



Влияние химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания на состав микробиоты фекальных масс у детей

Н.В. ЮХИМЕНКО¹, С.С. СТЕРЛИКОВА¹, М.Ф. ГУБКИНА^{1,2}, С.И. КАЮКОВА^{1,2}, А.Е. ДОННИКОВ^{3,4}

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

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить видовой и количественный состав микробиоты фекальных масс у детей в процессе химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания.

Материалы и методы. В исследование включено 17 детей в возрасте 2–12 лет с туберкулезом органов дыхания, получавших лечение по поводу лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания в период с 2022 по 2024 гг. в ФГБНУ «ЦНИИТ». Исследование микробиоты фекальных масс проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов «ЭНТЕРОФЛОР®Дети» в сроки: до начала ХТ, через 2 и через 4 месяца ХТ.

Результаты. Максимально выраженные нарушения микробиоценоза кишечника по представителям нормобиоты отмечены через 2 месяца ХТ, к 4 месяцам эти показатели не ухудшались как по количественному уровню, так и по частоте отклонений от референтных значений: для представителей филума *Actinomycetota (Actinobacteria)* – у *Bifidobacterium spp.* и *Coriobacteriia*, для представителей филума *Bacteroidota (Bacteroidetes)* – у *Butyricimonas spp.*, *Parabacteroides spp.*, *Prevotella spp.* Изменения в составе нормобиоты сопровождались увеличением доли условно-патогенной микробиоты к 2 мес. и сохранением этих значений к 4 мес. ХТ. Представители патогенной микробиоты, которых не было до начала ХТ, появились к 2 мес. ХТ с частотой: *Streptococcus agalactiae* – в 35,3% случаев, *Clostridioides difficile*, с генами токсигенности *cdtA* и *cdtB* – в 58,9%, и увеличением – до 71,5% к 4 мес. ХТ.

Заключение. Применение режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза статистически значимо отрицательно влияет на состояние микробиоты кишечника у детей: доля нормобиоты снижается, доля условно-патогенной микробиоты увеличивается, появляется патогенная микробиота.

Ключевые слова: дисбиоз, микробиота кишечника, дети, туберкулез органов дыхания, химиотерапия, лекарственно-устойчивый туберкулез, ЭНТЕРОФЛОР®Дети.

Для цитирования: Юхименко Н.В., Стерликова С.С., Губкина М.Ф., Каюкова С.И., Донников А.Е. Влияние химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания на состав микробиоты фекальных масс у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 1. – С. 8–18. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-1-8-18>

The Impact of Chemotherapy for Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis on the Composition of Fecal Microbiota in Children

N.V. YUKHIMENKO¹, S.S. STERLIKOVA¹, M.F. GUBKINA^{1,2}, S.I. KAYUKOVA^{1,2}, A.E. DONNIKOV^{3,4}

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

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

³ V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁴ Federal Scientific Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the species and quantitative composition of fecal microbiota in children undergoing chemotherapy for drug-resistant respiratory tuberculosis.

Subjects and Methods. The study included 17 children from 2 to 12 years old with respiratory tuberculosis who received treatment for drug-resistant respiratory tuberculosis from 2022 to 2024 at Central Tuberculosis Research Institute. Fecal microbiota was tested

by real-time PCR using the ENTEROFLOR® Children reagent kit at the following time points: before the start of chemotherapy, after 2 and 4 months of chemotherapy.

Results. The most pronounced disturbances in the intestinal microbiocenosis among representatives of normobiota were noted after 2 months of chemotherapy; by 4 months, those parameters did not deteriorate either in quantitative terms or frequency of deviations from reference values: for representatives of the phylum *Actinomycetota* (*Actinobacteria*) – in *Bifidobacterium* spp. and *Coriobacteriia*, for representatives of the phylum *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*) – in *Butyricimonas* spp., *Parabacteroides* spp., *Prevotella* spp. Changes in the composition of normobiota were associated with the elevated proportion of opportunistic microbiota by 2 months and persistence of these values by 4 months of chemotherapy. Representatives of pathogenic microbiota, which were not present before chemotherapy, appeared by 2 months of chemotherapy with the following frequency: *Streptococcus agalactiae* – in 35.3% of cases, *Clostridioides difficile*, with the toxigenic genes *cdtA* and *cdtB* – in 58.9%, and increasing to 71.5% by 4 months of chemotherapy.

Conclusion. Treatment with chemotherapy regimens for drug-resistant tuberculosis has a statistically significant negative impact on intestinal microbiota in children: the proportion of normobiota decreases, the proportion of opportunistic microbiota increases, and pathogenic microbiota develops.

Key words: dysbiosis, intestinal microbiota, children, respiratory tuberculosis, chemotherapy, drug-resistant tuberculosis, ENTEROFLOR®Children.

For citation: Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Gubkina M.F., Kayukova S.I., Donnikov A.E. The impact of chemotherapy for drug-resistant respiratory tuberculosis on the composition of fecal microbiota in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 1, pp. 8–18. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-1-8-18>

Для корреспонденции:

Стерликова Светлана Сергеевна
E-mail: s.sterlikova@mail.ru

Correspondence:

Svetlana S. Sterlikova
Email: s.sterlikova@mail.ru

Введение

Одним из основных факторов риска развития дисбиоза кишечника является применение антибактериальных препаратов, которые подавляют рост не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной микробиоты кишечника, существенно изменяя микробный пейзаж: снижается видовое разнообразие микробиоты, увеличивается доля условно-патогенных микроорганизмов, нарушается оптимальное соотношение и взаимодействие микроорганизмов [3].

Многочисленные исследования доказывают, что назначение в виде монотерапии одного антибиотика широкого спектра действия сроком на 5-7 дней приводит к многочисленным как краткосрочным, так и долгосрочным нарушениям состава микробиоты и ее функций [5, 6, 8, 9].

Длительно сохраняющиеся изменения в микробной экосистеме кишечника способствуют развитию неадекватного воспалительного ответа, что является фактором риска развития многочисленных метаболических и аутоиммунных заболеваний, неопластических процессов, аллергических состояний, хронических инфекций [1, 4, 7, 10, 11]. Проблема дисбиоза кишечника и его последствий у детей, получающих многокомпонентную длительную противотуберкулезную химиотерапию (ПТ ХТ), является актуальной [2]. Публикаций, посвященных изменению состояния кишечной микробиоты в процессе

ПТ ХТ у детей с лекарственно-устойчивым (ЛУ) туберкулезом (ТБ) органов дыхания, не найдено.

