroidales* и *Streptococcus* и увеличение количества таксонов, принадлежащих к семействам *Lachnospiraceae* и *Clostridiaceae* (тип *Firmicutes*), зафиксированное до заражения их штаммом *МБТ Н37Rv* и *Erdman* [48].

Сама туберкулезная инфекция, модулируя микробные взаимодействия, может быть причиной развития микрoэкологических нарушений у больных туберкулезом. Нарушение регуляции иммунных реакций при туберкулезной инфекции приводит к нарушению регуляции микробиома кишечника, что инициирует развитие локального дисбиоза [16, 63, 68].

В экспериментальных исследованиях показано, что дисбиотические изменения в виде уменьшения микробного разнообразия кишечной микробиоты, особенно представителей *Clostridium* и *Bacteroides*, отмечаются уже на шестой день заражения мышей штаммом *МБТ Н37Rv* [49, 63].

Клинические данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота у больных туберкулезом и здоровых людей отличается по таксономическому составу и разнообразию [36, 43, 62, 65]. Согласно литературным данным, у больных туберкулезом имеются микрoэкологические нарушения кишечного микробиома еще до начала противотуберкулезной терапии в 94,4% – 100% случаев [9, 23, 38]. Исследование микробиоты стандартным бактериологическим методом у больных туберкулезом до начала лечения выявило значительное снижение количества таких представителей нормальной микрофлоры, как *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E.coli* мутуальные, *Enterococcus* и увеличение доли условно-патогенных бактерий: *E.coli* лактозонегативные, гемолитические, *Klebsiella*, *Staphylococcus spp.* и грибов рода *Candida* [17, 23].

Применение современных молекулярно-генетических технологий секвенирования гена *16S rRNA* показало, что у больных туберкулезом, по сравнению со здоровыми людьми, наблюдается снижение как общего микробного разнообразия (альфа-разнообразия (по индексу Шеннона и Симпсона)), так и изменение соотношения различных видов микроорганизмов – бета-разнообразия кишечной микробиоты [38].

У больных туберкулезом установлено значительное снижение количества бактерий, продуцирующих *SCFAs*, играющих важную роль в гомеостазе кишечника, таких, как *Bacteroidetes*, *Tenericutes*, *Lachnospiraceae*, *Roseburia* и обогащение *Escherichia* (в 7 раз), *Proteobacteria* (в 2 раза), *Fusobacteria* (в 4 раза), *Actinobacteria* (в 2 раза), *Streptococcus spp.* (в 28 раз) [44, 58]. В отличие от активной формы туберкулеза, при латентной туберкулезной инфекции отмечено незначительное снижение альфа-разнообразия микробиоты по сравнению со здоровыми людьми за счет увеличения количества *Bacteroidetes* и снижения *Firmicutes* [38, 62].

Wipperman M.F. et al. (2017 г.) не обнаружили каких-либо различий в составе кишечной микробиоты у больных туберкулезом до лечения и у здоровых лиц [64].

В ряде исследований установлена связь частоты встречаемости и выраженности нарушений кишечной микробиоты с клиническими проявлениями: тяжестью и распространенностью туберкулезного процесса, наличием симптомов туберкулезной интоксикации, массивностью бактериовыделения возбудителя туберкулеза, при этом отсутствовала связь с распадом легочной ткани и спектром лекарственной устойчивости МБТ [25, 21].

Микробиота кишечника и химиотерапия туберкулеза

В результате длительной химиотерапии туберкулеза развиваются глубокие дисбиотические нарушения микробиоты кишечника у 88-100% больных, которые регистрируются уже в первые 1-7 дней от начала лечения [9, 49]. К окончанию интенсивной фазы при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза выявлен дисбиоз кишечника у более половины пациентов [17]. Прием противотуберкулезных препаратов приводит к прогрессированию уже имевшихся дисбиотических изменений микробиоты кишечника. Отмечена прямая связь между продолжительностью проводимой терапии с нарастанием как частоты дисбиоза, так и степенью его выраженности [5, 14]. Показано влияние наличия сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта на усугубление тяжести дисбиоза во время химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания [12]. Дисбиоз при проведении противотуберкулезной терапии препаратами основного ряда характеризуется истощением представителей нормофлоры: *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и увеличением доли условно-патогенной факультативной и транзиторной микрофлоры, а также представителей родов *Candida* и *Saccharomyces* [31, 49, 50, 64].

В эксперименте показано, что индуцированный рифампицином дисбиоз приводит к более выраженным изменениям таксономического состава микробиоты мышей по сравнению с дисбиозом, вызванным терапией с применением изониазида и пиразинамида [40]. По данным Мишина В.Ю. и соавт. (2006 г.) наиболее выраженные изменения микробиоты кишечника в процессе химиотерапии отмечаются в тех случаях, когда в схемах использовали сочетание рифампицина и аминогликозидов [14].

Холодов А.А. и соавт. (2022 г.), при исследовании влияния отдельных противотуберкулезных препаратов при лечении больных с МЛУ туберкулезом на микробиоценоз кишечника установили статистически значимое снижение количества представителей *Lactobacillus spp.* при применении ПАСК ($p \leq 0,005$) и снижение количества лактозопозитивной кишечной палочки при применении ПАСК ($p \leq 0,03$) и пи-

разинамида ($p \leq 0,024$). Не было отмечено влияния линезолида и протионамида на состояние кишечного микробиоценоза [23].

