



Сравнительная характеристика генов антибиотикорезистентности в микробном сообществе фекалий здорового контроля и больных туберкулезом легких до и после противотуберкулезной терапии

М.М. ЮНУСБАЕВА¹, Л.Я. БОРОДИНА², С.С. РЯХОВСКИЙ³, А.Б. ЮНУСБАЕВА^{1,4}, Р.Ш. АЛТЫНБАЕВ⁵, Д.М. САБИРОВА¹, Б.Б. ЮНУСБАЕВ^{1,6}

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

² ГБУЗ «Республиканский клинический фтизиопульмонологический центр», г. Уфа, РФ

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения», г. Санкт-Петербург, РФ

⁵ ФГБН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, РФ

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение разнообразия и распределения генов антибиотикорезистентности в микробном сообществе фекалий больных туберкулезом легких и здорового контроля, а также анализ влияния длительной многокомпонентной химиотерапии на структуру резистоста фекалий больных туберкулезом.

Материалы и методы. В работе использовали образцы метагеномной ДНК, полученной из фекальных образцов пациентов, больных туберкулезом легких, и здоровых добровольцев. Анализ метагеномных данных проводился с использованием пакетов программ microbiome среды R и базы данных по аннотации генов антибиотикорезистентности CARD.

Результаты исследования. Микробное сообщество фекалий пациентов с туберкулезом демонстрирует высокое разнообразие генов антибиотикорезистентности по сравнению со здоровым контролем. Противотуберкулезная терапия незначительно снижает разнообразие генов резистентности. Гены устойчивости к тетрациклинам являются наиболее распространенными в микробиоме кишечника, далее следуют гены устойчивости к линкозамидам, макролидам и аминогликозидам. Микробное сообщество фекалий больных туберкулезом дополнительно обогащено генами резистентности к фторхинолонам, аминокумаринам, бета-лактамам и пептидным антибиотикам. Основной резервуар генов резистентности здорового микробиома формируют представители филумов *Bacteroidota* и *Bacillota*, тогда как резистом фекалий больных туберкулезом в первую очередь определяют гены, аннотированные в *Pseudomonadota* (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Vibrio*) и *Bacillota* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Enterococcus*). Парное сравнение метагеномных данных больных туберкулезом до и после химиотерапии позволило выявить четыре гена: *pmrA*, *Bado_rpoB_RIF*, *nptA* и *AAC(6')-Ib7*, количество которых увеличилось на фоне противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: туберкулез, резистом кишечника, микробиом, ген устойчивости к антибиотикам, антибиотик.

Для цитирования: Юнусбаева М.М., Бородина Л.Я., Ряховский С.С., Юнусбаева А.Б., Р.Ш. Алтынбаев Р.Ш., Сабирова Д.М., Юнусбаев Б.Б. Сравнительная характеристика генов антибиотикорезистентности в микробном сообществе фекалий здорового контроля и больных туберкулезом легких до и после противотуберкулезной терапии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 26–38. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-26-38>

Comparative Characteristics of Antibiotic Resistance Genes in the Fecal Microbial Community of Healthy Controls and Pulmonary Tuberculosis Patients before and after Antituberculosis Treatment

М.М. YUNUSBAEVA¹, L.Ya. BORODINA², S.S. RYAKHOVSKY³, A.B. YUNUSBAYEVA^{1,4}, R.Sh. ALTINBAEV⁵, D.M. SABIROVA¹, B.B. YUNUSBAYEV^{1,6}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² Republican Clinical Phthisiopulmonology Center, Ufa, Russia

³ ITMO University, St. Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, St. Petersburg, Russian

⁵ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁶ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to investigate the diversity and distribution of antibiotic resistance genes within the fecal microbial community of patients with pulmonary tuberculosis (TB) compared to controls, and to analyze the impact of long-term multicomponent chemotherapy on the fecal resistome structure in TB patients.

Materials and methods. Metagenomic DNA samples obtained from fecal specimens of pulmonary TB patients and healthy individuals were used in this study. The metagenomic data analysis was performed using the microbiome R package and the Comprehensive Antibiotic Resistance Gene Annotation Database (CARD)

Results. The fecal microbial community of TB patients demonstrates high diversity of antibiotic resistance genes compared to healthy controls. TB therapy slightly reduces the diversity of resistance genes. Tetracycline resistance genes are the most abundant in the gut microbiome, followed by genes conferring resistance to lincosamides, macrolides, and aminoglycosides. The fecal microbial community of TB patients additionally harbors genes conferring resistance to fluoroquinolones, aminocoumarins, beta-lactam, and peptide antibiotics. In the healthy microbiome, the main reservoir of resistance genes is comprised of members of *Bacteroidota* and *Bacillota* phyla. In contrast, the fecal resistome of TB patients is primarily driven by genes annotated within *Pseudomonadota* (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Vibrio*) and *Bacillota* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Enterococcus*). A pairwise comparison of metagenomic data of TB patients before and after chemotherapy identified four genes (*pmrA*, *Bado_rpoB_RIF*, *npmA* and *AAC(6')-Ib7*) whose abundance increased during TB treatment.

Keywords: tuberculosis, gut resistome, microbiome, antibiotic resistance gene, antibiotic.

For citation: Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Ryakhovsky S.S., Yunusbayeva A.B., Altinbaev R.Sh., Sabirova D.M., Yunusbayev B.B. Comparative characteristics of antibiotic resistance genes in the fecal microbial community of healthy controls and pulmonary tuberculosis patients before and after antituberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 26–38. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-26-38>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Milyausha M. Yunusbaeva
Email: milyausha_ufa@mail.ru

Введение

Туберкулез (ТБ) представляет собой сложное в плане лечения инфекционное заболевание, где для элиминации *M. tuberculosis* используется длительная многокомпонентная химиотерапия, в том числе антибиотиками. Однако длительный прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) оказывает существенное влияние на всю микрофлору человека и может способствовать распространению устойчивых к антибиотикам бактерий, населяющих различные биотопы организма (кишечник, легкие, мочеполовая система). Как результат, мы можем столкнуться с дополнительной проблемой при лечении туберкулеза – присоединением неспецифической флоры, которая может как осложнить течение заболевания, так и способствовать развитию микст-инфекций.

Кишечник человека представляет собой густонаселенную микробную экосистему, называемую микробиотой, которая предполагает широкие возможности для обмена генетическим материалом. Кишечный метабеном (совокупность генов микроорганизмов кишечника) является естественным резервуаром генов устойчивости к антибиотикам

(antibiotic resistance genes – ARGs), известным также как кишечный резистом. Гены, обуславливающие устойчивость к антибиотикам, повсеместно присутствуют в микробиоме кишечника человека, обеспечивая природную резистентность или низкую чувствительность к антибиотикам [4]. Горизонтальный перенос генетического материала, включая гены устойчивости к антибиотикам, является частым явлением в микробном сообществе кишечника и в основном характерен для представителей доминирующих в микробиоме филумов *Bacteroidota* (синоним *Bacteroidetes*) и *Bacillota* (*Firmicutes*), а также хорошо представлен у *Pseudomonadota* (*Proteobacteria*). Считается, что перенос генов резистентности от симбионтов к обитающим в кишечнике условно-патогенным микроорганизмам является относительно редким явлением. Однако в ряде работ было продемонстрировано общее происхождение детерминант резистентности к ванкомицину для анаэробных кишечных комменсалов и нозокомиального патогена *Enterococcus faecium* [5, 6, 9, 11, 19]. Таким образом, микробное сообщество кишечника представляет собой сложное сообщество как потенциально патогенных, так и безвредных или полезных микроорганизмов, между которыми

ми регулярно происходит горизонтальный обмен генетическими детерминантами устойчивости [7, 10, 15, 17]. Поскольку образец кала представляет собой совокупность микроорганизмов, прошедших через толстый кишечник и выведенных из организма, исследование микробного сообщества фекалий является одним из методов оценки состояния кишечного микробиома. Микробное сообщество фекалий отражает характерные изменения кишечного микробиома и может быть использовано для оценки состояния кишечного микробиома у пациентов с ТБ.