Цель исследования

Изучить видовой и количественный состав микробиоты фекальных масс у детей с ЛУ ТБ органов дыхания в процессе химиотерапии.

Материалы и методы

В проспективное открытое исследование в период с 2022 по 2024 гг. было включено 17 детей в возрасте 2–12 лет ($Me = 5,5$; $Q_{25}-Q_{75}$ 3,5-7) с впервые выявленным ЛУ ТБ органов дыхания, получавших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ». Мальчиков было 8 (47,1%), девочек – 9 (52,9%) человек. Дошкольный возраст был у 11 (64,7%) детей, школьниками были 6 (35,3%) пациентов.

Критерии включения: дети 2–12 лет с впервые установленным ТБ органов дыхания; выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной или пре-широкой лекарственной устойчивостью в биологическом материале (мокрота, смыв из ротоглотки (СРГ), кал, жидкость бронхоальвеолярного лаважа) у ребенка или в мокроте у взрослого с ТБ из контакта; отсутствие предшествующего лечения ТБ у ребенка; наличие добровольного информированного согласия родителей (законного представителя) ребенка на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие у ребенка тяжелых соматических, онкологических, психиатрических заболеваний, бронхиальной астмы, сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, иммунодефицитных состояний, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и почек, иной сопутствующей патологии, требующей применения базовых системных лекарственных препаратов; прием пробиотических препаратов и/или антибактериальных препаратов в период 6 месяцев до исследования.

При поступлении в стационар всем детям проводилось комплексное обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр и оценка жалоб, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, трехкратное микробиологическое исследование мокроты или смывов из ротоглотки на наличие МБТ методом посева на жидкие и плотные питательные среды и молекулярно-генетическое исследование на наличие ДНК МБТ; ЭКГ, ФВД, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), по показаниям – бронхоскопия. Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания была следующей: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 47,0% (8 чел.), первичный туберкулезный комплекс – 29,4% (5 чел.), эмпиема плевры – 5,9% (1 чел.), инфильтративный туберкулез – 5,9% (1 чел.), туберкулема – 11,8% (2 чел.). Распространенные процессы определялись у 35,3% (6 чел.), ограниченные процессы (более 3 сегментов) – у 64,7% (11 чел.). Осложненное течение туберкулезного процесса отмечалось у 35,3% (6 чел.). Процессы в фазе прогрессирования определялись у 23,5% (4 чел.), в фазе уплотнения и кальцинации – у 76,5% (13 чел.). У 12 (70,6%) детей установлен контакт с больным ЛУ ТБ. У 7 (41,2%) детей ЛУ МБТ были получены в биологическом материале: в мокроте – (1 чел. (14,3%)), жидкости БАЛ – (1 (14,3%)), кала – (1 чел. (14,3%)), смыва из ротоглотки – (4 (57,1%)). Никто из детей на момент первичного обследования микробиоты кишечника жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта не имел.

Все 17 детей получали ХТ по режимам ЛУ ТБ согласно лекарственной устойчивости собственного возбудителя или данным о возбудителе у контакта, с включением препаратов основного и резервного рядов. Основу комбинации противотуберкулезных препаратов (ПТП) в интенсивную фазу ХТ составили: левофлоксацин, линезолид, пипразинамид (применялись в 88-100% случаев), этамбутол и циклосерин – в 52,9% случаев. Бедаквилин в связи с возрастными ограничениями использовался в 47,1% случаев, протионамид – в 35,3%, ПАСК – в 23,5% и в единичных случаях – деламаид (11,8%) и амикацин (5,9%). Были изучены качественный и количественный состав микробиоты фекальных масс в процессе ХТ.

Для определения качественного состава (частота выявления ДНК представителей микробиоты) и количественной оценки микробиоты фекальных масс

применялся молекулярно-генетический метод ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов ЭНТЕРОФЛОР® Дети (разработчик метода – компания ООО «ДНК-технология», Россия, регистрационное удостоверение от 27.05.2022 № РЗН 2022/17356).

Молекулярно-генетическим методом ПЦР в режиме реального времени определяется ДНК всех микроорганизмов, как живых, так и убитых в процессе химиотерапии. Однако, что касается микробиоты фекальных масс, согласно экспериментальным исследованиям на мышах, вклад ДНК «убитых бактерий» в результаты исследования ничтожен за счет высокой скорости деградации ДНК в желудочно-кишечном тракте [12].

Исследовался биологический материал – содержимое толстого кишечника (фекальные массы) на трех сроках: до начала ХТ, через 2 и через 4 мес. от начала ХТ. Количественные (абсолютные) показатели, отражающие содержание микроорганизмов в исследуемых образцах, обозначали в геном/эквивалентах в 1 грамме кала – Lg (ГЭ/г). Количественные показатели представителей микробиоты кишечника оценивались в сравнении с референтными значениями с учетом интервала колебаний данного конкретного показателя и возраста ребенка.

Статистическую обработку проводили с использованием критерия Фишера и χ^2 Пирсона. Использовали тест Вилкоксона для сравнения двух связанных групп наблюдений, так как данные не подчинялись нормальному распределению. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и квартильных значений (Q_{25} и Q_{75}). Анализ альфа-разнообразия бактериальных сообществ оценивался по индексу Шеннона (диапазон значений: 0-4, чем выше значение индекса, тем выше видовое разнообразие сообщества). Статистическую обработку данных проводили в среде R версии 4.4.0 «Ryru Cup». Различия считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Динамика частоты выявления ДНК представителей микробиоты кишечника у детей, получающих химиотерапию ЛУ туберкулеза.

По сравнению с исходными данными (до начала ХТ) отмечено статистически значимое снижение частоты выявления ДНК представителей нормобиоты кишечника к 2 мес. ХТ с сохранением этого уровня к 4 мес. ХТ по следующим симбионтам: *Bifidobacterium spp.*, *Butyricimonas spp.*, *Parabacteroides spp.*, *Prevotella spp.* (рис.1).

