

Состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких

О.Г.Комиссарова, В.А.Шорохова, С.Н.Андреевская, Р.Ю.Абдуллаев

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Российская Федерация

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния микробиоты кишечника у больных туберкулезом легких. Изучено состояние кишечной микробиоты у 71 больного впервые выявленным и у 76 пациентов с ранее леченным туберкулезом легких. Было установлено, что у больных впервые выявленным туберкулезом легких частота встречаемости чистого бифидо-энтеротипа была значимо ниже по сравнению со здоровыми. При этом в отличие от здоровых у них обнаруживались дисбалансные энтеротипы. У больных ранее леченным туберкулезом легких нарушение кишечной микрофлоры было более глубоким, частота встречаемости чистого бифидо-энтеротипа была ниже как по сравнению со здоровыми, так и с больными впервые выявленным туберкулезом легких. При этом спектр различных энтеротипов у этой группы больных был шире, а частота их встречаемости больше. Нарушение состояния кишечной микробиоты I степени чаще наблюдалось у больных впервые выявленным, а II степени – ранее леченным туберкулезом легких.

Ключевые слова: впервые выявленный туберкулез, ранее леченный туберкулез, кишечная микробиота, энтеротипы, дисбактериоз

Для цитирования: Комиссарова О.Г., Шорохова В.А., Андреевская С.Н., Абдуллаев Р.Ю. Состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких. Бактериология. 2022; 7(1): 25–31. DOI: 10.20953/2500-1027-2022-1-25-31

Gut microbiota state in newly diagnosed and previously treated patients with pulmonary tuberculosis before the treatment

O.G.Komissarova, V.A.Shorokhova, S.N.Andreevskaya, R.Yu.Abdullaev

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

The purpose of this study was to study the state of the intestinal microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. The state of the intestinal microbiota was studied in 71 patients with newly diagnosed and 76 patients with previously treated pulmonary tuberculosis. It was found that in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis, the incidence of pure bifido-enterotype was significantly lower compared to healthy ones. At the same time, unlike healthy ones, they had unbalanced enterotypes. In patients with previously treated pulmonary tuberculosis, the violation of the intestinal microflora was deeper, the frequency of occurrence of pure bifido-enterotype was lower both in comparison with healthy and with patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. At the same time, the spectrum of various enterotypes in this group of patients was wider, and the frequency of their occurrence was greater. Violation of the state of the intestinal microbiota of the I degree was more often observed in patients with newly diagnosed, and II degree – previously treated pulmonary tuberculosis.

Key words: newly diagnosed tuberculosis, previously treated tuberculosis, intestinal microbiota, enterotypes, dysbiosis

For citation: Komissarova O.G., Shorokhova V.A., Andreevskaya S.N., Abdullaev R.Yu. Gut microbiota state in newly diagnosed and previously treated patients with pulmonary tuberculosis before the treatment. Bacteriology. 2022; 7(1): 25–31. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2022-1-25-31

Для корреспонденции:

Шорохова Виолетта Андреевна, младший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Телефон: (499) 785-3023

E-mail: shelakova.07@inbox.ru

Статья поступила 25.02.2022 г., принята к печати 30.03.2022 г.

For correspondence:

Violetta A. Shorokhova, Junior Researcher, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, FSBSI Central Research Institute of Tuberculosis

Address: 2 Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation

Phone: (499) 785-3023

E-mail: shelakova.07@inbox.ru

The article was received 25.02.2022, accepted for publication 30.03.2022

В настоящее время туберкулез (ТБ) продолжает оставаться одной из наиболее распространенных инфекций в мире и представляет огромную опасность для здоровья населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г. показатель заболеваемости ТБ в мире составлял 9,9 млн новых случаев заболевания в год, среди получавших лечение пациентов было зарегистрировано 482 683 случая с устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину (РУ) и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ [1]. Одной из причин распространенности МЛУ/ШЛУ (широкой лекарственной устойчивости) штаммов МБТ является низкая эффективность лечения больных лекарственно-устойчивым ТБ. По данным ВОЗ, в 2020 г. эффективность лечения этой категории пациентов в мире в среднем составила 59% [1], в РФ – 55% [2].