Длительное лечение туберкулеза оказывает долгосрочное влияние на состав кишечной микробиоты. Namasivayam S. et al. (2017 г.) в эксперименте на мышах наблюдали развитие дисбиоза кишечника на фоне схемы препаратов HRZ, который сохранялся весь период лечения и через 3 месяца после его завершения [49]. Wipperman M. et al. (2017 г.) отмечали значительное истощение доли представителей *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium spp.* и *Bacteroides* через 1,2 года после прекращения лечения препаратами HRZ(E) [64]. По данным Wang S. et al. (2020 г.), измененный таксономический состав с уменьшением разнообразия на 16% сохранялся у пациентов с МЛУ туберкулезом через 3-8 лет после выздоровления и прекращения лечения [61].

По данным Комиссаровой О.Г. и соавт. (2021 г.), у 55,3% ранее леченных больных туберкулезом определялся дисбиоз II и III степени по сравнению с впервые выявленными больными (22,6%) [9]. Luo M. et al. (2017 г.) наблюдали наиболее выраженные изменения состава микробиоты кишечника у больных с рецидивами туберкулеза органов дыхания по сравнению с впервые выявленными и, тем более, со здоровыми лицами [44]. Авторы предположили, что сохранение дисбиоза после завершения химиотерапии может увеличить риск рецидива туберкулеза, так как у впервые выявленных больных туберкулезом была обнаружена сильная положительная коррелятивная связь количества представителей рода *Prevotella* и *Lachnospira* с количеством CD4+ Т-клеток, являющихся основными клетками адаптивного иммунного ответа, в то время как у больных с рецидивами туберкулеза между относительной численностью представителей рода *Prevotella* и *Lachnospira* и количеством CD4+ Т-клеток наблюдалась отрицательная коррелятивная связь [44].

Микробиота кишечника оказывает как прямое влияние (биотрансформация лекарственного средства с изменением его химической структуры путем восстановления и окисления), так и опосредованное влияние (воздействие микробных метаболитов на экспрессию ряда генов хозяина, участвующих в метаболизме и транспортировке лекарственных средств) на метаболизм лекарственных препаратов и ксенобиотиков, что может сказаться на их эффективности и токсичности [7].

Многие авторы указывают на связь между нарушением состава кишечной микробиоты и неудовлетворительной переносимостью противотуберкулезных препаратов [18, 24, 25]. По данным Линевой З.Е. и соавт. (2013 г.), появление выраженных гепатотоксических нежелательных реакций на фоне противотуберкулезной терапии отмечено в 80,0% случаев у больных с 3-4 степенью тяжести дисбиотических нарушений кишечника [12]. По данным Цыгиной Т.Ю. (2010 г.), гепатотоксические реакции при лечении МЛУ туберкулеза возникают через 2 месяца у 66,6%

Таблица 1. Исследование микробиоты кишечника у детей, больных туберкулезом органов дыхания
Table 1. Gut microbiota testing in children ill with respiratory tuberculosis

Авторы	Дизайн исследования	Изменение состава микробиоты при проведении химиотерапии	Результаты
Юсубова А.Н. и соавт., 2009 г. [26, 27]	142 детей, больных туберкулезом органов дыхания, и 56 здоровых	↓ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>E. coli</i> гемолитические ↑ <i>Clostridiales</i> ↑ <i>Candida</i>	Дисбиоз кишечника выявлен у 71,8% детей до химиотерапии и усугубление дисбиоза в процессе химиотерапии (через 3 мес HRZ/E). На фоне пробиотической терапии улучшение состояния кишечной микробиоты у 90% детей
Соловьева И.В. и соавт., 2009 г. [18, 19]	74 ребенка, больных туберкулезом органов дыхания	↓ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Enterobacteria</i> ↑ <i>Staphylococcus spp</i> ↑ <i>Candida</i>	Дисбиоз кишечника до химиотерапии выявлен у 88,4% детей, выраженный дисбиоз у 62,8%. Эффективность пробиотической терапии составила 90-100%. Снижение частоты побочных эффектов токсического и токсико-аллергического характера в 1,4 раза
Li W. et al., 2019 г. [42]	18 детей, больных туберкулезом органов дыхания, и 18 здоровых	↓ <i>Ruminococcus</i> , ↓ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Lachnospira</i> ↑ <i>Enterococcus</i> ↑ <i>Prevotella</i>	С применением секвенирования гена 16S рПНК установили уменьшение разнообразия кишечной микробиоты детей, больных ТБ органов дыхания, до химиотерапии, усугубление дисбиоза через 1 месяц химиотерапии (HRZE)
Пузанов В.А., Комиссарова О.Г., Никоненко Б.Н., 2020 г. [17]	47 детей, больных туберкулезом органов дыхания	↓ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Enterococcus</i> ↑ <i>E. coli</i> гемолитические ↑ <i>Aspergillus spp.</i>	Дисбиоз кишечника на фоне химиотерапии. Снижение доли представителей нормобиоты и увеличение доли условно - патогенных бактерий
Адамова В., Гуляева Н., 2021 г. [1]	20 детей с латентной туберкулезной инфекцией, получающих превентивную химиотерапию	↓ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Lactobacillus</i>	Дисбиоз кишечника на фоне превентивной химиотерапии: 1-ая степень дисбиоза у 56,0%, 2-ая степень – у 43,75%.

пациентов, преимущественно имеющих дисбиоз 3 степени (44,1%) [25]. Холодов А.А. и соавт. (2022 г.) установили, что у больных с дисбиозом кишечника частота гастроинтестинальных реакций в ходе химиотерапии определялась в 46,7% случаев [24].

Микробиота кишечника
и туберкулез легких у детей

Имеются лишь единичные работы по изучению микробиоты кишечника у детей, больных туберкулезом. В доступной нам литературе мы нашли только 7 оригинальных статей, посвященных данному вопросу, результаты которых перекликаются с таковыми у взрослых (табл. 1).