До начала ХТ ДНК *Bifidobacterium spp.* определялась у всех 17 (100%) пациентов, к 2 мес. ХТ – только у 6 (35,3%), $p < 0,001$; к 4 мес. ХТ – у 6 (42,9%), $p < 0,001$; *Butyricimonas spp.* – у 15 (88,2%) пациентов; у 4 (23,5%), $p < 0,001$; у 4 (28,5%), $p < 0,001$ соответственно; *Prevotella spp.* – у 13 (76,5%) пациентов; у 6

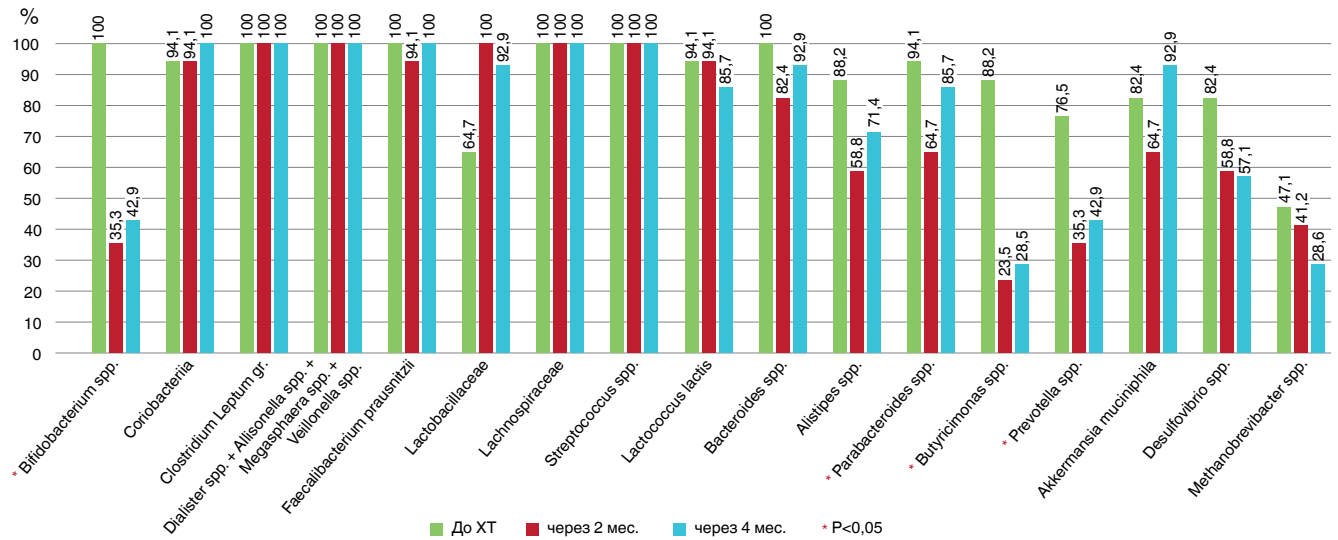


Рис. 1. Частота (%) обнаружения ДНК представителей нормобиоты в динамике у детей, получающих химиотерапию ЛУ туберкулеза;

Fig. 1. Changes in the frequency (%) of detection of normobiota DNA in children receiving chemotherapy for DR tuberculosis

* указаны статистически значимые отличия показателя по сравнению с данными до ХТ

* Statistically significant differences in the rates versus values before chemotherapy are presented

(35,3%), $p=0,02$; у 6 (42,9%), $p=0,008$ соответственно; *Parabacteroides* spp. – у 16 (94,1%) пациентов; у 11 (64,7%), $p=0,04$; у 12 (85,7%), $p=0,5$ соответственно.

В нашем исследовании изменение состава нормобиоты в период проведения ХТ привело к нарушению одной из ее функций – колонизационной резистентности, о чем свидетельствует появление на фоне ХТ представителей патогенной микробиоты, которые до начала ХТ не определялись: через 2 мес. ХТ появился *Streptococcus agalactiae* – у 35,3% пациентов, $p=0,01$;

к 4 мес. ХТ снизился до 7,1%; *Clostridioides difficile*, с генами токсигенности *cdtA* и *cdtB* через 2 мес. ХТ у 58,8% пациентов, $p=0,001$; к 4 мес. ХТ частота увеличилась до 71,4%, $p<0,001$ (рис. 2).

При этом отмечено статистически значимое снижение частоты выявления представителя условно патогенных микроорганизмов (УПМ) *Clostridium perfringens* gr.: до ХТ – 58,8% против 11,8% после 2 мес. ХТ, $p=0,006$. Грибы рода *Candida* spp. определялись у всех пациентов на всех сроках наблюдения.

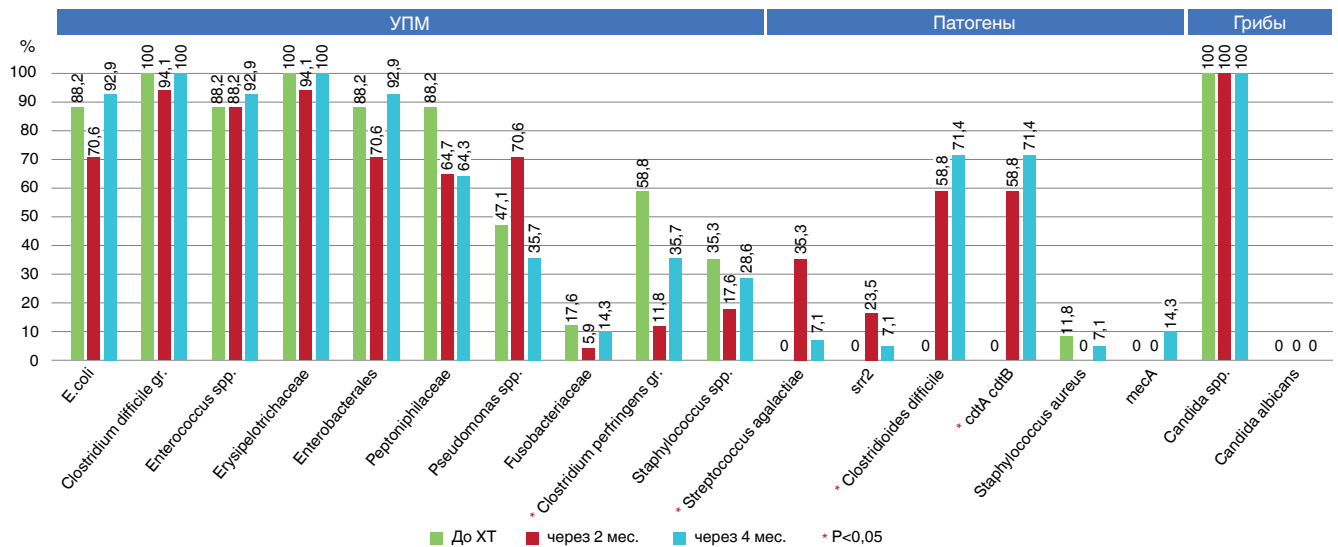


Рис. 2. Частота (%) обнаружения ДНК представителей УПМ, патогенов и грибов у детей, получающих химиотерапию ЛУ туберкулеза

Fig. 2. Changes in the frequency (%) of detection of DNA of CPB, pathogens and fungi in children receiving chemotherapy for DR tuberculosis

* указаны статистически значимые отличия показателя по сравнению данными до ХТ

* Statistically significant differences in rates versus values before chemotherapy are presented

Результаты анализа динамики количественных (абсолютных) показателей симбионтов в процессе ХТ.