Одной из причин низкой эффективности лечения больных ТБ является нарушение состояния кишечной микробиоты в рамках системного воспалительного ответа [3, 4]. Микробиота человека представляет собой совокупность множества видов микроорганизмов, которые в норме и при патологии сосуществуют с ним, участвуют в физиологических и патофизиологических реакциях, метаболизме лекарственных веществ и гормонов [5, 6].

Кишечная микробиота обладает огромным метаболическим потенциалом и осуществляет синтетическую, пищеварительную, дезинтоксикационную, антиканцерогенную функции, участвует в регуляции газового состава кишечника, водно-солевого баланса, в создании колонизационной резистентности, регуляции иммунного ответа, развитии и нормальном функционировании как адаптивного, так и врожденного иммунитета [7–12].

Кишечная микробиологическая система является одной из основных гомеостатических систем организма, дисбаланс которой становится патогенетическим звеном многих соматических и инфекционных заболеваний. По данным ряда авторов, дисбиоз кишечника вызывает нарушения иммунной защиты от туберкулезной инфекции, что приводит к повышенной восприимчивости ТБ или рецидивированию туберкулезного процесса [3, 4].

В литературе имеются единичные и противоречивые работы, посвященные изучению состояния кишечной микробиоты у больных ТБ [13–15]. Так, по данным Hu Y. et al. (2019), у больных ТБ наблюдалось снижение разнообразия микробиома кишечника [14]. Однако эти изменения были минимальными и относились к роду *Bacteroides*. В процессе лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП), напротив, многие виды из рода *Bacteroides* увеличились, а популяция *Clostridiales* значительно сократилась. Luo M. et al., (2017) при исследовании состава микробиома кишечника у больных с рецидивами ТБ наблюдали снижение уровня родов *Bacteroidetes*, *Lachnospira* и *Prevotella*, а также увеличение количества рода *Actinobacteria* и *Proteobacteria* по сравнению со здоровыми [15]. Вместе с тем детальное изучение широкого спектра маркеров кишечной микробиоты и фило типов у впервые выявленных и ранее леченных больных до сих пор не проводилось. Между тем изучение состояния кишечной микробиоты у впервые выявленных больных поможет выявить наличие взаимосвязи между ТБ легких и состоянием кишечной микробиоты. Оценка состояния ки-

шечной микробиоты у ранее леченных больных поможет ответить на вопрос, насколько предыдущее лечение изменило состав кишечной микробиоты. Эти соображения послужили основанием проведения настоящего исследования.

Цель исследования – изучение состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких.

Материалы и методы

В исследование были включены 147 пациентов с ТБ легких. В исследование включались пациенты от 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ТБ легких. Из исследования исключались пациенты, получавшие антибиотикотерапию в течение последнего месяца, имеющие аутоиммунные и онкологические заболевания, вирусные гепатиты, наркоманию и алкоголизм, а также беременные женщины.

Больные были разделены на две группы в зависимости от характера процесса: в 1-ю группу включены пациенты с впервые выявленным ТБ органов дыхания (выявленные менее чем за 1 мес. до включения в исследование), не получавшие антибиотикотерапию в течение последнего месяца (71 пациент, 48,3%), во 2-ю – ранее леченные больные с установленным диагнозом ТБ органов дыхания, получавшие химиотерапию более 1 мес. до включения в исследование (76 пациентов, 51,7%). В группе больных впервые выявленным ТБ чуть более половины (52,1%) составили мужчины, женщин было 47,9%. Среди ранее леченных пациентов более половины больных (55,4%) составили женщины, мужчин было 44,6%. Более половины больных в обеих группах составили лица от 18 до 40 лет (среди впервые выявленных больных – 70,4%, среди ранее леченных – 56,5%). Инфильтративный ТБ несколько чаще выявлялся среди больных впервые выявленным ТБ легких по сравнению с больными ранее леченым ТБ легких (соответственно 47,9 и 35,5%; $p = 0,08$). Диссеминированный ТБ значимо чаще диагностировался у впервые выявленных больных (соответственно 11,3 и 1,3%; $p = 0,004$). Фиброзно-кавернозный (соответственно 25,1 и 5,6%; $p = 0,0001$) и цирротический ТБ (соответственно 11,8 и 1,4%; $p = 0,002$) значимо чаще выявлялись у ранее леченных больных. В группе впервые выявленных больных распад в легочной ткани наблюдался в 49,3% случаев, в группе ранее леченных больных – в 71,0% ($p = 0,002$). Бактериовыделение, обнаруженное методом люминесцентной микроскопии и посева мокроты, наблюдалось у более половины больных в обеих группах, но более часто в группе пациентов с ранее леченым ТБ легких (соответственно у впервые выявленных больных – 54,9%, у ранее леченных пациентов – 71,0%; $p = 0,027$). В группе больных впервые выявленным ТБ легких преобладали больные со сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (соответственно 78,6 и 2,6%; $p = 0,00...$), а в группе пациентов с ранее леченым ТБ большинство составили больные с МЛУ/ШЛУ МБТ (соответственно 79,0 и 21,1%). Слабо выраженная туберкулезная интоксикация значимо чаще выявлялась при впервые выявленном ТБ легких (соответственно 78,3 и 58,9%; $p = 0,0037$), а умеренно выраженная – при ранее леченом ТБ легких (соответственно 4,3 и 28,6%; $p = 0,000003$). Резко выраженная туберкулезная интоксика-