Цель исследования

Изучить разнообразие и распределение генов устойчивости к антибиотикам в микробном сообществе фекалий у больных туберкулезом и здорового контроля, оценить влияние длительной многокомпонентной терапии на структуру резистома фекалий у больных туберкулезом.

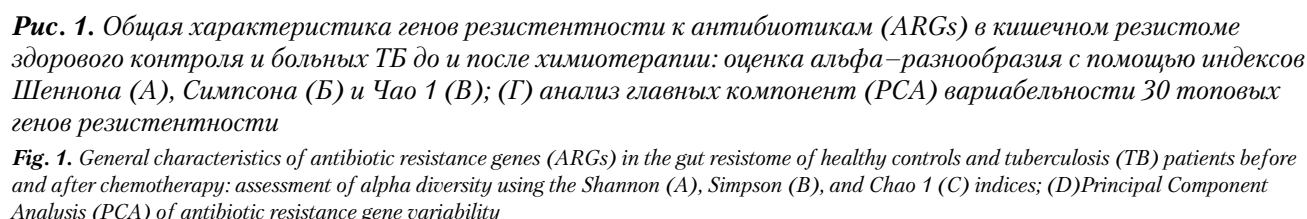
Материалы и методы

Участники исследования. В работе использовали образцы метагеномной ДНК, полученной из фекалий больных ТБ (группа ТД) и здоровых добровольцев (группа контроль). Парные образцы кала от 33 пациентов с туберкулезом легких до начала (группа ТБ до) и через 2 месяца противотуберкулезной терапии (ПТТ) (группа ТБ после) отбирались на базе Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера (РКПТД) (Уфа) в 2019–2021 гг. Критерии включения в исследование: возраст 25–55 лет; впервые выявленный туберкулез легких, подтвержденный микробиологическими и/или молекулярно-генетическими методами выявления ТБ (ПЦР тест, микроскопия с окраской по Цилю – Нильсену, люминесцентная микроскопия, посев мокроты на жидкие и плотные питательные среды); отсутствие ВИЧ-инфекции. Критериями невключения были серьезные сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные заболевания, алкоголизм, психические расстройства), внелегочный туберкулез, беременность или кормление грудью. В структуре клинических форм преобладали инфильтративный туберкулез легких (65,2%), диссеминированный туберкулез (30,4%) и казеозная пневмония (4,3%). Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания, действовавшими в период забора биоматериала (2019–2021 гг.); 24 (72,7%) пациента получали лечение по режиму лекарственно-чувствительного ТБ, 2 (6,1%) пациента – по режиму полирезистентного ТБ и 7 (21,2%) пациентов – по режиму ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Средний возраст пациентов 1 группы, среди которых было

19 (57,6%) мужчин и 14 (42,4%) женщин, составил 43 года (IQR 34,5–55 лет). Группа контроль ($n = 46$) была сформирована из сотрудников Института биохимии и генетики УФИЦ РАН (Уфа, Россия), которые не состояли на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере г. Уфы и не имели каких-либо патологических изменений при рентгенографии органов грудной клетки. Анкетирование при формировании группы ЗД также позволило не включать в нее лиц с различными сопутствующими аутоиммунными, инфекционными и желудочно-кишечными заболеваниями. Все участники предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и анонимную обработку данных.

Сбор образцов кала, выделение ДНК и секвенирование. Свежие образцы фекалий участников собирали в стерильные одноразовые контейнеры, которые доставляли в бактериологическую лабораторию ГБУЗ РКПТД и замораживали при температуре -80°C . Метагеномную ДНК экстрагировали из 200 мг фекалий с использованием набора QIAamp DNA Stool Mini Kit (QIAGEN). Библиотеки секвенирования были созданы с использованием набора TruSeq DNA PCR-Free (Illumina, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Полногеномное секвенирование проводилось на платформе Illumina HiSeq2500. В среднем для каждого образца получено более 30 млн ридов секвенирования, что классифицируется как глубокое секвенирование.

Биоинформатический анализ метагеномных данных. Первоначальный контроль качества данных секвенирования, удаление адаптеров и чрезмерно коротких ридов, а также удаление ДНК человека были выполнены последовательно с помощью программ FastQC v0.11.9, fastp v0.23.2 и KneadData v0.10.0 [3, 23]. Принадлежность ридов секвенирования к известным генам антибиотикоустойчивости определяли с помощью базы данных CARD (The Comprehensive Antibiotic Resistance Database, <https://card.mcmaster.ca/>). Набор утилит в данной платформе позволяет выполнить весь комплекс аннотаций ридов секвенирования и выявить, какие гены антибиотикорезистентности присутствуют в суммарном резистоме и какие конкретно бактериальные таксоны их аккумулируют. Композиция видового состава была определена на базе известных референсных геномов базы данных RefSeq [20] согласно общедоступному протоколу и набору утилит <https://github.com/knights-lab/SHOGUN>. Определение таксонов микроорганизмов и оценка их относительной численности проводились на базе маркерных генов с использованием программы MetaPhlAn4 [1]. Последующий анализ метагеномных данных проводился с использованием пакетов программ microbiome программной среды R (<https://www.r-project.org/>). Индексы альфа – разнообразия рассчитывали в пакете программ vegan



бактериального резистом фекалий в группах ТБ до и ТБ после по сравнению с группой контроль ($p < 0,0001$) (рис. 1 А-В). При этом двухмесячный курс химиотерапии ТБ не оказывал значительного негативного влияния на разнообразие генов резистентности в кишечнике, значимой разницы между группами ТБ до и ТБ после не было ($p > 0,05$) (рис. 1 А-В). Анализ главных компонент (РСА) вариабельности генов антибиотикорезистентности показал, что резистом фекалий обеих групп больных ТБ значительно отличается и содержит отличный набор генов устойчивости от группы контроля (рис. 1 Г). РСА отделил больных ТБ от здорового контроля как вдоль первой оси компонент (first Principal Component – PC1), так и второй (PC2). PC1 объяснял наибольшее количество вариаций (46,9%), тогда как PC2 – 6,4%. Эти данные свидетельствуют об отличиях между резистомом фекалий больных ТБ и здорового контроля. Четкое разделение по главным компонентам вариабельности предполагает, что туберкулезный процесс оказывает значительное влияние на структуру резистом фекалий.

Общая характеристика генов антибиотикорезистентности в бактериальном сообществе фекалий участников групп ТБ и контроля.

Классификация генов антибиотикорезистентности по химической структуре антибиотика позволила сгруппировать аннотированные гены устойчивости в 21 класс антибактериальных препаратов (рис. 2).