Количественные показатели представителей кишечной микробиоты у детей до начала ХТ не отличались от референтных значений (табл. 1). Статистически значимое снижение количественного уровня к 2 и 4 мес. ХТ по сравнению с уровнем до ХТ отмечено для представителей нормобиоты, в том числе количественные показатели были снижены по сравнению с референтными значениями у симбионтов: среди представителей филума *Actinomycetota*

(*Actinobacteria*) наблюдалось снижение количества *Bifidobacterium spp.* и *Coriobacteriia*; в филуме *Bacteroidota (Bacteroidetes)* – *Prevotella spp.*, *Butyricimonas spp.*, *Parabacteroides spp.*

Среди представителей УПМ статистически значимое повышение абсолютного количества к 2 или 4 мес. ХТ по сравнению с уровнем до ХТ отмечено для четырех симбионтов (*Enterobacterales*, *E.coli*, *Enterococcus spp.*, *Erysipelotrichaceae*) и статистически значимое снижение к 2 мес. ХТ у двух симбионтов (*Clostridium difficile gr.* и *Clostridium perfringens gr.*). При этом изменения в количествен-

Таблица 1. Количественные показатели микробиоты фекальных масс в динамике в процессе ХТ по режимам МЛУ/ШЛУ туберкулеза (Lg (ГЭ/г кала))

Table 1. Changes in the quantitative parameters of fecal microbiota during chemotherapy with MDR/XDR tuberculosis regimens (Lg (GE/g feces))

Представитель микробиоты, Lg (ГЭ/г кала)*	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты в динамике Me [Q25–Q75]				
	До ХТ, n=17 чел.	Через 2 мес., n=17 чел.	Через 4 мес., n=14 чел.	p Вилкоксона	Референтный интервал
	1	2	3		
Общая бактериальная масса	8,7 [8,6; 9,2]	8,9 [8,6; 9,2]	8,9 [8,9; 9,2]	$p_{1,2}=0,8$ $p_{1,3}=0,4$ $p_{2,3}=0,7$	>6
НОРМАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА (НОРМОБИОТА)					
<i>Actinomycetota (Actinobacteria)</i>					
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7,8 [7,3; 8,3]	0,0 [0,0; 3,4]	0,0 [0,0; 4,1]	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,7$	6,0-9,0
<i>Coriobacteriia</i>	7,1 [6,8; 7,5]	6,0 [5,6; 6,5]	6,5 [6,2; 6,7]	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,005$ $p_{2,3}=0,09$	6,5-8,8
<i>Bacillota (Firmicutes)</i>					
<i>Clostridium leptum gr.</i>	8,6 [8,3; 8,8]	8,5 [7,8; 8,9]	8,4 [8,1; 8,8]	$p_{1,2}=0,7$ $p_{1,3}=0,6$ $p_{2,3}=0,7$	6,5-10
<i>Dialister spp.</i> + <i>Allisonella spp.</i> + <i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i>	7,0 [6,7; 7,3]	6,8 [6,0; 7,2]	6,7 [6,3; 7,1]	$p_{1,2}=0,7$ $p_{1,3}=0,8$ $p_{2,3}=0,6$	6-8,7
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	7,5 [6,9; 7,7]	6,6 [4,5; 7,8]	7,1 [5,5; 7,9]	$p_{1,2}=0,04$ $p_{1,3}=0,5$ $p_{2,3}=0,3$	0,0-8,0
<i>Lachnospiraceae</i>	8,1 [8,0; 8,5]	8,2 [8,0; 8,3]	8,3 [8,2; 8,5]	$p_{1,2}=0,7$ $p_{1,3}=0,3$ $p_{2,3}=0,2$	7,5-10
<i>Lactobacillaceae</i>	5,0 [0,0; 6,0]	5,4 [5,1; 5,7]	5,0 [4,3; 5,3]	$p_{1,2}=1,0$ $p_{1,3}=0,6$ $p_{2,3}=0,09$	0,0-8,8
<i>Streptococcus spp.</i>	7,0 [6,7; 7,4]	7,6 [6,8; 8,1]	7,4 [6,5; 7,7]	$p_{1,2}=0,1$ $p_{1,3}=0,1$ $p_{2,3}=0,4$	5,5-8,6
<i>Lactococcus lactis</i>	5,3 [4,6; 5,8]	5,8 [5,0; 6,4]	5,6 [4,6; 6,1]	$p_{1,2}=0,4$ $p_{1,3}=0,8$ $p_{2,3}=0,9$	0,0-8,0
<i>Bacteroidota (Bacteroidetes)</i>					
<i>Alistipes spp.</i>	6,5 [5,8; 6,8]	5,9 [0,0; 6,9]	5,5 [1,1; 6,3]	$p_{1,2}=0,7$ $p_{1,3}=0,5$ $p_{2,3}=0,9$	6,0-8,2
<i>Bacteroides spp.</i>	7,0 [6,8; 7,3]	6,9 [4,0; 7,5]	7,2 [6,6; 7,5]	$p_{1,2}=0,9$ $p_{1,3}=0,5$ $p_{2,3}=0,2$	7,0-8,9