По данным разных авторов, дисбиоз кишечника у детей до назначения химиотерапии определяется в 71,8% – 88,4% случаев. На фоне химиотерапии снижается количество представителей нормобиоты (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) и увеличивается количество условно-патогенных бактерий. Пробиотическая коррекция улучшает состав микробиоты кишечника и снижает частоту нежелательных эффектов на противотуберкулезные препараты [1, 18, 19, 26, 27, 42].

Эффективность пробиотической коррекции
дисбиоза кишечника при проведении
противотуберкулезной терапии

Пробиотические бактерии могут оказывать комплексное многоуровневое воздействие на организм человека [4, 67]. Доказано, что пробиотик способен не только восстановить состав и функцию кишечного микробиома, но и уменьшить тяжесть заболевания, сократить длительность его течения

и вероятность развития осложнений не только при заболеваниях гастроэнтерологического профиля, но и при соматических заболеваниях, респираторных вирусных инфекциях [20]. Имеются публикации, доказывающие ингибирующую роль веществ, продуцируемых пробиотическими штаммами на рост микобактерий туберкулеза, способных снизить количество колониеобразующих единиц МБТ на плотных питательных средах в 2-17 раз [10, 11, 59].

По данным Лазовской А.Л. и соавт. (2010 г.), культуры лекарственно-устойчивых клинических изолятов микобактерий туберкулеза, подвергшихся действию споровых пробиотиков *in vitro*, в 80% случаев способны восстанавливать чувствительность к одному, двум, трем, четырем или пяти антибиотикам. Этот факт авторы связывают с возможностью биологически активных продуктов жизнедеятельности пробиотиков подавлять размножение полирезистентных микобактерий, в результате чего преимущество получают имеющиеся в культуре чувствительные особи [10].

Согласно опубликованным результатам клинических исследований, применение пробиотиков при комплексной терапии туберкулеза позволяет не только снизить частоту и степень выраженности микрoэкологических нарушений у 80% больных, ликвидировать клинические проявления дисбиоза у 60% больных, но и улучшить переносимость противотуберкулезных препаратов в 3 раза, снизить частоту гепатотоксических эффектов в 8 раз, что способствует повышению эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом, в том числе при МЛУ МБТ по частоте прекращения бактериовыделения в 1,4–2 раза и закрытия полостей распада в 2-5 раз ко 2 месяцу лечения [3, 5, 18, 27]. В настоящее время появляются новые препараты

для коррекции нормофлоры кишечника (пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики), новейшие технологии по трансплантации фекальной микробиоты, использование которых в комплексном лечении туберкулеза требует дальнейшего изучения.

Заключение

Внедрение передовых метагеномных технологий привело к изменению представления о составе и функции микробиоты и ее роли в поддержании здоровья человека и возродило интерес к данной проблеме. С современных позиций организм человека рассматривается с учетом симбиотических отношений с населяющим его сообществом микроорганизмов, большая часть которых сосредоточена

в кишечнике. Сложная система взаимодействия микробиоты кишечника с органами и биологическими системами человека, участие ее в поддержании гомеостаза за счет продуцируемых метаболитов, регулирующих различные физиологические функции организма, позволили рассматривать микробиоту как особый метаболически активный орган.

Анализ научной литературы свидетельствует о патогенетически значимой связи микробиоты кишечника с развитием многих заболеваний. Не исключена ее роль и в патогенезе туберкулеза. Вместе с тем имеются сведения о влиянии туберкулезного процесса на состояние кишечной микробиоты. Изучение микробиоты кишечника при туберкулезе крайне актуально на разных этапах лечения, что позволит оптимизировать фармакотерапию.

Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» РК УНФВРЕ-2022-0019, регистрационный номер 122041100210-4. The work was carried out as a part of the research activities of Central Tuberculosis Research Institute, RK UHFVRE-2022-0019, Registration Number 122041100210-4.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамова В., Гуляева Н. Изменения микрофлоры кишечника и верхних дыхательных путей у детей с латентной туберкулезной инфекцией // *FORCIPE*. – 2021. – Т. 4, № S1. – С. 921 – 921.
- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минущкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2015. – Т. 117, № 5. – С. 13 – 50.
- 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 // *Туберкулёз и болезни лёгких*. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 34 – 40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-34-40>
- Воробьев А.А., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А., Григорьев А.В., Мацулевич Т.М. Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками // *Вестник РАМН*. – 2004. – №2. – С. 13 – 17.
- Дугина Н.И. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с лекарственно-индуцированным дисбактериозом толстой кишки в условиях специализированного санатория: Автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – Москва, 2005. – 18 с.
- Захарова И.Н. Микробиом, микробиота. Что нового? // *Медицинский совет*. – 2016, № 16. – С. 92 – 97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-92-97>.
- Ильина Е.Н., Майорова Е.М., Манолов А.И., Коренькова А.А., Бахметьев В.В., Горбунов К.С. Микробиом кишечника и метаболизм лекарственных соединений (Обзор) // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. – 2021. – Т. 4, №1. – С. e00146. <https://doi.org/10.18097/bmcr00146>
- Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М., Сычев Д.А., Фатхутдинов И.Р., Мусиенко С.В., Никогосов Д.А., Жегулина И.О., Бавыкина Л.Г., Каршиева А.В., Селезнева К.С., Алексеев Д.Г. Потешкин Ю.Е. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // *РМЖ*. – 2017. – Т. 25, №. 17. – С. 1244 – 1247.
- Комиссарова О. Г., Шорохова В.А., Абдуллаев Р.Ю., Романов В.В. Состояние больных микробиотами у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких // *Врач*. – 2021. – Т. 32, №. 4. – С. 71 – 76. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-12>