Самыми распространенными генами во всех трех группах (контроль, ТБ до, ТБ после) были гены устойчивости к тетрациклинам (рис. 2), с процентным содержанием ARGs – 47,2%, 30,7% и 32% соответственно. Вторым по распространенности подтипом ARG в группе контроль были гены устойчивости к линкозамидам (22,6%), третью позицию занимали аминогликозиды (5,4%). В группе ТБ вторую позицию занимали также линкозамиды в группе ТБ до – 11,4%, в группе ТБ – 9,4%, а вот третьими по частоте были уже фторхинолоны – 9,1% и 9,9% соответственно (рис. 2). В дополнение к вышесказанному, гены устойчивости к аминогликозидам, бета-лактамам и макролидам также были хорошо распространены в микробиоме фекалий трех исследуемых групп. Важно отметить, что резистом фекалий пациентов в группе ТБ до демонстрирует значительное обогащение микробного сообщества фекалий генами антибиотикорезистентности (рис. 2). Обогащение ARGs микробного сообщества фекалий в группе ТБ до свидетельствует об увеличении в микробиоме кишечника бактериальных таксонов, аккумулирующих в себе широкий спектр генов резистентности. Данное предположение подтверждается нашей ранней работой, в которой было показано, что структура микробиома фекалий больных с впервые выявленным туберкулезом легких, не получавших лечения, отличается от микробного сообщества здорового контроля существенным уве-

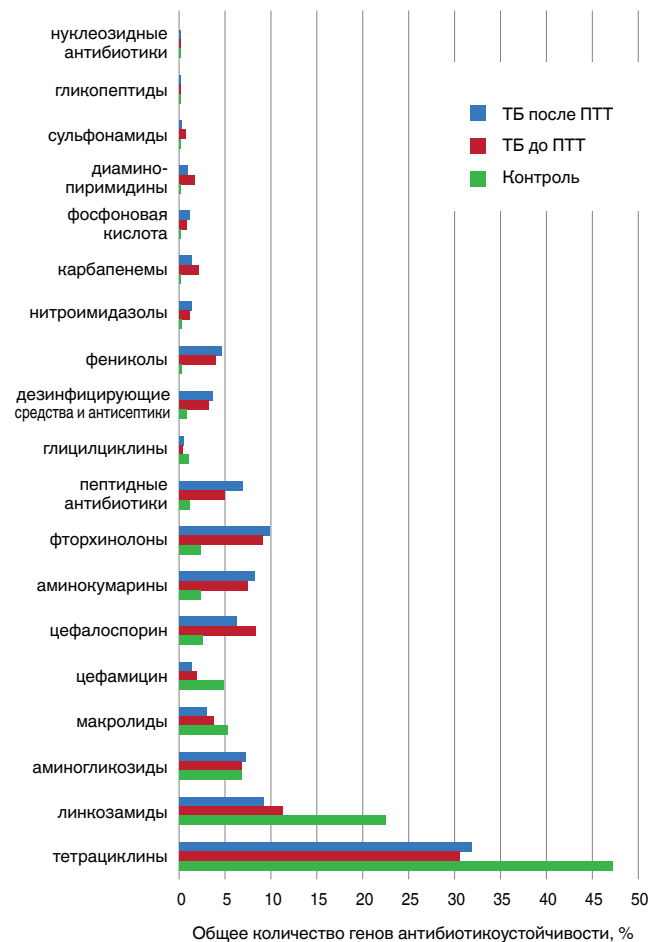


Рис. 2. Гены устойчивости к 19 классам антибиотиков в кишечном микробиоме контрольной группы и больных ТБ до и после химиотерапии

Fig. 2. Antibiotic resistance genes to 19 classes of antibiotics in the gut microbiome of controls and TB patients before and after chemotherapy

личением численности представителей филумов *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* и снижением доли *Bacteroidetes* [25]. Схожие изменения в таксономическом составе микробного сообщества фекалий при ТБ также представлены в других исследованиях [8, 24, 26].

Сравнительный анализ резистомов фекалий пациентов групп ТБ до и ТБ после не выявил статистически значимых различий (рис. 2, $p > 0,05$). Обе группы характеризовались схожим распределением ARGs к ключевым антибактериальным препаратам (рис. 2, 3). Так, представленность генов антибиотикорезистентности к фторхинолонам и аминогликозидам, применяемым для лечения ТБ, не показала статистически значимых отличий между группами ТБ ($p > 0,05$). Следует отметить, что устойчивость кишечных бактерий к фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин) преимущественно обусловлена активным выведением этих препаратов через специализированные белковые помпы – эффлюкс-ные насосы (например, *MdtK* (ARO:3001327), *MdtE* (ARO:3000795), *emrR* (ARO:3000516)) (рис. 3), а не

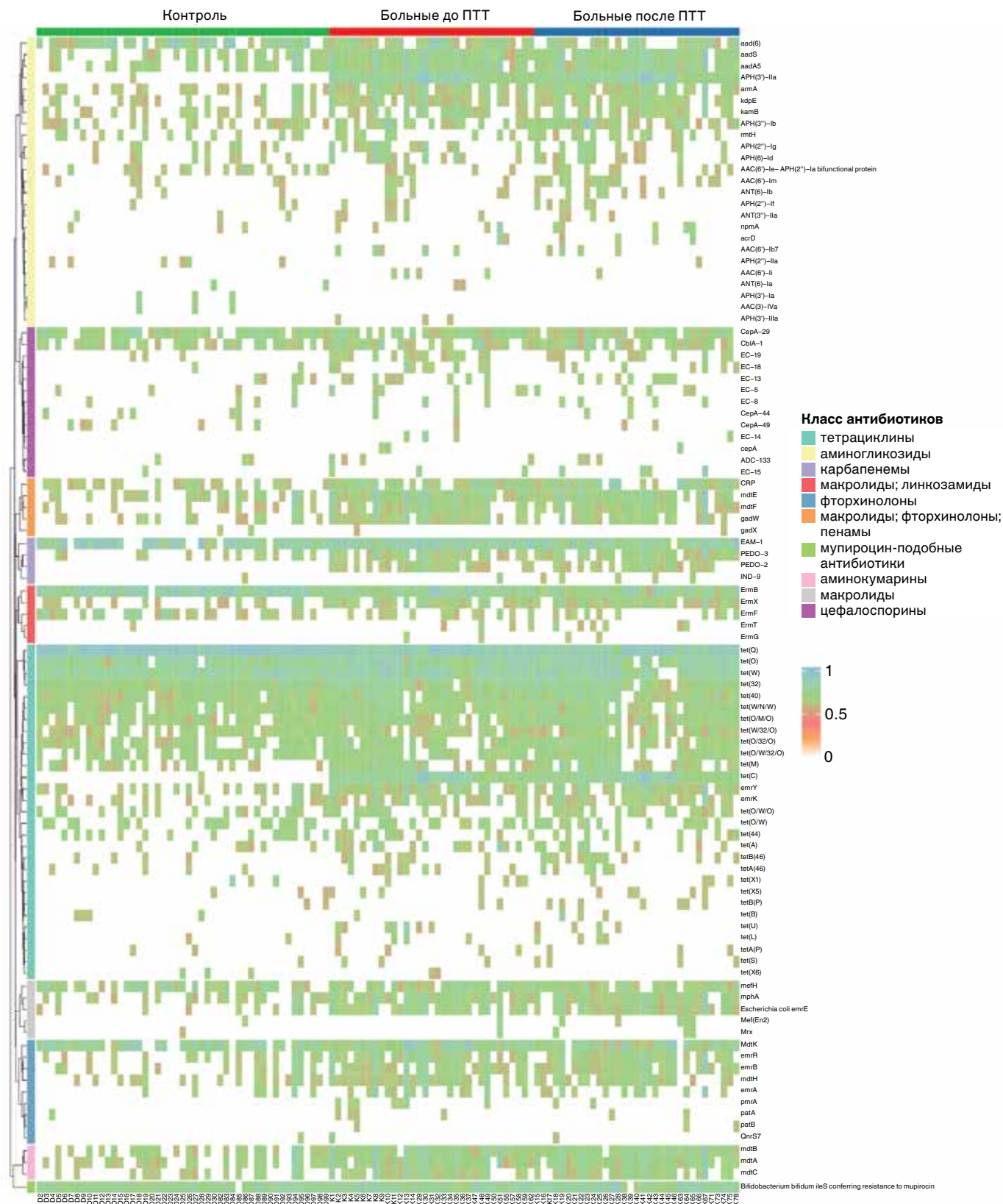


Рис. 3. Тепловая карта распределения генов устойчивости к противомикробным препаратам в контрольной группе и у больных ТБ до и после химиотерапии. Генетические детерминанты устойчивости сгруппированы в соответствии с классами антимикробных препаратов, которые обозначены разными цветами. Относительное содержание генов антибиотикоустойчивости (ARGs) в диапазоне от 0 до 1 обозначено градиентом цвета от желтого к голубому

Fig. 3. Heatmap illustrating the distribution of ARGs in controls and TB patients before and after chemotherapy. Genetic determinants of resistance are grouped according to their corresponding antimicrobial classes, which are color-coded. The relative abundance of ARGs, ranging from 0 to 1, is represented by a color gradient from yellow to blue.