Представитель микробиоты, Lg (ГЭ/г кала)*	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты в динамике Me [Q25–Q75]				
	До ХТ, n=17 чел.	Через 2 мес., n=17 чел.	Через 4 мес., n=14 чел.	ρ Вилкоксона	Референтный интервал
	1	2	3		
<i>Butyricimonas spp.</i>	5,0 [4,8; 5,1]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 2,5]	$\rho_{1,2}=0,008$ $\rho_{1,3}=0,04$ $\rho_{2,3}=1,0$	5,0-7,0
<i>Parabacteroides spp.</i>	6,5 [5,9; 6,7]	4,7 [0,0; 5,9]	5,0 [4,6; 6,0]	$\rho_{1,2}=0,02$ $\rho_{1,3}=0,005$ $\rho_{2,3}=0,5$	5,7-7,0
<i>Prevotella spp.</i>	7,1 [4,7; 7,7]	0,0 [0,0; 6,1]	0,0 [0,0; 6,4]	$\rho_{1,2}=0,01$ $\rho_{1,3}=0,8$ $\rho_{2,3}=0,4$	0,0-9,0
<i>Другие</i>					
<i>Akkermansia muciniphila</i>	5,7 [4,3; 6,1]	3,8 [0,0; 7,8]	4,5 [0,8; 7,2]	$\rho_{1,2}=0,5$ $\rho_{1,3}=0,8$ $\rho_{2,3}=0,4$	0,0-8,5
<i>Desulfovibrio spp.</i>	6,0 [4,8; 6,3]	3,5 [0,0; 4,6]	3,2 [0,0; 4,1]	$\rho_{1,2}=0,01$ $\rho_{1,3}=0,002$ $\rho_{2,3}=0,7$	0,0-7,0
<i>Methanobrevibacter spp.</i>	0,0 [0,0; 6,6]	0,0 [0,0; 5,1]	0,0 [0,0; 3,4]	$\rho_{1,2}=0,04$ $\rho_{1,3}=0,3$ $\rho_{2,3}=1,0$	0,0-8,0
Разнообразие, количество таксонов нормобиоты	16 [15; 17]	13 [12; 14]	13 [11,2; 14]	$\rho_{1,2}=0,001$ $\rho_{1,3}=0,005$ $\rho_{2,3}=0,6$	≥ 10
Сумма нормобиоты	8,9 [8,8; 9,1]	9,0 [8,5; 9,1]	8,8 [8,6; 9,0]	$\rho_{1,2}=0,7$ $\rho_{1,3}=0,7$ $\rho_{2,3}=0,9$	8,0-10,2
Доля нормобиоты	98,6 [98,1; 99,3]	94,3 [86,5; 97,7]	95,8 [91,7; 98,1]	$\rho_{1,2}=0,008$ $\rho_{1,3}=0,02$ $\rho_{2,3}=0,7$	≥ 80
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА (ПАТОБИОНТЫ)					
<i>Clostridium difficile gr</i>	5,9 [5,5; 6,3]	4,1 [3,6; 5,6]	5,2 [3,9; 5,8]	$\rho_{1,2}=0,03$ $\rho_{1,3}=0,2$ $\rho_{2,3}=0,2$	4,7-7,0
<i>Clostridium perfringens gr</i>	4,6 [0,0; 5,1]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 4,8]	$\rho_{1,2}=0,02$ $\rho_{1,3}=0,3$ $\rho_{2,3}=0,1$	0,0-6,0
<i>Enterobacterales</i>	5,8 [5,1; 6,8]	7,3 [5,5; 7,7]	7,1 [6,7; 7,4]	$\rho_{1,2}=0,04$ $\rho_{1,3}=0,08$ $\rho_{2,3}=0,8$	6,0-8,5
<i>E.coli</i>	5,3 [4,8; 6,2]	5,6 [0,0; 7,5]	7,0 [5,7; 7,5]	$\rho_{1,2}=0,3$ $\rho_{1,3}=0,049$ $\rho_{2,3}=0,8$	5,5-8,2
<i>Enterococcus spp.</i>	4,9 [4,4; 5,4]	5,3 [5,1; 6,0]	5,6 [5,3; 5,9]	$\rho_{1,2}=0,02$ $\rho_{1,3}=0,04$ $\rho_{2,3}=0,7$	0,0-7,0
<i>Erysipelotrichaceae</i>	6,7 [6,4; 7,3]	6,9 [6,5; 7,3]	7,1 [6,8; 7,3]	$\rho_{1,2}=0,3$ $\rho_{1,3}=0,04$ $\rho_{2,3}=0,7$	5,7-7,5
<i>Peptoniphilaceae</i>	4,7 [4,2; 5,2]	4,9 [0,0; 5,3]	4,6 [0,0; 5,0]	$\rho_{1,2}=0,7$ $\rho_{1,3}=0,1$ $\rho_{2,3}=0,1$	0,0-6,0
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,0 [0,0; 4,6]	4,2 [0,0; 4,5]	0,0 [0,0; 4,3]	$\rho_{1,2}=0,6$ $\rho_{1,3}=0,4$ $\rho_{2,3}=0,2$	0,0-5,5
<i>Fusobacteriaceae</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	$\rho_{1,2}=0,8$ $\rho_{1,3}=0,9$ $\rho_{2,3}=0,8$	0,0-6,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,0 [0,0; 4,5]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 3,0]	$\rho_{1,2}=0,6$ $\rho_{1,3}=0,3$ $\rho_{2,3}=0,7$	0,0-5,5
Сумма УПМ	7,3 [6,7; 7,5]	7,6 [7,2; 7,8]	7,5 [7,1; 7,6]	$\rho_{1,2}=0,02$ $\rho_{1,3}=0,05$ $\rho_{2,3}=0,9$	5,9-8,5
Доля УПМ	1,4 [0,7; 1,9]	5,7 [2,3; 13,5]	4,2 [1,9; 8,3]	$\rho_{1,2}=0,01$ $\rho_{1,3}=0,03$ $\rho_{2,3}=0,6$	0-20

Представитель микробиоты, Lg (ГЭ/г кала)*	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты в динамике Me [Q25–Q75]				
	До ХТ, n=17 чел.	Через 2 мес., n=17 чел.	Через 4 мес., n=14 чел.	p Вилкоксона	Референтный интервал
	1	2	3		
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ					
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 3,7]	0,0 [0,0; 0,0]	$p_{1,2}=0,04$ $p_{1,3}=1,0$ $p_{2,3}=0,2$	0,0-4,4
<i>srr2</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	$p_{1,2}=0,1$ $p_{1,3}=1,0$ $p_{2,3}=0,2$	
<i>Clostridioides difficile</i>	0,0 [0,0; 0,0]	4,1 [0,0; 5,2]	4,8 [0,9; 5,5]	$p_{1,2}=0,006$ $p_{1,3}=0,006$ $p_{2,3}=0,7$	0,0
<i>cdtA cdtB</i>	0,0 [0,0; 0,0]	4,2 [0,0; 5,4]	4,9 [0,9; 5,6]	$p_{1,2}=0,006$ $p_{1,3}=0,006$ $p_{2,3}=1,0$	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	$p_{1,2}=0,4$ $p_{1,3}=1,0$ $p_{2,3}=1,0$	0,0-4,5
<i>mecA</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	$p_{1,2}=NA$ $p_{1,3}=0,4$ $p_{2,3}=0,4$	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ					
<i>Candida spp.</i>	6,2 [5,5; 6,8]	6,0 [5,3; 6,3]	6,0 [5,3; 6,8]	$p_{1,2}=0,4$ $p_{1,3}=0,3$ $p_{2,3}=0,8$	0,0-6,5
<i>C.albicans</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	$p_{1,2}=1$ $p_{1,3}=NA$ $p_{2,3}=NA$	0,0

*единицы измерения Lg X означает 10x (десятичный логарифм количества геном-эквивалентов микроорганизмов и факторов патогенности в 1,0 г клинического материала)

*units of measurement Lg X means 10x (the decimal logarithm of the number of genome equivalents of microorganisms and pathogenicity factors in 1.0 g of the specimen)

ных показателях на фоне ХТ не выходили за пределы референтного интервала.