REFERENCES

- Adamova V., Gulyaeva N. Changes in microflora of the gut and upper respiratory tract in children with latent tuberculosis infection. *FORCIPE*, 2021, vol. 4, no. S1, pp. 921-921. (In Russ.)
- Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Suvorov A.N., Khavkin A.I., Shenderov B.A. Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis): current state of the problem, comprehensive diagnosis and management. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2015, vol. 117, no. 5, pp. 13-50. (In Russ.)
- Belova I.V., Soloviova 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.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-34-40>
- Vorobiov A.A., Bondarenko V.M., Lykova E.A., Grigoriev A.V., Matsulevich T.M. Microecological disorders in clinical pathology and their correction with bifid-containing probiotics. *Vestnik RAMN*, 2004, no. 2, pp. 13-17. (In Russ.)
- Dugina N.I. *Effektivnost kompleksnogo lecheniya bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya v sochetanii s lekarstvenno-indutsirovannym disbakteriozom tolstoy kishki v usloviyakh spetsializirovannogo sanatoriya. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [The effectiveness of comprehensive treatment of patients with respiratory tuberculosis and concurrent drug-induced colon dysbiosis in a specialized sanatorium: Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2005, 18 p.
- Zakharova I.N. Microbiome, microbiota. What's new? *Meditinskyy Sovet*, 2016, no. 16, pp. 92-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-92-97>.
- Ilyina E.N., Mayorova E.M., Manolov A.I., Korenkova A.A., Bakhmetyev V.V., Gorbunov K.S. Gut microbiome and drug metabolism (review). *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 2021, vol. 4, no. 1, pp. e00146. (In Russ.) <https://doi.org/10.18097/bmcr00146>
- Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu., Tyakht A.V., Perfiliev A.V., Drapkina O.M., Sychev D.A., Fatkhutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A., Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Karshieva A.V., Selezneva K.S., Alekseev D.G., Poteshkin Yu.E. Gut microbiota: modern ideas about species composition, functions and research methods. *RMJ*, 2017, vol. 25, no. 17, pp. 1244-1247. (In Russ.)
- Komissarova O.G., Shorokhova V.A., Abdullaev R.Yu., Romanov V.V. Gut microbiota state in newly diagnosed and previously treated patients with pulmonary tuberculosis before the treatment. *Vrach*, 2021, vol. 32, no. 4, pp. 71-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-12>