с изменением целевой мишени антибиотика. Устойчивость к антибиотикам из группы аминогликозидов также широко распространена среди кишечных бактерий и в основном обусловлена ферментативной инактивацией антибиотика бактериальными ферментами, гены которых активно передаются посредством горизонтального переноса (например, *aadA5* (ARO:3002605), *APH(3')-IIa* (ARO:3002644) и др.) (рис. 3). Использование аминогликозидов, таких как канамицин и амикацин, для лечения ТБ не оказывает существенного влияния на состав бактериального сообщества фекалий у пациентов. В группе ТБ после наблюдается лишь незначительное увеличение количества генов устойчивости к аминогликозидам (7,3%) по сравнению с группой ТБ до (6,8%) ($p = 0,74$) (рис.2).

Также был проведен поиск генов устойчивости к бедаквилину, линезолиду и деламаиду в резистоме фекалий пациентов с ТБ. Однако ввиду отсутствия информации о соответствующих мутациях или генах в наших метагеномных данных либо вследствие их крайне низкой распространенности информация о них не представлена. Применение рифампицина для лечения лекарственно-чувствительного ТБ способствует увеличению количества мутантного гена *rpoB* (*Bado_rpoB_RIF*) у бактерий рода *Bifidobacterium* в микробном сообществе фекалий пациентов группы ТБ после (4,2%) против (2,4%) в группе ТБ до, $p < 0,01$).

Таким образом, резистом фекалий как здоровых доноров, так и пациентов с ТБ содержит широкий спектр генов устойчивости к антибактериальным препаратам, что еще раз подтверждает эволюционную стратегию микроорганизмов в аккумуляции в своем геноме многочисленных генетических детерминант устойчивости, способствующих адаптации и выживанию в кишечной среде.

Классификация генов антибиотикоустойчивости по механизму резистентности показала, что основным механизмом устойчивости бактерий, населяющих кишечник здорового контроля, были механизмы защиты мишени антибиотика (49% против 25,6% в группе ТБ до, $p < 0,001$, и 26,8% в группе ТБ после, $p < 0,0001$) и изменение мишени действия антибиотика (23,3% в контроле против 15,2% и 15,1% в группе ТБ до и после соответственно, $p > 0,21$) (рис. 4). В то время как в группах пациентов с ТБ основным механизмом резистентности было выведение антибиотика (antibiotic efflux) (41,3% в группе ТБ до, 42,9% в группе ТБ после и 12,3% в контрольной группе, $p < 0,00001$).

Бактерии-носители генов антибиотикорезистентности в бактериальном сообществе фекалий участников групп ТБ и контроля. Далее мы оценили, какие бактериальные таксоны являются основным резервуаром генов антибиотикоустойчивости. На рис. 5 представлены диаграммы, характеризующие вклад топовых родов бактерий в структуру резистома фекалий.

Центральным хранилищем генов антибиотикорезистентности в микробных сообществах фекалий трех анализируемых групп были представители родов *Bacteroides*, *Streptococcus* и *Escherichia* (рис. 5 А-В). Однако важно отметить, что основную долю генов устойчивости в бактериальном сообществе фекалий больных ТБ формировали гены, аннотированные в *Escherichia* (26,4% в группе ТБ до и 24,7% в группе ТБ после), тогда как резистом фекалий группы контроля образовывали представители *Bacteroides* (41,6%, $p < 0,00001$). Структура резистома фекалий контроля сформирована в основном генами, аннотированными в геномах бактерий родов *Bacteroides* (41,6%), *Streptococcus* (12%), *Escherichia* (6,2%), *Lactobacillus* (4,9%), *Staphylococcus* (3,8%) и др. (рис. 5 А). Ключевыми носителями генов резистентности в фекалиях больных ТБ являются представители родов *Escherichia*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Vibrio*, *Klebsiella*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas* и др. (рис. 5 Б, В). Так, доля всех аннотированных нами генов антибиотикорезистентности в бактериях рода *Escherichia* составляет 26,4% и 24,7% в резистоме фекалий больных ТБ до и ТБ после, соответственно ($p > 0,05$). Далее по убыванию в группе ТБ до основным резервуаром генов устойчивости являются *Bacteroides* (13,8%), *Streptococcus* (9,1%), *Lactobacillus* (5,2%), *Vibrio* (4,7%), *Klebsiella* (4,6%), *Enterococcus* (2,9%) и др. В группе ТБ после ука-

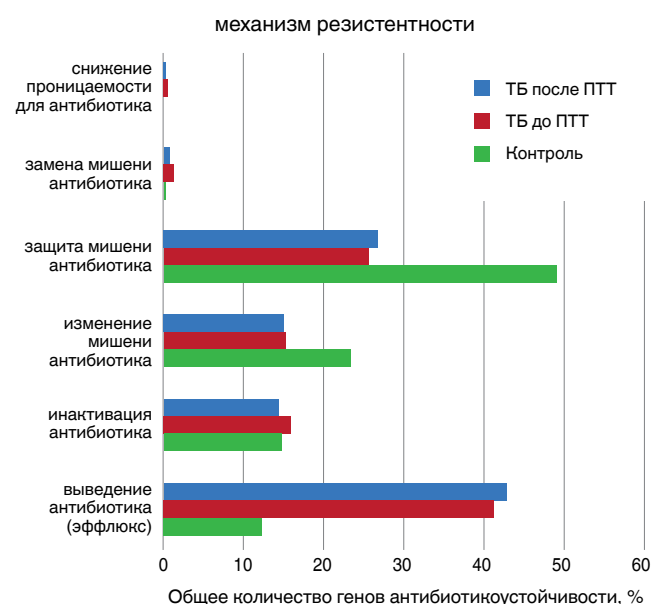


Рис. 4. Представленность генов антибиотикоустойчивости по механизму резистентности в кишечном микробиоме контрольной группы и больных ТБ до и после химиотерапии

Fig. 4. Abundance of antibiotic resistance genes by resistance mechanism in the gut microbiome of the control group and TB patients before and after chemotherapy