Среди маркеров патогенности к 2 и 4 мес. ХТ по сравнению с результатом до ХТ отмечено статистически значимое повышение количества *Streptococcus agalactiae*, *Clostridioides difficile* с генами токсигенности (*cdtA cdtB*), которые до начала ХТ не определялись.

Выявленная динамика микробиоты в процессе ХТ отразилась на показателе разнообразия нормобиоты, а также на соотношении долей нормобиоты и УПМ. Отмечено статистически значимое снижение показателя разнообразия нормобиоты в процессе ХТ: с 16 [15; 17] (Lg (ГЭ/г) до ХТ, до 13 [12; 14] (Lg (ГЭ/г), $p=0,001$ к 2 мес. ХТ, и до 13 [11,2; 14] (Lg (ГЭ/г), $p=0,005$ к 4 мес. ХТ. Уменьшилась доля нормобиоты – 98,6% [98,1; 99,3], 94,3% [86,5; 97,7], $p=0,008$, 95,8% [91,7; 98,1], $p=0,02$, соответственно, до ХТ, через 2 и 4 мес. ХТ. В эти же сроки, соответственно, отмечено статистически значимое увеличение доли УПМ – 1,4% [0,7; 1,9], 5,7% [2,3; 13,5], $p=0,01$, 4,2% [1,9; 8,3], $p=0,03$. При этом значения показателей долей нормобиоты и УПМ на протяжении всего периода

наблюдения не выходили за рамки референтных значений.

Длительность химиотерапии не оказала отрицательного влияния на количественный уровень грибов рода *Candida spp.* и на ряд бактериальных представителей.

Результаты оценки влияния ХТ ЛУ ТБ на альфа-разнообразие микробиоты кишечника.

Альфа-разнообразие (таксономическое богатство микробиоты), отражающее количество различных видов микроорганизмов в составе кишечной микробиоты в одном образце, является важным показателем состояния микробиоценоза кишечника. Высокий уровень таксономического богатства является ключевым признаком стабильности, т.к. за счет механизмов регуляции и компенсации функции исчезнувших бактерий возьмут на себя бактерии других родов и видов, и ключевые функции микробиома не пострадают. Анализ разнообразия бактериальных сообществ по индексу Шеннона (альфа-разнообразие микробиоты) показал снижение показателя в период ХТ: до ХТ – 1,65 [1,42; 1,68], через 2 мес. ХТ – 1,41 [1,1; 1,7], $p=0,3$, через 4 мес. ХТ – 1,39 [1,0; 1,46], $p=0,04$ (рис. 3).

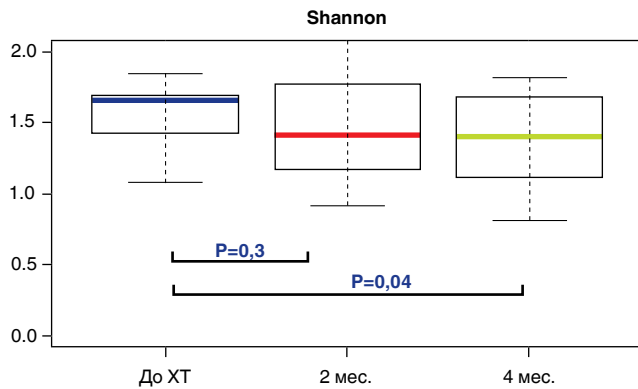


Рис. 3. Альфа-разнообразие микробиоты (Индекс Шеннона) у детей на разных сроках ХТ

Fig. 3. Alpha-diversity of microbiota (Shannon Index) in children at different stages of chemotherapy

Результаты динамики частоты регистрации отклонений абсолютного количества от референтных значений по отдельным представителям микробиоты кишечника у детей на фоне ХТ ЛУ ТБ.

У детей в процессе ХТ отмечалась динамика состава микробиоты кишечника со снижением количества

некоторых представителей кишечной микробиоты по сравнению с референтными значениями (рис. 4).

Статистически значимая разница изменений количественных показателей у представителей нормобиоты по сравнению с исходными данными отмечена для 5 симбионтов.

Среди представителей филума *Actinomycetota* (*Actinobacteria*): у *Bifidobacterium spp.* до ХТ показатели у всех пациентов укладывались в референтные интервалы, через 2 и 4 мес. ХТ снижение абсолютного количества ниже порогового уровня зарегистрировано в 100% случаев (17 чел.), $p < 0,001$; *Coriobacteriia* – до ХТ снижение установлено у 17,6% (3 чел.), к 2 мес. ХТ – у 70,6% (12 чел.), $p = 0,005$, к 4 мес. ХТ – у 35,7% (5 чел.), $p = 0,2$. По сравнению с исходными данными статистически значимо увеличилась частота регистрации снижения абсолютного количества представителей филума *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*): *Butyrivimonas spp.* – до начала ХТ в 47,1% случаев (8 чел.), к 2 мес. ХТ – в 88,2% (15 чел.), $p = 0,01$, к 4 мес. ХТ – в 92,8% (13 чел.), $p = 0,01$, *Parabacteroides spp.* – в 11,8% (2 чел.), у 64,7% (11 чел.), $p = 0,004$, в 64,3% (9 чел.), $p = 0,004$ случаев соответственно.