10. Лазовская А.Л., Воробьева З.Г., Слина К.Н., Гришина Н.В., Кульчицкая М.А. Антагонистическая активность споровых пробиотиков и влияние на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 1. – С. 18 – 23.
11. Лазовская А.Л. Воробьева З.Г., Слина К.Н. Действие пробиотиков на патогенные микобактерии // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 25 – 27.
12. Линева З.Е., Гуляева Н.А., Романова М.В., Антонов С.Н., Иванова Р.П. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 12. – С. 88 – 93.
13. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Садчиков П.Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 7 – 18. <https://doi.org/10.15690/pf.v16i1.1999>
14. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Компьютербург; 2004. – 207 с.
15. Петров В.А., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Алифиров В.М., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б., Сазонов А.Э. Исследование микробиоты кишечника при болезни Паркинсона // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 12. – С. 700 – 703.
16. Проzorov A.A., Fedorova I.A., Bekker O.B., Danilenko V.N. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*: генетический контроль, новые концепции // Генетика. – 2014. – Т. 50, № 8. – С. 885 – 908. <https://doi.org/10.7868/S0016675814080050>
17. Пузанов В.А., Комиссарова О.Г., Никоненко Б.В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 37 – 43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43>
18. Соловьева И.В., Белова И.В., Репина Н.Б., Точилиная А.Г., Васильева Н.В., Иванова Т.П. Пробиотики как неотъемлемая часть комплексного лечения детей с туберкулезной инфекцией // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. – № 4. – С. 53 – 58.
19. Соловьева И.В., Соколова К.Я., Белова И.В., Репина Н.Б., Иванова Т.П., Точилиная А.Г. Туберкулезная инфекция у детей: дополнение алгоритма лечения новым пробиотиком // Медицинский альманах. – 2009. – № 2. – С. 56 – 58.
20. Трухан Д.И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 7. – С. 132 – 143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>
21. Шугаева С.Н. Состояние микробиологии кишечника у больных туберкулезом легких до начала и в процессе противотуберкулезной терапии // Сибирский Медицинский Журнал. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 54 – 58
22. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 1, № 161. – С. 55 – 63. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>
23. Холодов А.А., Захарова Ю.В., Одушкина Л.Ю., Галайда Н.М., Пьянзова Т.В. Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с синдромом кишечной диспепсии, возникшим в условиях противотуберкулезной терапии. // Вестник ЦНИИТ. – 2022. – Т. 1, № 18. – С. 79 – 86. <https://doi.org/10.7868/S2587667822010083>
24. Холодов А.А., Захарова Ю.В., Одушкина Л.Ю., Пьянзова Т.В. Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных до начала противотуберкулезной терапии // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 46-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51>.
25. Цыгина Т.Ю. Совершенствование комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при дисбиозе толстой кишки. Автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – М., 2010. – 29 с.
26. Юсубова А.Н., Киселевич О.К., Выхристюк О.Ф. Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 63 – 67.
27. Юсубова А.Н., Стаханов В.А., Киселевич О.К., Богданова Е.В., Балашова Н.А. Коррекция дисбиоза кишечника у больных туберкулезом детей раннего и дошкольного возраста в процессе комплексной химиотерапии // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 8. – С. 26 – 28.
10. Lazovskaya A.L., Vorobiova Z.G., Slinina K.N., Grishina N.V., Kulchitskaya M.A. Antagonistic activity of spore probiotics and the effect on drug sensitivity of tuberculous mycobacteria. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina*, 2010, no. 1, pp. 18-23. (In Russ.)
11. Lazovskaya A.L. Vorobiova Z.G., Slinina K.N. Action of probiotics on pathogenic mycobacteria. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2007, no. 7, pp. 25-27. (In Russ.)
12. Lineva Z.E., Gulyaeva N.A., Romanova M.V., Antonov S.N., Ivanova R.P. Clinical and bacteriological manifestations of intestinal dysbiosis in patients with pulmonary tuberculosis complicated by contaminant diseases of the gastrointestinal tract. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2013, no. 12, pp. 88-93. (In Russ.)
13. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O.A., Yasakov D.S., Sadchikov P.E. Intestinal microbiota and allergy. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of allergic diseases. *Pediatric Pharmacology*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 7-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v16i1.1999>
14. Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigoriev Yu.G. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii*. [Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs by the standard and individual chemotherapy regimens.] Moscow, Kompyuterburg Publ., 2004, 207 p.
15. Petrov V.A., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Dorofeeva Yu.B., Sazonov A.E. Study of gut microbiota in Parkinson's disease. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2016, vol. 162, no. 12, pp. 700-703. (In Russ.)
16. Prozorov A.A., Fedorova I.A., Bekker O.B., Danilenko V.N. The virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis*: genetic control, new conceptions. *Genetika*, 2014, vol. 50, no. 8, pp. 885-908. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0016675814080050>
17. 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.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43>
18. Soloviova I.V., Belova I.V., Repina N.B., Tochilina A.G., Vasilieva N.V., Ivanova T.P. Probiotics as an integral part of comprehensive treatment of children with tuberculosis infection. *Vestnik Rossiyskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2011, no. 4, pp. 53-58. (In Russ.)
19. Soloviova 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, no. 2, pp. 56-58. (In Russ.)
20. Trukhan D.I. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. *Meditsinsky Soviet*, 2022, vol. 16, no. 7, pp. 132-143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>
21. Shugaeva S.N. The state of intestinal microbiota in pulmonary tuberculosis patients before and during anti-tuberculosis therapy. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal*, 2001, vol. 27, no. 3, pp. 54-58. (In Russ.)
22. Kharitonov L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2019, vol. 1, no. 161, pp. 55-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>
23. Kholodov A.A., Zakharova Yu.V., Otdushkina L.Yu., Galayda N.M., Pyanzova T.V. Intestinal microbiocenosis in patients with multiple drug resistant tuberculosis with intestinal dyspepsia syndrome that developed during anti-tuberculosis therapy. *Vestnik TSNIT*, 2022, vol. 1, no. 18, pp. 79-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667822010083>
24. Kholodov A.A., Zakharova Yu.V., Otdushkina L.Yu., Pyanzova T.V. Risk factors of dyspeptic syndrome in patients staying in a tuberculosis in-patient unit and the state of intestinal microflora of patients before the start of anti-tuberculosis therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 4, pp. 46-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51>.
25. Tsygina T.Yu. *Sovershenstvovaniye kompleksnogo lecheniya bolnykh infiltrativnym tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya pri disbioze tolstoy kishki. Avtoref. diss. kand. med. nauk*. [Improving the comprehensive treatment of patients with multile and extensive drug resistant infiltrative pulmonary tuberculosis and colon dysbiosis. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2010, 29 p.
26. Yusubova A.N., Kiselevich O.K., Vykhristyuk O.F. The state of intestinal microbiocenosis in children of early and preschool age ill with tuberculosis. *Voprosy Detskoy Dietologii*, 2015, vol. 13, no. 4, pp. 63-67. (In Russ.)
27. Yusubova A.N., Stakhanov V.A., Kiselevich O.K., Bogdanova E.V., Balashova N.A. Management of intestinal dysbacteriosis in children suffering from tuberculosis of tender and pre-school age during integral treatment of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 87, no. 8, pp. 26-28. (In Russ.)