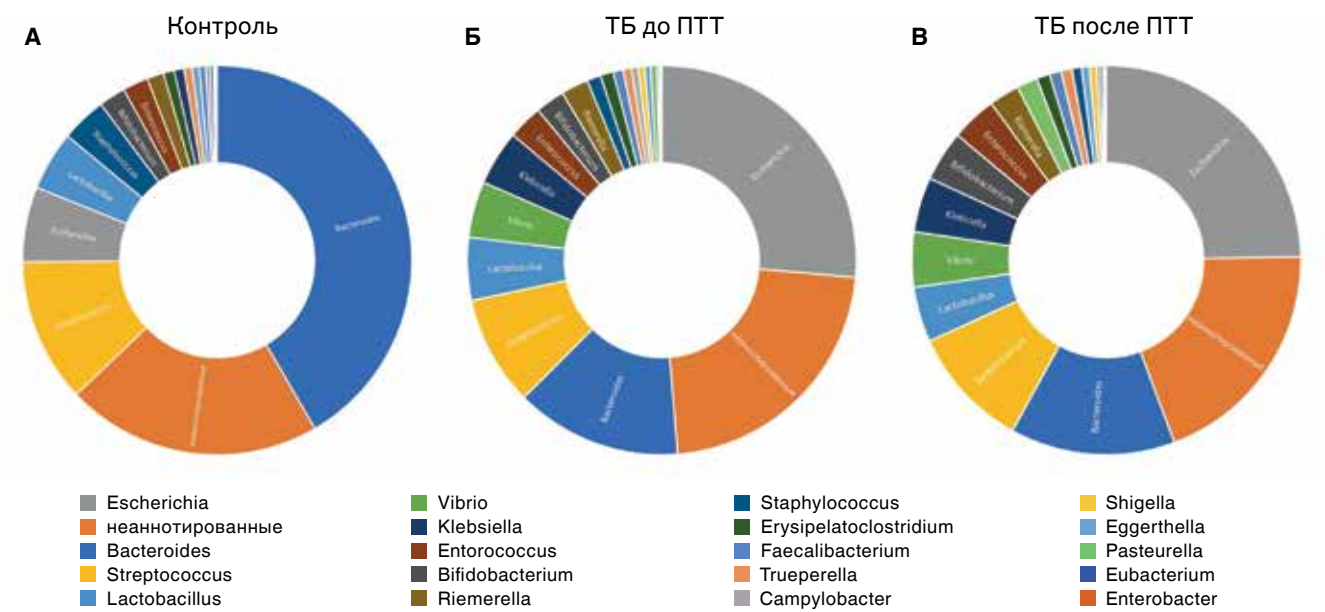


Рис. 5. Основные бактериальные таксоны-носители генов антибиотикорезистентности в кишечном микробиоме (на уровне рода): контрольной группы (А) и больных ТБ до (Б) и после химиотерапии (В)

Fig. 5. Main bacterial taxa carrying antibiotic resistance genes in the gut microbiome at the genus level: the control group (A), TB patients before chemotherapy (D), and TB patients after chemotherapy (C)

занные выше бактериальные таксоны содержали в 13,7%, 10,2%, 4,6%, 4,6%, 4,5% и 3,8% генов устойчивости, соответственно ($p>0,05$) (рис. 5 Б, В).

Попарное сравнение представленности генов антибиотикорезистентности в микробном сообществе фекалий участников групп ТБ. Учитывая, что фекальные пробы от пациентов с туберкулезом являются парными образцами (до и после 2 месячной ПТТ), был проведен непараметрический статистический тест для оценки влияния ПТТ на кишечную микрофлору и для дифференциации представленных генов устойчивости. Для этого был

использован Т-критерий Вилкоксона для сравнения двух (связанных) выборок. Парное сравнение метагеномных данных позволило выявить 7 дифференциально представленных генов, количество которых статистически значимо изменилось под влиянием ПТТ ($p<0,05$) (табл.1).

Представленность четырех генов антибиотикорезистентности (*pmrA* (ARO:3000822), *Bado_rpoB_RIF* (ARO:3004480), *npmA* (ARO:3002665) и *AAC(6')-Ib7* (ARO:3002578)) увеличилась в микробном сообществе фекалий в группе ТБ после. Тогда как количество генов *APH(6)-Id*

Таблица 1. Гены антибиотикорезистентности, дифференциально представленные в микробиоме больных туберкулезом до и после противотуберкулезной терапии

Table 1. Antibiotic resistance genes are differentially represented in the microbiome of tuberculosis patients before and after anti-tuberculosis therapy

Регистрационный номер гена в базах данных GenBank и CARD	Ген	Бактериальный таксон	Количество генов устойчивости в группах больных ТБ, абс. (%)		p-значение
			до лечения	после лечения	
AAK99679.1 (ARO:3000822)	<i>pmrA</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> R6	2 (0)	7 (0,1)	0,02
WP_041777404.1 (ARO:3004480)	<i>Bado_rpoB_RIF</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	207 (1,6)	828 (7,7)	0,03
BAF80809.1 (ARO:3002665)	<i>npmA</i>	<i>Escherichia coli</i>	5 (0)	36 (0,3)	0,03
AKN19287.1 (ARO:3002578)	<i>AAC(6')-Ib7</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (0)	73 (0,7)	0,04
AAC23556.1 (ARO:3002660)	<i>APH(6)-Id</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	301 (2,4)	88 (0,8)	0,04
BAG75524.1 (ARO:3003954)	<i>efmA</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	30 (0,2)	4 (0)	0,04
CAA79727.1 (ARO:3000191)	<i>tet(Q)</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	12079 (95,7)	9759 (90,4)	0,04

Примечание: p – уровень статистической значимости;
GenBank – база данных всех общедоступных последовательностей ДНК;
CARD – Полная база данных по устойчивости к антибиотикам.

Note: p – level of statistical significance;
GenBank – a database of all publicly available DNA sequences;
CARD – Comprehensive Antibiotic Resistance Database.

(ARO:3002660), *efmA* (ARO:3003954) и *tet(Q)* (ARO:3000191), наоборот, было выше в группе ТБ до и снизилось на фоне химиотерапии. Ген *pmrA* у *Streptococcus pneumoniae* R6 кодирует бактериальный мембранный транспортер PmrA, принадлежащий к семейству MFS (Major Facilitator Superfamily), участвующий в эффлюксе фторхинолонов [2]. Два других гена, *npmA* и *AAC(6')-Ib7*, обеспечивают устойчивость *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* к аминогликозидам и кодируют 16S рРНК-метилтрансферазу и аминогликозидацети́лтрансферазу, соответственно. Указанные гены могут располагаться на плазмидах и, следовательно, передаваться посредством горизонтального переноса генов [14, 22]. Кроме того, на фоне ПТТ наблюдается статистически значимое увеличение количества бактерий *Bifidobacterium adolescentis*, несущих мутации в гене *rpoB* (*Bado_rpoB_RIF*) (табл. 1). Мутации гена *rpoB* приводят к изменению функции белка β -субъединицы РНК-полимеразы, делая ее невосприимчивой к действию рифампицина и пептидных антибиотиков [13]. В то же время на фоне ПТТ отмечается уменьшение количества *Bacteroides fragilis*, несущих ген *tet(Q)*, белковый продукт которого защищает рибосому бактерии от действия тетрациклинов. Кроме того, двухмесячная ПТТ приводит к снижению количества кишечных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, несущих ген *APH(6)-Id*, который кодирует аминогликозидфосфотрансферазу и обеспечивает устойчивость к аминогликозидам. В микробном сообществе фекалий больных ТБ под действием ПТТ также наблюдается снижение количества бактерий *Enterococcus faecium*, несущих ген *efmA*, который кодирует MFS транспортер, обуславливая устойчивость к фторхинолонам и макролидам.

Микробное сообщество фекалий в группе больных ТБ, получавших два месяца разный режим ПТТ (для лекарственно-чувствительного ТБ, полнорезистентного ТБ, для ТБ с МЛУ), демонстрировало схожую картину: увеличение количества генов *pmrA*, *npmA*, *AAC(6')-Ib7* и *Bado_rpoB_RIF* и снижение *tet(Q)*, *efmA* и *APH(6)-Id*. Отсутствие четкой корреляции между определенными генами антибиотикорезистентности и конкретными режимами химиотерапии ТБ свидетельствует о наличии широкого спектра генетических детерминант устойчивости в кишечных бактериях ко многим противомикробным препаратам. Кроме того, отсутствие статистически значимых различий в распределении генов устойчивости между группами пациентов, получавшими различные режимы химиотерапии, может быть обусловлено как дизайном исследования, так и небольшим размером исследуемых выборок (снижение статистической мощности анализа).