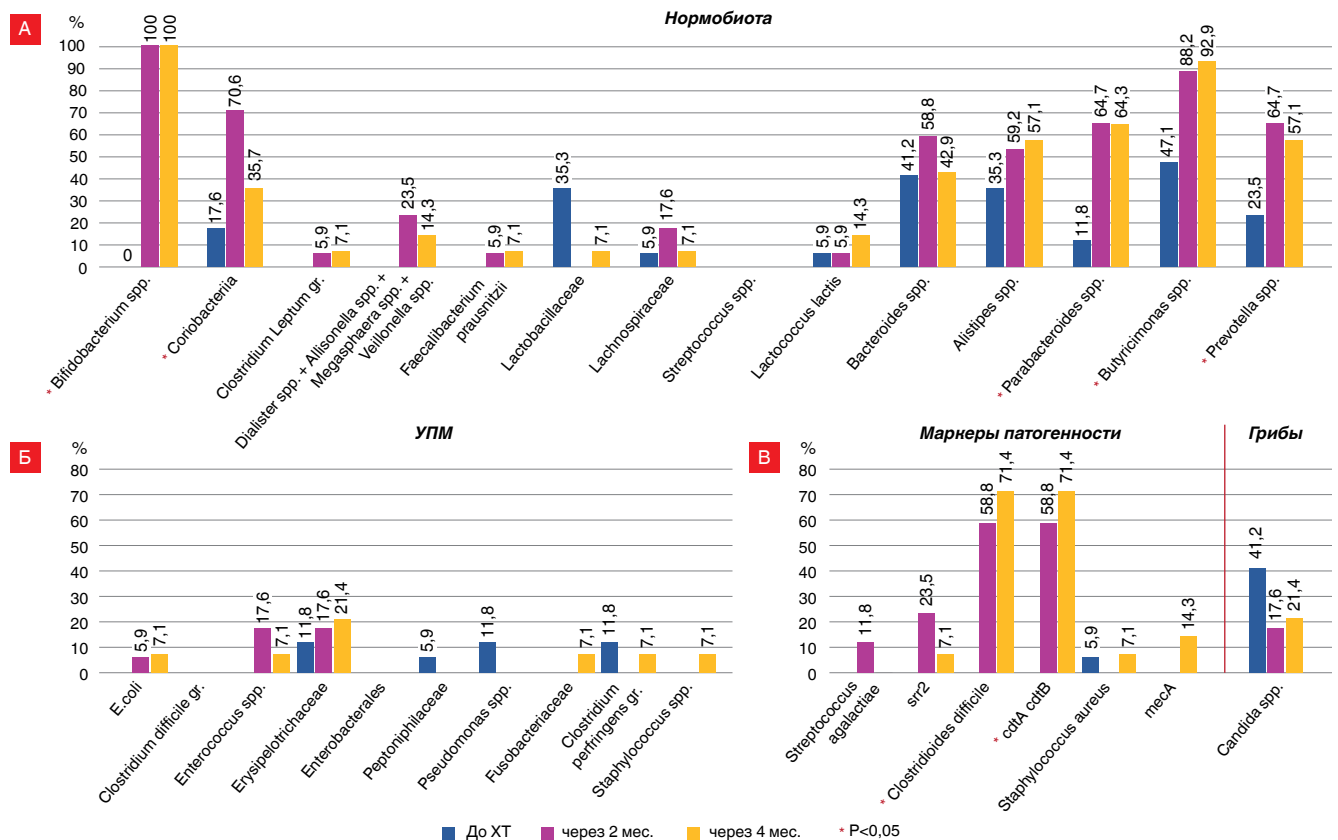


Рис. 4. Частота (%) регистрации сниженного абсолютного количества отдельных представителей нормобиоты кишечника и повышенного абсолютного количества УПМ и маркеров патогенности на разных сроках ХТ по сравнению с референтными значениями;

Fig. 4. Frequency (%) of registration of a reduced absolute number of individual representatives of intestinal normobiota and an elevated absolute number of CPB and pathogenicity markers at different stages of chemotherapy compared to reference values

*указаны статистически значимые отличия показателя по сравнению с данными до ХТ

* Statistically significant differences in the rates versus values before chemotherapy are presented

Выводы

Таким образом, максимальная частота регистрации снижения по сравнению с референтными значениями абсолютного количества по отдельным представителям нормобиоты определялась к 2 мес. лечения с сохранением значений на том же уровне к 4 мес. ХТ. Статистически значимого повышения количественного уровня представителей УПМ по сравнению с референтными значениями не отмечено. Среди маркеров патогенности статистически значимо увеличилась частота регистрации повышенного абсолютного количества токсигенного штамма *Clostridioides difficile* с *tcdA*, *tcdB* – 0% (0 чел.), 58,8% (10 чел.), $p < 0,001$, 71,4% (10 чел.), $p < 0,001$, соответственно, до ХТ, к 2 мес. и к 4 мес. ХТ.

На фоне проведения ХТ ЛУ ТБ наиболее выраженные нарушения в составе кишечной нормобиоты коснулись представителей филума *Actinomycetota* (*Actinobacteria*) и *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*). У представителей филума *Actinomycetota* до начала ХТ снижение абсолютного количества по сравнению с референтными значениями выявлено в 17,6% случаев (3 чел.), к 2 и 4 мес. ХТ определялось в 100% случаев (17 чел.), $p < 0,001$. У представителей филума *Bacteroidota* до ХТ снижение абсолютного количества выявлено у 47,1% случаев (8 чел.), к 2 мес. ХТ – у 88,2% (15 чел.), $p = 0,01$, к 4 мес. ХТ – у 92,9% (13 чел.), $p = 0,008$. Не отмечено динамики во время ХТ у представителей филума *Bacillota* (*Firmicutes*): их сниженное абсолютное количество регистрировалось с одинаковой частотой на всех сроках наблюдения – 35,3% (6 чел.), 35,3% (6 чел.), 28,6% (4 чел.), соответственно, до ХТ, через 2 и 4 мес. ХТ.

1. Химиотерапия лекарственно-устойчивого туберкулеза отрицательно влияет на микробиоту кишечника у детей: отмечено статистически значимое снижение (в пределах референтных значений) показателя разнообразия микробиоты фекальных масс, уменьшение доли нормобиоты и увеличение доли УПМ к 2 мес. ХТ, сохранение этих изменений к 4 мес. ХТ.

2. Максимально выраженные нарушения микробиоценоза кишечника по частоте регистрации сниженного абсолютного количества по сравнению с референтными значениями по отдельным представителям нормобиоты были выявлены к 2 мес. ХТ с сохранением или некоторым улучшением изменений к 4 мес. ХТ. Среди представителей филума *Actinomycetota* (*Actinobacteria*) – у *Bifidobacterium* spp. (0%, 100%, $p < 0,001$, 100%), соответственно, до ХТ, через 2 и 4 мес. ХТ; и *Coriobacteriia* (17,6%, 70,6%, $p < 0,005$, 35,7% соответственно), среди представителей филума *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*) – у *Butyrivimonas* spp. (47,1%, 88,2%, $p < 0,01$, 92,8% соответственно), *Parabacteroides* spp. (11,8%, 64,7%, $p < 0,004$, 64,3% соответственно).