28. Arnold I., Hutchings C., Kondova I., Hey A., Powrie F., Beverley P., Tchilian E. Helicobacter hepaticus infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against M. tuberculosis // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 15. – P. 1808 – 1814. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.041>
29. Boehm G., Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition // *The Journal of nutrition*. – 2008. – Vol. 138, № 9. – P. 1818 –1828. <https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1818S>
30. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. // *Nature Reviews Microbiology*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 55 – 63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
31. Cao D., Liu W., Lyu N., Li B., Song W., Yang Y., Zhu J., Zhang Z., Zhu B. Gut Mycobacteria Dysbiosis in Pulmonary Tuberculosis Patients Undergoing Anti-Tuberculosis Treatment // *Microbiology spectrum*. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. e00615–21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00615-21>
32. Cheng H.Y., Ning M.X., Chen D.K., Ma W.T. Interactions Between the Gut Microbiota and the Host Innate Immune Response Against Pathogens // *Front Immunol*. – 2019. – № 10. – P. 607. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00607>
33. 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 // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 18, № 22. – P. 12220. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212220>
34. Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The Host Microbiota Contributes to Early Protection Against Lung Colonization by Mycobacterium tuberculosis // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – № 9. – P. 2656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02656>
35. Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M., Guler R., Walz G., Chegou N.N. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2020. – Vol. 77, № 8. – P. 1497–1509. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4>
36. Fellag M., Gouba N., Bedotto M., Sakana M., Zingué D., Tarnagda Z., Million M., Drancourt M. Culturomics Discloses Anti-Tubercular Enterococci Exclusive of Pulmonary Tuberculosis: a Preliminary Report // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 1544. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101544>
37. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome // *Microbe hôtes cellulaires*. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 592–602. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>
38. Hu Y., Feng Y., Wu J., Liu F., Zhang Z., Hao Y., Liang S., Li B., Li J., Lv N., Xu Y., Zhu B., Sun Z. The Gut Microbiome Signatures Discriminate Healthy From Pulmonary Tuberculosis Patients // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2019. – Vol. 90, № 9. – P. 90. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00090>
39. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // *The American journal of clinical nutrition*. – 2008. – Vol. 87, № 3. – P. 534–538. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.534>
40. Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I.L. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to Mycobacterium tuberculosis // *Mucosal immunology*. – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 772–783. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0147-3>
41. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature*. – 2006. – Vol. 444, № 7122. – P. 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
42. Li W., Zhu Y., Liao Q., Wang Z., Wan C. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis // *BMC pediatrics*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1 – 10. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1782-2>
43. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and Tuberculosis: A Potential Role of Probiotics, and Postbiotics // *Frontiers in Nutrition*. – 2021. – № 8. – P. 626254. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.626254>
44. Luo M., Liu Y., Wu P., Luo D.X., Sun Q., Zheng H., Hu R., Pandol S.J., Li Q.F., Han Y.P., Zeng Y. Alteration of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis // *Frontiers in physiology*. – 2017. – № 8. – P. 822. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00822>
45. Majlessi L., Sayes F., Bureau J.F., Pawlik A., Michel V., Jouvion G., Huerre M., Severgnini M., Consolandi C., Peano C., Brosch R., Touati E., Leclerc C. Colonization with Helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of Mycobacterium tuberculosis // *Mucosal Immunology*. – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 1178 – 1189. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.140>
28. Arnold I., Hutchings C., Kondova I., Hey A., Powrie F., Beverley P., Tchilian E. Helicobacter hepaticus infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against M. tuberculosis. *Vaccine*, 2015, vol. 33, no. 15, pp. 1808-1814. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.041>
29. Boehm G., Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *The Journal of Nutrition*, 2008, vol. 138, no. 9, pp. 1818-1828. <https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1818S>
30. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 55-63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
31. Cao D., Liu W., Lyu N., Li B., Song W., Yang Y., Zhu J., Zhang Z., Zhu B. Gut mycobacteria dysbiosis in pulmonary tuberculosis patients undergoing anti-tuberculosis treatment. *Microbiology Spectrum*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. e00615-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00615-21>
32. Cheng H.Y., Ning M.X., Chen D.K., Ma W.T. Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens. *Front Immunol*, 2019, no. 10, pp. 607. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00607>
33. 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. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, vol. 18, no. 22, pp. 12220. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212220>
34. Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, 2018, no. 9, pp. 2656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02656>
35. Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M., Guler R., Walz G., Chegou N.N. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, vol. 77, no. 8, pp. 1497-1509. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4>
36. Fellag M., Gouba N., Bedotto M., Sakana M., Zingué D., Tarnagda Z., Million M., Drancourt M. Culturomics discloses anti-tubercular enterococci exclusive of pulmonary tuberculosis: a preliminary report. *Microorganisms*, 2020, vol. 8, no. 10, pp. 1544. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101544>
37. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Microbe Hôte Cellulaire*, 2015, vol. 17, no. 5, pp. 592-602. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>
38. Hu Y., Feng Y., Wu J., Liu F., Zhang Z., Hao Y., Liang S., Li B., Li J., Lv N., Xu Y., Zhu B., Sun Z. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, vol. 90, no. 9, pp. 90. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00090>
39. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, vol. 87, no. 3, pp. 534-538. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.534>
40. Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I.L. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Mucosal Immunology*, 2019, vol. 12, no. 3, pp. 772-783. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0147-3>
41. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, vol. 444, no. 7122, pp. 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
42. Li W., Zhu Y., Liao Q., Wang Z., Wan C. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis. *BMC Pediatrics*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1782-2>
43. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and Tuberculosis: A potential role of probiotics, and postbiotics. *Frontiers in Nutrition*, 2021, no. 8, pp. 626254. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.626254>
44. Luo M., Liu Y., Wu P., Luo D.X., Sun Q., Zheng H., Hu R., Pandol S.J., Li Q.F., Han Y.P., Zeng Y. Alteration of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Frontiers in Physiology*, 2017, no. 8, pp. 822. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00822>
45. Majlessi L., Sayes F., Bureau J.F., Pawlik A., Michel V., Jouvion G., Huerre M., Severgnini M., Consolandi C., Peano C., Brosch R., Touati E., Leclerc C. Colonization with helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of Mycobacterium tuberculosis. *Mucosal Immunology*, 2017, vol. 10, no. 5, pp. 1178-1189. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.140>