Таким образом, на фоне длительной многокомпонентной противотуберкулезной терапии в микробном сообществе фекалий в группе ТБ происходит

статистически значимое увеличение представленности генов *pmrA*, *npmA*, *AAC(6')-Ib7* и мутантного гена *rpoB* (*Bado_rpoB_RIF*), которые дают преимущество их носителям в росте и размножении на фоне противотуберкулезной терапии.

Заключение

Микробное сообщество фекалий больных ТБ характеризуется увеличением разнообразия генов антибиотикорезистентности по сравнению с таковым здорового контроля. Наиболее распространенными в резистоме фекалий трех исследуемых групп являются гены устойчивости к тетрацикламам, линкозамидам, макролидам и аминогликозидам. Микробное сообщество фекалий у больных туберкулезом дополнительно обогащено генами резистентности к фторхинолонам, аминокумаринам, бета-лактамам и пептидным антибиотикам. Согласно полученным данным, основным резервуаром генов антибиотикорезистентности в здоровом кишечнике являются представители доминирующих филумов *Bacteroidota* (43%) и *Bacillota* (24,5%), а также в меньшей степени *Pseudomonadota* (7,7%) (рис. 6).

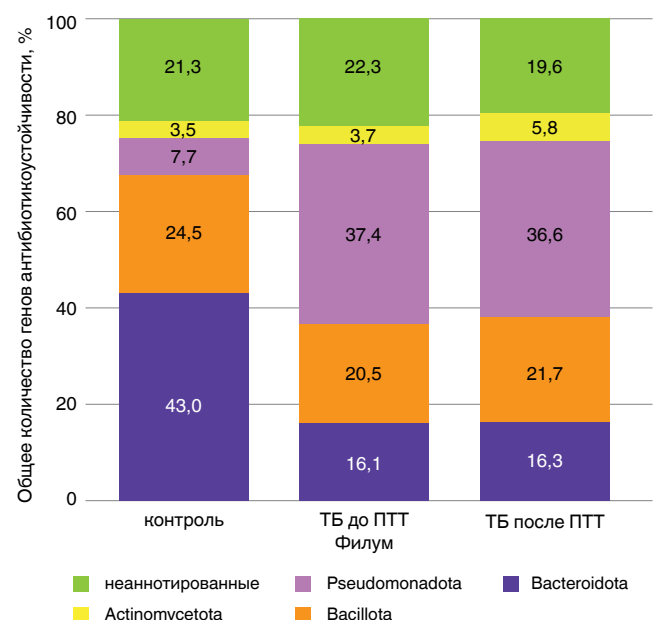


Рис. 6. Представленность генов антибиотикорезистентности в бактериальных таксонах трех анализируемых групп на уровне филума

Fig. 6. Abundance of antibiotic resistance genes in bacterial taxa across the three analyzed groups at the phylum level

Причем высокая представленность *Bacteroidota* в микробном сообществе фекалий у здоровых доноров коррелировала с высоким обилием генов резистентности у представителей рода *Bacteroides* (рис. 5А). Согласно многочисленным исследованиям, *Bacteroides* выступают центральным храни-

лицем генов устойчивости к противомикробным препаратам, причем основной вклад в генетику данных бактерий вносят различные мобильные генетические элементы [4, 16]. Так, преобладающий в наших образцах тетрациклинрезистентный ген *tetQ* часто распространяется посредством конъюгативных транспозонов (СТnDOT, СТn214) [18, 21]. Гены устойчивости к линкозамидам и макролидам, которые также широко представлены в резистоме фекалий всех исследуемых групп, часто располагаются на составных транспозонах, таких как Tn4351, Tn4551 и Tn4400, и опосредуют фенотип макролид–линкозамид–стрептограмин резистентности [16]. Поэтому неудивительно, что резистом здорового кишечника, в первую очередь, формируют представители филума *Bacteroidota* (рис. 6), несущие в себе разнообразные генетические элементы, придающие резистентность к целому ряду антибактериальных препаратов.

Структура резистома фекалий у пациентов с туберкулезом значительно отличается от таковой у здорового контроля. Основной вклад в резистом фекалий обеих групп ТБ вносят гены, аннотированные в *Pseudomonadota*, достигая 37,4% и 36,6% в группе больных до и после ПТТ соответственно (рис. 6). В основном, это бактерии родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio* и др. Второе место по распространенности занимают гены, аннотированные в бактериях филума *Bacillota* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Enterocloster*, *Enterococcus*,

Erysipelatoclostridium и др.), которые занимают 20,5% и 21,7% соответственно. Гены устойчивости, аннотированные в бактериях филума *Bacteroidota* (*Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Riemerella* и др.), занимают третье место по представленности в резистоме фекалий у больных ТБ (16,1% в группе больных до ПТТ и 16,3% в группе больных после ПТТ) (рис. 6). Такой значительный сдвиг в резистоме фекалий у больных ТБ не согласуется с классической структурой микробиома фекалий с преобладанием филумов *Bacteroidota* и *Bacillota*. Хотя бактерии семейства *Enterobacteriaceae* обычно занимают лишь небольшую долю микробного сообщества фекалий у взрослого человека, многочисленные исследования свидетельствуют об аккумуляции разнообразных генетических детерминант резистентности у представителей данного семейства [4, 12, 17]. В условиях многокомпонентной антибиотикотерапии это может способствовать отбору и распространению лекарственно-устойчивой патогенной флоры из представителей *Enterobacteriaceae*, что может негативно сказаться на эффективности лечения туберкулеза и способствовать развитию микст-инфекций [17]. Таким образом, микробное сообщество кишечника человека – это естественный резервуар генов антибиотикорезистентности, поддерживающий и передающий устойчивость между патогенными и симбиотическими видами бактерий. Основным резервуаром генов антибиотикоустойчивости в микробиоме кишечника у больных ТБ являются представители филума *Pseudomonadota*, в особенности бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-00133

Acknowledgments. This research was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 25-15-00133.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Blanco-Míguez A., Beghini F., Cumbo F., McIver L.J., Thompson K.N., Zolfo M., Manghi P., Dubois L., Huang K.D., Thomas A.M., Nickols W.A., Piccinno G., Piperni E., Puncocchar M., Valles-Colomer M., Tett A., Giordano F., Davies R., Wolf J., Berry S.E., Spector T.D., Franzosa E.A., Pasolli E., Asnicar F., Huttenhower C., Segata N. Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlAn 4 // *Nat Biotechnol.* – 2023. – Vol. 41, № 11. – P. 1633-1644. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01688-w>
2. Brenwald N.P., Appelbaum P., Davies T., Gill M.J. Evidence for efflux pumps, other than PmrA, associated with fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* // *Clin Microbiol Infect.* – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 140-143. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00482.x>
3. Chen S., Zhou Y., Chen Y., Gu J. fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor // *Bioinformatics.* – 2018. – Vol. 34, № 17. – P. i884-i890. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty560>
4. Crits-Christoph A., Hallowell H.A., Koutouvalis K., Suez J. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome // *Gut Microbes.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2055944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2055944>
1. Blanco-Míguez A., Beghini F., Cumbo F., McIver L.J., Thompson K.N., Zolfo M., Manghi P., Dubois L., Huang K.D., Thomas A.M., Nickols W.A., Piccinno G., Piperni E., Puncocchar M., Valles-Colomer M., Tett A., Giordano F., Davies R., Wolf J., Berry S.E., Spector T.D., Franzosa E.A., Pasolli E., Asnicar F., Huttenhower C., Segata N. Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlAn 4 // *Nat Biotechnol.* – 2023. – Vol. 41, № 11. – P. 1633-1644. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01688-w>
2. Brenwald N.P., Appelbaum P., Davies T., Gill M.J. Evidence for efflux pumps, other than PmrA, associated with fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* // *Clin Microbiol Infect.* – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 140-143. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00482.x>
3. Chen S., Zhou Y., Chen Y., Gu J. fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor // *Bioinformatics.* – 2018. – Vol. 34, № 17. – P. i884-i890. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty560>
4. Crits-Christoph A., Hallowell H.A., Koutouvalis K., Suez J. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome // *Gut Microbes.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2055944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2055944>