ция наблюдалась у 17,4% больных впервые выявленным ТБ легких и у 12,5% – ранее леченным ТБ легких. Таким образом, как видно из приведенных данных, больные впервые выявленным и ранее леченным ТБ легких по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям значительно различаются, что дает основание изучать состояние кишечной микробиоты отдельно в каждой группе пациентов.

В условиях стационара всем больным проводили детальное клиническое, лабораторное обследование с использованием инструментальных методов. Состояние кишечной микробиоты исследовали с применением бактериологического метода исследования нативных фекалий [16] до начала лечения. Культивируемые сообщества кишечной микробиоты оценивали по общему количеству микроорганизмов и по относительному распределению фило типов в паттерне каждого пациента. Были изучены следующие фило типы: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, клостридии, *Escherichia coli* типичные, *E. coli* лактозонегативные, *E. coli* гемолитические, другие условно-патогенные энтеробактерии, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., неферментирующие бактерии, *Staphylococcus aureus*, другие стафилококки, *Enterococcus*, грибы рода *Candida*, другая грибковая флора и микрофлора. Энтеротип пациентов при поступлении определяли по преобладающему в сообществе микроорганизму: если количество микроорганизмов определенного фило типа составляло $\geq 75\%$ от всего состава, то название энтеротипу давали по этому фило типу, если несколько фило типов в равном соотношении суммарно составляли $\geq 75\%$, то название энтеротипа складывалось из названий 2 и более фило типов.

Также определяли степень нарушения кишечной микрофлоры согласно отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», утвержденному приказом Минздрава России от 9 июня 2003 г. №231. Нарушение состояния кишечной микробиоты I степени диагностировали при снижении содержания бифидобактерий до 10^8 – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий – до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий – до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, при возможном повышении содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г. Нарушение состояния кишечной микробиоты II степени определяли при снижении содержания бифидобактерий до $\leq 10^7$ КОЕ/г, лактобактерий до $\leq 10^5$ КОЕ/г, повышении содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружении ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г. Для III степени нарушения кишечной микробиоты было характерно снижение содержания бифидобактерий до $\leq 10^7$ КОЕ/г, лактобактерий – до $\leq 10^5$ КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации $\geq 10^6$ – 10^7 КОЕ/г.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ» с соблюдением федерального закона о персональных данных с поправкой от 30.12.2017. У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенства средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t -критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. При сравнении качественных (категориальных) переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании паттернов фило типов кишечной микробиоты у здоровых добровольцев было установлено, что суммарное количество выделенных микроорганизмов составило 10^9 – 10^{10} КОЕ/г, причем во всех случаях доминировали *Bifidobacterium*, которые составляли от 82,6 до 99,8% от всего микробного сообщества. В меньшем количестве (не более 9,0%) были представлены другие представители микробиоты: *Lactobacillus*, *Enterococcus* и типичные *E. coli*. Следовательно, все здоровые добровольцы имели бифидо-энтеротип (доминирование *Bifidobacterium*).

В группе впервые выявленных больных при поступлении в стационар структура микробной популяции кишечника отличалась от контрольной группы.