46. Mori G., Morrison M., Blumenthal A. Microbiome-immune interactions in tuberculosis // *PLoS Pathogens*. – 2021. – T. 17, № 4. – P. e1009377. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009377>
47. Nadeem S., Maurya S.K., Das D.K., Khan N., Agrewala J.N. Gut Dysbiosis Thwarts the Efficacy of Vaccine Against *Mycobacterium tuberculosis* // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – № 11. – P. 726. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00726>
48. Namasivayam S., Kauffman K.D., McCulloch J.A., Yuan W., Thovarai V., Mittereder L.R., Trinchieri G., Barber D.L., Sher A. Correlation between Disease Severity and the Intestinal Microbiome in *Mycobacterium tuberculosis*-Infected Rhesus Macaques // *MBio*. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. e01018–19. – <https://doi.org/10.1128/mBio.01018-19>
49. 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. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0286-2>
50. Negi S., Pahari S., Bashir H., Agrewala J.N. Intestinal microbiota disruption limits the isoniazid mediated clearance of *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *European journal of immunology*. – 2020. – Vol. 50, № 12. – P. 1976 – 1987. <https://doi.org/10.1002/eji.202048556>
51. Osei Sekyere J., Maningi N.E., Fourie P.B. *Mycobacterium tuberculosis*, antimicrobials, immunity, and lung–gut microbiota crosstalk: Current updates and emerging advances // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2020. – Vol. 1467, № 1. – P. 21 – 47. <https://doi.org/10.1111/nyas.14300>
52. Palma Albornoz S.P., Fraga-Silva T.F.C., Gembre A.F., de Oliveira R.S., de Souza F.M., Rodrigues T.S., Kettelhut I.D.C., Manca C.S., Jordao A.A., Ramalho L.N.Z., Ribolla P.E.M., Carlos D., Bonato V.L.D. Obesity-Induced Dysbiosis Exacerbates IFN- γ Production and Pulmonary Inflammation in the *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1732. <https://doi.org/10.3390/cells10071732>
53. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota // *PLoS biology*. – 2007. – Vol. 5, № 7. – P. e177. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>
54. Pearl J.E., Das M., Cooper A.M. Immunological roulette: Luck or something more? Considering the connections between host and environment in TB // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 226 – 232. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.145>
55. Perry S., de Jong B.C., Solnick J.V., de la Luz Sanchez M., Yang S., Lin P.L., Hansen L.M., Talat N., Hill P.C., Hussain R., Adegbola R.A., Flynn J., Canfield D., Parsonnet J. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis // *PloS one*. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. e8804. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008804>
56. Rowan-Nash A.D., Korrey B. J., Mylonakis E., Belenky P. Cross-domain and viral interactions in the microbiome // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2019. – Vol. 83, № 1. – P. e00044–18. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00044-18>
57. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS Biol*. – 2016. – Vol.14, № 8. – P. e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
58. Shi W., Hu Y., Ning Z., Xia F., Wu M., Hu Y.O.O., Chen C., Prast-Nielsen S., Xu B. Alterations of gut microbiota in patients with active pulmonary tuberculosis in China: a pilot study // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – № 111. – P. 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.064>
59. Todorov S.D., Franko B.D., Vid I.J. An in vitro study of the beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products // *Poleznye Mikroby*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 351–366. <https://doi.org/10.3920/BM2013.0030>
60. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis // *The Journal of Immunology*. – 2017. – Vol. 198, № 2. – P. 557– 563. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253>
61. Wang J., Xiong K., Zhao S., Zhang C., Zhang J., Xu L., Ma A. Long-Term Effects of Multi-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment on Gut Microbiota and Its Health Consequences // *Frontiers in microbiology*. – 2020. – № 11. – P. 53. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00053>
62. Wang Y., Deng Y., Liu N., Chen Y., Jiang Y., Teng Z., Ma Z., Chang Y., Xiang Y. Alterations in the Gut Microbiome of Individuals With Tuberculosis of Different Disease States // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – № 12. – P. 328. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.836987>
46. Mori G., Morrison M., Blumenthal A. Microbiome-immune interactions in tuberculosis. *PLoS Pathogens*, 2021, vol. 17, no. 4, pp. e1009377. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009377>
47. Nadeem S., Maurya S.K., Das D.K., Khan N., Agrewala J.N. Gut dysbiosis thwarts the efficacy of vaccine against *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Immunology*, 2020, no. 11, pp. 726. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00726>
48. Namasivayam S., Kauffman K.D., McCulloch J.A., Yuan W., Thovarai V., Mittereder L.R., Trinchieri G., Barber D.L., Sher A. Correlation between disease severity and the intestinal microbiome in *Mycobacterium tuberculosis*-infected rhesus macaques. *MBio*, 2019, vol. 10, no. 3, pp. e01018-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.01018-19>
49. 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. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0286-2>
50. Negi S., Pahari S., Bashir H., Agrewala J.N. Intestinal microbiota disruption limits the isoniazid mediated clearance of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *European Journal of Immunology*, 2020, vol. 50, no. 12, pp. 1976-1987. <https://doi.org/10.1002/eji.202048556>
51. Osei Sekyere J., Maningi N.E., Fourie P.B. *Mycobacterium tuberculosis*, antimicrobials, immunity, and lung–gut microbiota crosstalk: current updates and emerging advances. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2020, vol. 1467, no. 1, pp. 21-47. <https://doi.org/10.1111/nyas.14300>
52. Palma Albornoz S.P., Fraga-Silva T.F.C., Gembre A.F., de Oliveira R.S., de Souza F.M., Rodrigues T.S., Kettelhut I.D.C., Manca C.S., Jordao A.A., Ramalho L.N.Z., Ribolla P.E.M., Carlos D., Bonato V.L.D. Obesity-induced dysbiosis exacerbates IFN- γ production and pulmonary inflammation in the *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 7, pp. 1732. <https://doi.org/10.3390/cells10071732>
53. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, 2007, vol. 5, no. 7, pp. e177. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>
54. Pearl J.E., Das M., Cooper A.M. Immunological roulette: Luck or something more? Considering the connections between host and environment in TB. *Cellular & Molecular Immunology*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 226-232. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.145>
55. Perry S., de Jong B.C., Solnick J.V., de la Luz Sanchez M., Yang S., Lin P.L., Hansen L.M., Talat N., Hill P.C., Hussain R., Adegbola R.A., Flynn J., Canfield D., Parsonnet J. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis. *PloS One*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. e8804. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008804>
56. Rowan-Nash A.D., Korrey B. J., Mylonakis E., Belenky P. Cross-domain and viral interactions in the microbiome. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2019, vol. 83, no. 1, pp. e00044-18. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00044-18>
57. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, vol. 14, no. 8, pp. e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
58. Shi W., Hu Y., Ning Z., Xia F., Wu M., Hu Y.O.O., Chen C., Prast-Nielsen S., Xu B. Alterations of gut microbiota in patients with active pulmonary tuberculosis in China: a pilot study. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, no. 111, pp. 313-321. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.064>
59. Todorov S.D., Franko B.D., Vid I.J. An in vitro study of the beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products. *Poleznye Mikroby*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 351-366. <https://doi.org/10.3920/BM2013.0030>
60. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *The Journal of Immunology*, 2017, vol. 198, no. 2, pp. 557-563. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253>
61. Wang J., Xiong K., Zhao S., Zhang C., Zhang J., Xu L., Ma A. Long-term effects of multi-drug-resistant tuberculosis treatment on gut microbiota and its health consequences. *Frontiers in Microbiology*, 2020, no. 11, pp. 53. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00053>
62. Wang Y., Deng Y., Liu N., Chen Y., Jiang Y., Teng Z., Ma Z., Chang Y., Xiang Y. Alterations in the gut microbiome of individuals with tuberculosis of different disease states. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, no. 12, pp. 328. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.836987>