5. Dahl K.H., Sundsfjord A. Transferable vanB2 Tn5382-containing elements in fecal streptococcal strains from veal calves // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 8. – P. 2579-2583. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.8.2579-2583.2003>
6. Graham M., Ballard S.A., Grabsch E.A., Johnson P.D., Grayson M.L. High rates of fecal carriage of nonenterococcal vanB in both children and adults // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 1195-1197. <https://doi.org/10.1128/AAC.00531-07>
7. Hall J.P.J., Brockhurst M.A., Harrison E. Sampling the mobile gene pool: innovation via horizontal gene transfer in bacteria // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2017. – Vol. 372, № 1735. – P. 20160424. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0424>
8. Han M., Wang X., Zhang J., Su L., Ishaq H.M., Li D., Cui J., Zhao H., Yang F. Gut bacterial and fungal dysbiosis in tuberculosis patients // *BMC Microbiol.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 141. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03275-8>
9. Howden B.P., Holt K.E., Lam M.M., Seemann T., Ballard S., Coombs G.W., Tong S.Y., Grayson M.L., Johnson P.D., Stinear T.P. Genomic insights to control the emergence of vancomycin-resistant enterococci // *mBio.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. e00412-e00413. <https://doi.org/10.1128/mBio.00412-13>
10. Hu Y., Yang X., Li J., Lv N., Liu F., Wu J., Lin I.Y., Wu N., Weimer B.C., Gao G.F., Liu Y., Zhu B. The Bacterial Mobile Resistome Transfer Network Connecting the Animal and Human Microbiomes // *Appl Environ Microbiol.* – 2016. – Vol. 82, № 22. – P. 6672-6681. <https://doi.org/10.1128/AEM.01802-16>
11. Launay A., Ballard S.A., Johnson P.D., Grayson M.L., Lambert T. Transfer of vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the gut of gnotobiotic mice // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 3. – P. 1054-1062. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.3.1054-1062.2006>
12. Li X., Stokholm J., Brejnrod A., Vestergaard G.A., Russel J., Trivedi U., Thorsen J., Gupta S., Hjelmso M.H., Shah S.A., Rasmussen M.A., Bisgaard H., Sorensen S.J. The infant gut resistome associates with *E. coli*, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition // *Cell Host Microbe.* – 2021. – Vol. 29, № 6. – P. 975-987. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.017>
13. Lokesh D., Parkesh R., Kammara R. Bifidobacterium adolescentis is intrinsically resistant to antitubercular drugs // *Sci Rep.* – 2018. – № 8. – P. 11897. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30429-2>
14. Ramirez M.S., Nikolaidis N., Tolmasky M.E. Rise and dissemination of aminoglycoside resistance: the aac(6)-Ib paradigm // *Front Microbiol.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 121. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00121>
15. Smillie C.S., Smith M.B., Friedman J., Cordero O.X., David L.A., Alm E.J. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome // *Nature.* – 2011. – Vol. 480, № 7376. – P. 241-244. <https://doi.org/10.1038/nature10571>
16. Smith C.J., Tribble G.D., Bayley D.P. Genetic elements of *Bacteroides* species: a moving story // *Plasmid.* – 1998. – Vol. 40, № 1. – P. 12-29. <https://doi.org/10.1006/plas.1998.1347>
17. Sommer M.O.A., Dantas G., Church G.M. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora // *Science.* – 2009. – Vol. 325, № 5944. – P. 1128-1131. <https://doi.org/10.1126/science.1176950>
18. Stevens A.M., Shoemaker N.B., Li L.Y., Salyers A.A. Tetracycline regulation of genes on *Bacteroides* conjugative transposons // *J Bacteriol.* – 1993. – Vol. 175, № 19. – P. 6134-6141. <https://doi.org/10.1128/jb.175.19.6134-6141.1993>
19. Stinear T.P., Olden D.C., Johnson P.D., Davies J.K., Grayson M.L. Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357, № 9259. – P. 855-856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04206-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04206-9)
20. Tatusova T., Ciufu S., Fedorov B., O'Neill K., Tolstoy I. RefSeq microbial genomes database: new representation and annotation strategy // *Nucleic Acids Res.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. D553-D559. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1274>
21. Vineis J.H., Reznikoff W.S., Antonopoulos D.A., Koval J., Chang E., Fallon B.R., Paul B.G., Morrison H.G., Sogin M.L. A novel conjugative transposon carrying an autonomously amplified plasmid // *mBio.* – 2024. – Vol. 15, № 2. – P. e0278723. <https://doi.org/10.1128/mBio.02787-23>
22. Wachino J., Shibayama K., Kurokawa H., Kimura K., Yamane K., Suzuki S., Shibata N., Ike Y., Arakawa Y. Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated *Escherichia coli* strain resistant to structurally diverse aminoglycosides // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 12. – P. 4401-4409. doi: 10.1128/AAC.00926-07
5. Dahl K.H., Sundsfjord A. Transferable vanB2 Tn5382-containing elements in fecal streptococcal strains from veal calves // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 8. – P. 2579-2583. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.8.2579-2583.2003>
6. Graham M., Ballard S.A., Grabsch E.A., Johnson P.D., Grayson M.L. High rates of fecal carriage of nonenterococcal vanB in both children and adults // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 1195-1197. <https://doi.org/10.1128/AAC.00531-07>
7. Hall J.P.J., Brockhurst M.A., Harrison E. Sampling the mobile gene pool: innovation via horizontal gene transfer in bacteria // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2017. – Vol. 372, № 1735. – P. 20160424. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0424>
8. Han M., Wang X., Zhang J., Su L., Ishaq H.M., Li D., Cui J., Zhao H., Yang F. Gut bacterial and fungal dysbiosis in tuberculosis patients // *BMC Microbiol.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 141. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03275-8>
9. Howden B.P., Holt K.E., Lam M.M., Seemann T., Ballard S., Coombs G.W., Tong S.Y., Grayson M.L., Johnson P.D., Stinear T.P. Genomic insights to control the emergence of vancomycin-resistant enterococci // *mBio.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. e00412-e00413. <https://doi.org/10.1128/mBio.00412-13>
10. Hu Y., Yang X., Li J., Lv N., Liu F., Wu J., Lin I.Y., Wu N., Weimer B.C., Gao G.F., Liu Y., Zhu B. The Bacterial Mobile Resistome Transfer Network Connecting the Animal and Human Microbiomes // *Appl Environ Microbiol.* – 2016. – Vol. 82, № 22. – P. 6672-6681. <https://doi.org/10.1128/AEM.01802-16>
11. Launay A., Ballard S.A., Johnson P.D., Grayson M.L., Lambert T. Transfer of vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the gut of gnotobiotic mice // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 3. – P. 1054-1062. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.3.1054-1062.2006>
12. Li X., Stokholm J., Brejnrod A., Vestergaard G.A., Russel J., Trivedi U., Thorsen J., Gupta S., Hjelmso M.H., Shah S.A., Rasmussen M.A., Bisgaard H., Sorensen S.J. The infant gut resistome associates with *E. coli*, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition // *Cell Host Microbe.* – 2021. – Vol. 29, № 6. – P. 975-987. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.017>
13. Lokesh D., Parkesh R., Kammara R. Bifidobacterium adolescentis is intrinsically resistant to antitubercular drugs // *Sci Rep.* – 2018. – № 8. – P. 11897. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30429-2>
14. Ramirez M.S., Nikolaidis N., Tolmasky M.E. Rise and dissemination of aminoglycoside resistance: the aac(6)-Ib paradigm // *Front Microbiol.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 121. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00121>
15. Smillie C.S., Smith M.B., Friedman J., Cordero O.X., David L.A., Alm E.J. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome // *Nature.* – 2011. – Vol. 480, № 7376. – P. 241-244. <https://doi.org/10.1038/nature10571>
16. Smith C.J., Tribble G.D., Bayley D.P. Genetic elements of *Bacteroides* species: a moving story // *Plasmid.* – 1998. – Vol. 40, № 1. – P. 12-29. <https://doi.org/10.1006/plas.1998.1347>
17. Sommer M.O.A., Dantas G., Church G.M. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora // *Science.* – 2009. – Vol. 325, № 5944. – P. 1128-1131. <https://doi.org/10.1126/science.1176950>
18. Stevens A.M., Shoemaker N.B., Li L.Y., Salyers A.A. Tetracycline regulation of genes on *Bacteroides* conjugative transposons // *J Bacteriol.* – 1993. – Vol. 175, № 19. – P. 6134-6141. <https://doi.org/10.1128/jb.175.19.6134-6141.1993>
19. Stinear T.P., Olden D.C., Johnson P.D., Davies J.K., Grayson M.L. Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357, № 9259. – P. 855-856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04206-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04206-9)
20. Tatusova T., Ciufu S., Fedorov B., O'Neill K., Tolstoy I. RefSeq microbial genomes database: new representation and annotation strategy // *Nucleic Acids Res.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. D553-D559. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1274>
21. Vineis J.H., Reznikoff W.S., Antonopoulos D.A., Koval J., Chang E., Fallon B.R., Paul B.G., Morrison H.G., Sogin M.L. A novel conjugative transposon carrying an autonomously amplified plasmid // *mBio.* – 2024. – Vol. 15, № 2. – P. e0278723. <https://doi.org/10.1128/mBio.02787-23>
22. Wachino J., Shibayama K., Kurokawa H., Kimura K., Yamane K., Suzuki S., Shibata N., Ike Y., Arakawa Y. Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated *Escherichia coli* strain resistant to structurally diverse aminoglycosides // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 12. – P. 4401-4409. doi: 10.1128/AAC.00926-07