3. К 2 мес. ХТ в фекальных массах были выявлены представители патогенной микробиоты – *Clostridioides difficile* с генами токсигенности *cdtA* и *cdtB*, которых до начала ХТ не было. С увеличением срока ХТ частота регистрации (0%, 58,8%, 71,4%, соответственно, до ХТ, через 2 и 4 мес. ХТ, $p < 0,001$) и количественный уровень Lg (ГЭ/г) их (0,0 [0,0; 0,0], 4,1 [0,0; 5,2], $p < 0,0064$, 8 [0,9; 5,5], соответственно срокам) статистически значимо увеличивались.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Работа выполнена в рамках НИОКТР ФГБНУ «ЦНИИТ» Рег. № 123061500085-1 «Комплексное лечение детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и дисбиозом кишечника».

This research was carried out within the framework of the R&D program of Central Tuberculosis Research Institute, Reg. No. 123061500085-1 on Complex Treatment of Children with Newly Diagnosed Respiratory Tuberculosis and Intestinal Dysbiosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д. Роль низкомолекулярных метаболитов кишечной микробиоты в патогенезе, диагностике и профилактике колоректального рака // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 139, № 3. – С. 13-21.
2. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации. РОФ. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/507_3. [Дата обращения 07.01.2025].
3. Усенко Д.В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 2(II). – С. 96-99.
4. Chunxi L., Haiyue L., Yanxia L., Jianbing P., Jin S. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence // J Immunol Res. – 2020. – № 1. – P. 2340670. <https://doi.org/10.1155/2020/2340670>

REFERENCES

1. Ardatskaya M.D. The role of low molecular weight metabolites of the intestinal microbiota in the pathogenesis, diagnosis and prevention of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2017, vol. 139, no. 3, pp. 13-21. (In Russ.)
2. *Tuberkulez u detey. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in children. Guidelines]. RSP Publ., 2024. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/507_3. Accessed January 7, 2025
3. Usenko D.V. Antibiotic-induced changes in the microbiota of the gastrointestinal tract and their correction. *RMJ*, 2018, vol. 26, no. 2 (II), pp. 96-99. (In Russ.)
4. Chunxi L., Haiyue L., Yanxia L., Jianbing P., Jin S. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence. *J. Immunol. Res.*, 2020, no. 1, pp. 2340670. <https://doi.org/10.1155/2020/2340670>

- Edlund C., Beyer G., Hiemer-Bau M., Ziege S., Lode H., Nord C.E. Comparative effects of moxifloxacin and clarithromycin on the normal intestinal microflora // *Scand J Infect Dis.* – 2000. – Vol. 32, № 1. – P. 81-85. <https://doi.org/10.1080/00365540050164272>
- Lode H., Von der Hoh N., Ziege S., et al. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora // *Scand J Infect Dis.* – 2001. – Vol. 33, № 12. – P. 899-903.
- Lynch S. The human intestinal microbiome in health and disease // *The new England journal of medicine.* – 2016. – Vol. 375, № 24. – P. 2369-2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
- Queen J., Zhang J., Sears C.L. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile* // *Gut Microbes.* – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 1092-1103. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1706425>
- Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., Sdepanian V.L., Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 572912. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
- Rui L., Zhengsheng M., Xujun Y., Tao Zuo H. Gut Microbiome and Liver Diseases: From Correlation to Causation // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 1017. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051017>
- Torun A. Intestinal Microbiota in Common Chronic Inflammatory Disorders Affecting Children // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – P. 642166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.642166>
- Xing R., Liu H., Qi X., Pan L. Measuring the process and rate of exogenous DNA degradation during digestion in mice // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 6463. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10340-7>
- Edlund C., Beyer G., Hiemer-Bau M., Ziege S., Lode H., Nord C.E. Comparative effects of moxifloxacin and clarithromycin on the normal intestinal microflora. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 32, no. 1, pp. 81-85. <https://doi.org/10.1080/00365540050164272>
- Lode H., Von der Hoh N., Ziege S. et al. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 33, no. 12, pp. 899-903.
- Lynch S. The human intestinal microbiome in health and disease. *The New England Journal of Medicine*, 2016, vol. 375, no. 24, pp. 2369-2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
- Queen J., Zhang J., Sears C.L. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile*. *Gut Microbes*, 2020, vol. 11, no. 4, pp. 1092-1103. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1706425>
- Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., Sdepanian V.L., Cohen H. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, vol. 24, no. 10, pp. 572912. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
- Rui L., Zhengsheng M., Xujun Y., Tao Zuo H. Gut microbiome and liver diseases: from correlation to causation. *Microorganisms*, 2021, vol. 9, no. 5, pp. 1017. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051017>
- Torun A. Intestinal microbiota in common chronic inflammatory disorders affecting children. *Front Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 642166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.642166>
- Xing R., Liu H., Qi X., Pan L. Measuring the process and rate of exogenous DNA degradation during digestion in mice. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 6463. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10340-7>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел.: +7 (499) 785-30-23

Юхименко Наталья Валентиновна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9455-5597>

Стерликова Светлана Сергеевна
Врач младшего детского отделения
E-mail: detstvocniit@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9885-4108>

Каюкова Светлана Ивановна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии,
профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
E-mail: kajukovalnp@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5233-3515>

Губкина Марина Федоровна
Д. м. н., главный научный сотрудник
детско-подросткового отдела, профессор кафедры
фтизиатрии РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
E-mail: detstvocniit@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9724-9862>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-30-23

Natalya V. Yukhimenko
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9455-5597>

Svetlana S. Sterlikova
Physician of Junior Children Department
Email: detstvocniit@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9885-4108>

Sveltana I. Kayukova
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Immunology Department, Professor of Phthisiology
Department, Pirogov Russian National Research Medical
University, Russian Ministry of Health
Email: kajukovalnp@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5233-3515>

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: detstvocniit@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9724-9862>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Тел.: +7 (495) 531-44-44

Донников Андрей Евгеньевич

К. м. н., заведующий лабораторией
молекулярно-генетических методов, доцент кафедры
клинической лабораторной диагностики,
медицинской микробиологии и патологической анатомии
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
E-mail: a_donnikov@oparina4.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3504-2406>

V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics,
Gynecology and Perinatal Medicine, Russian Ministry
of Health
4 Akademika Oparina St., Moscow, 117997
Phone: +7 (495) 531-44-44

Andrey E. Donnikov

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory
of Molecular Genetic Methods, Associate Professor
of Department of Clinical Laboratory Diagnostics,
Medical Microbiology and Pathological Anatomy,
Post-Graduate Education Academy of the Russian Federal
Medical Biological Agency
Email: a_donnikov@oparina4.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3504-2406>

Поступила 14.03.2025

Submitted as of 14.03.2025