63. Winglee K., Eloie-Fadrosch 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. e97048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097048>
64. Wipperman M.F., Fitzgerald D.W., Juste M.A.J., Taur Y., Namasivayam S., Sher A., Bean J.M., Buccì V., Glickman M.S. Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1 – 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10346-6>
65. Woodall C.A., McGeoch L.J., Hay A.D., Hammond A. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: A systematic review // *PLoS one*. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. e0262057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262057>
66. Yang F., Yang Y., Chen L., Zhang Z., Liu L., Zhang C., Mai Q., Chen Y., Chen Z., Lin T., Chen L., Guo H., Zhou L., Shen H., Chen X., Liu L., Zhang G., Liao H., Zeng G. The gut microbiota mediates protective immunity against tuberculosis via modulation of lncRNA. *Gut* // *Gut microbes*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2029997. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2029997>
67. Yatsunenkov T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., Heath A.C., Warner B., Reeder J., Kuczynski J., Caporaso J.G., Lozupone C.A., Lauber C., Clemente J.C., Knights D., Knight R., Gordon J.I. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature*. – 2012. – Vol. 486, № 7402. – P. 222–227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>
68. Yu Z., Shen X., Wang A., Hu C., Chen J. (2023) The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – № 13. – P. 1149679. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679>
69. Zhang D., Li S., Wang N., Tan H.Y., Zhang Z., Feng Y. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases // *Front Microbiol.* – 2020. – № 11. – P. 301. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301>
63. Winglee K., Eloie-Fadrosch 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. e97048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097048>
64. Wipperman M.F., Fitzgerald D.W., Juste M.A.J., Taur Y., Namasivayam S., Sher A., Bean J.M., Buccì V., Glickman M.S. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10346-6>
65. Woodall C.A., McGeoch L.J., Hay A.D., Hammond A. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: a systematic review. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 1, pp. e0262057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262057>
66. Yang F., Yang Y., Chen L., Zhang Z., Liu L., Zhang C., Mai Q., Chen Y., Chen Z., Lin T., Chen L., Guo H., Zhou L., Shen H., Chen X., Liu L., Zhang G., Liao H., Zeng G. The gut microbiota mediates protective immunity against tuberculosis via modulation of lncRNA. *Gut. Gut Microbes*, 2022, vol. 14, no. 1, pp. 2029997. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2029997>
67. Yatsunenkov T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., Heath A.C., Warner B., Reeder J., Kuczynski J., Caporaso J.G., Lozupone C.A., Lauber C., Clemente J.C., Knights D., Knight R., Gordon J.I. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, vol. 486, no. 7402, pp. 222–227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>
68. Yu Z., Shen X., Wang A., Hu C., Chen J. (2023) The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, no. 13, pp. 1149679. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679>
69. Zhang D., Li S., Wang N., Tan H.Y., Zhang Z., Feng Y. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol.*, 2020, no. 11, pp. 301. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2
Тел.: +7 (499) 785-90-27

Юхименко Наталья Валентиновна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела
E-mail: disstsub@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9455-5597

Стерликова Светлана Сергеевна

Врач младшего детского отделения
E-mail: detstvociiit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9885-4108

Губкина Марина Федоровна

Д.м.н., главный научный сотрудник
детско-подросткового отдела,
профессор кафедры фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: gubkinamf@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Каюкова Светлана Ивановна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией
микробиома отдела иммунологии
E-mail: detstvociiit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5233-3515

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-27

Natalya V. Yukhimenko

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children
and Adolescents Department
Email: disstsub@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9455-5597

Svetlana S. Sterlikova

Physician of Junior Children Department
Email: detstvociiit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9885-4108

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences, Head Researcher of Children and
Adolescents Department, Professor of Phthisiology Department,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: gubkinamf@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Sveltana I. Kayukova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher,
Head of Microbiome Laboratory, Immunology Department
Email: detstvociiit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5233-3515