23. Wingett S.W., Andrews S. FastQ Screen: A tool for multi-genome mapping and quality control // F1000Res. – 2018. – № 7. – P. 1338. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15931.2>
24. Wipperfman M.F., Bhattarai S.K., Vorkas C.K., Maringati V.S., Taur Y., Mathurin L., McAulay K., Vilbrun S.C., Francois D., Bean J., Walsh K.F., Nathan C., Fitzgerald D.W., Glickman M.S., Bucci V. Gastrointestinal microbiota composition predicts peripheral inflammatory state during treatment of human tuberculosis // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1141. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21475-y>
25. Yunusbaeva M., Borodina L., Terentyeva D., Bogdanova A., Zakirova A., Bulatov S., Altinbaev R., Bilalov F., Yunusbayev B. Excess fermentation and lactic acidosis as detrimental functions of the gut microbes in treatment-naïve TB patients // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – № 14. – P. 1331521. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1331521>
26. Yu Z., Shen X., Wang A., Hu C., Chen J. The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – № 13. – P. 1149679. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679>
23. Wingett S.W., Andrews S. FastQ Screen: A tool for multi-genome mapping and quality control // F1000Res. – 2018. – № 7. – P. 1338. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15931.2>
24. Wipperfman M.F., Bhattarai S.K., Vorkas C.K., Maringati V.S., Taur Y., Mathurin L., McAulay K., Vilbrun S.C., Francois D., Bean J., Walsh K.F., Nathan C., Fitzgerald D.W., Glickman M.S., Bucci V. Gastrointestinal microbiota composition predicts peripheral inflammatory state during treatment of human tuberculosis // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1141. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21475-y>
25. Yunusbaeva M., Borodina L., Terentyeva D., Bogdanova A., Zakirova A., Bulatov S., Altinbaev R., Bilalov F., Yunusbayev B. Excess fermentation and lactic acidosis as detrimental functions of the gut microbes in treatment-naïve TB patients // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – № 14. – P. 1331521. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1331521>
26. Yu Z., Shen X., Wang A., Hu C., Chen J. The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – № 13. – P. 1149679. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4
Тел. +7(812) 775-75-55

Юнусбаева Миляуша Мусиевна

К. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной геномики
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-7729-7699>

Юнусбаева Алия Баязитовна

Инженер-исследователь, бакалавр ФГАОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения»
E-mail: aliya_yunusbayeva@mail.ru

Сабирова Дина Мизхатовна

Лаборант-исследователь лаборатории функциональной геномики
E-mail: dinya.sabirova@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-5354-8139>

Юнусбаев Баязит Булатович

К.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной геномики, старший научный сотрудник кафедры генетики и биотехнологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
E-mail: yunusbb@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6035-8763>

ГБУЗ «Республиканский клинический фтизиопульмонологический центр»
450080, г. Уфа, ул. С. Агиша, д. 4
Тел. +7 (347) 228-45-14

Бородина Лилия Явдатовна

Врач-фтизиатр высшей категории
E-mail: liliboro@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Ministry of Health of the Russian Federation
2-4 Ligovsky pr., St. Petersburg, 191036
Tel: +7(812) 775-75-55

Milyausha M. Yunusbaeva

PhD, Leading Researcher,
Laboratory of Functional Genomics
Email: milyausha_ufa@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-7729-7699>

Aliya B. Yunusbayeva

Research Engineer, Bachelor's degree from the Saint Petersburg State University of Aerospace Instrumentation
Email: aliya_yunusbayeva@mail.ru

Dina M. Sabirova

Laboratory Research Assistant,
Laboratory of Functional Genomics
Email: dinya.sabirova@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-5354-8139>

Bayazit B. Yunusbayev

PhD, Leading Researcher,
Laboratory of Functional Genomics;
Senior Researcher, Department of Genetics and Biotechnology, St. Petersburg State University
Email: yunusbb@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6035-8763>

Republican Clinical Phthisiopulmonology Center
4 S. Agisha St., Ufa, 450080
Tel: +7 (347) 228-45-14

Liliya Y. Borodina

Phthisiologist of the Highest Category
Email: liliboro@mail.ru

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
университет ИТМО»
197101, г. Санкт-Петербург,
Кронверкский проспект, д. 49, литер. А
Тел. + 7 (812) 480-04-80

Ряховский Сергей Сергеевич

Аспирант

E-mail: gshock00160@gmail.com

ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии» РАН
117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А
Тел. + 7 (495) 334-70-00

Алтынбаев Радик Шамсутдинович

Инженер лаборатории нейрофизиологии обучения

E-mail: neuroplast@ihna.ru

ITMO University

49, lit. A, Kronverksky Pr., St. Petersburg, 197101

Tel. + 7 (812) 480-04-80

Sergei S. Ryakhovsky

PhD Student

Email: gshock00160@gmail.com

Institute of Higher Nervous Activity
and Neurophysiology,

Russian Academy of Sciences

5A Butlerova St., Moscow, 117485

Tel. + 7 (495) 334-70-00

Radick S. Altinbaev

Engineer,

Laboratory of Neurophysiology

Email: neuroplast@ihna.ru

Поступила 16.09.2025

Submitted as of 16.09.2025