Чистый бифидо-энтеротип, характерный для здоровых лиц, был выявлен у 44 (62,0%) больных, дисбалансные энтеротипы, содержащие сниженное число бифидобактерий (от 30 до 50%) в комбинации с другими представителями нормофлоры, встречались у 15 (21,1%) пациентов. Оставшиеся 12 (16,9%) энтеротипов содержали $< 10,0\%$ бифидобактерий, доминирующими были другие представители нормальной микрофлоры: лактобактерии, энтерококки и типичные *E. coli*.

В группе ранее леченных больных энтеротипы еще сильнее отличались от группы здоровых контролей: чистый бифидо-энтеротип встречался у 31 (40,8%), дисбалансные энтеротипы со сниженным числом бифидобактерий в комбинации с другими представителями микробиоты – у 22 (28,9%) больных. У 18 (23,7%) пациентов энтеротипы содержали $< 10,0\%$ бифидобактерий и доминирующими были другие представители нормальной микрофлоры. У 5 (6,6%) больных в число доминирующих фило типов входили условно-патогенные бактерии.

На рис. 1, 2 представлена частота встречаемости отдельных энтеротипов у больных впервые выявленным и ранее леченным ТБ легких. Как видно из приведенных данных, у больных ранее леченным ТБ по сравнению с впервые выявленным спектр встречающихся энтеротипов значительно шире. Некоторые энтеротипы встречаются только у пациентов с ранее леченным ТБ легких. В этой группе пациентов чаще встречаются комбинированные энтеротипы.

Далее оценили частоту встречаемости различных колебаний в отдельных показателях кишечной микробиоты у больных ТБ легких (табл. 1).

Как видно из представленных данных, у большинства больных впервые выявленным ТБ легких до начала лечения выявлялись изменения в составе кишечной микробиоты.

Таблица 1. Частота встречаемости различных колебаний в показателях кишечной микробиоты у больных туберкулезом легких, %

Показатели и единицы измерения	Впервые выявленные (71)						Ранее леченные (76)					
	норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	1	2	3	4	5	6						
<i>Bifidobacterium</i> , lg КОЕ/1г	21	29,6	50	70,4	-	-	17	22,4	59	77,6	-	-
<i>Lactobacillus</i> , lg КОЕ/1г	20	28,2	51	71,8	-	-	29	38,2	17	61,8	-	-
<i>Clostridium</i> , lg КОЕ/1г	71	100	-	-	-	-	76	100	-	-	-	-
<i>E. coli</i> типичные, lg КОЕ/1г	27	38	44	62	-	-	38	50	38	50	-	-
<i>E. coli</i> лактозонегативные, lg КОЕ/1г	69	97,2	-	-	2	2,8	69	90,8	-	-	7	9,2
<i>E. coli</i> гемолитические, lg КОЕ/1г	71	100	-	-	-	-	75	98,7	-	-	1	1,3
<i>Klebsiella</i> spp., lg КОЕ/1г	70	98,6	-	-	1	1,4	71	93,4	-	-	5	6,6
<i>Enterobacter</i> spp., lg КОЕ/1г	70	98,6	-	-	1	1,4	75	98,7	-	-	1	1,3
<i>S. aureus</i> , lg КОЕ/1г	71	100	-	-	-	-	74	97,4	-	-	2	2,6
<i>Enterococcus</i> , lg КОЕ/1г	54	76,1	17	23,9	-	-	60	78,9	16	21,1	-	-
Грибы рода <i>Candida</i> , lg КОЕ/1г	60	84,5	-	-	11	15,5	64	84,2	-	-	12	15,8

Так, снижение уровня *Bifidobacterium* наблюдалось у 70,4%, *Lactobacillus* – у 71,8% и *E. coli* типичных – у 62,0% больных. Снижение количества энтерококков выявляли в 23,9% случаев. У ряда больных этой категории наблюдалось повышение уровня патологической микрофлоры. В частности, у 15,5% пациентов выявлялось повышение уровня грибов рода *Candida*. Повышенное содержание *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. наблюдалось по 1,4% больных соответственно. Колебания в показателях других маркеров кишечной микробиоты (клубридий, *E. coli* гемолитических, других условно-патогенных энтеробактерий, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., неферментирующих бактерий, золотистого стафилококка, других стафилококков, другой грибковой флоры и другой микрофлоры) не выявлялись.

Близкие данные были получены при исследовании состоянии кишечной микробиоты у ранее леченных больных при поступлении в клинику (табл. 1). Частота снижения уровня *Bifidobacterium* выявлялась в 77,6%, *Lactobacillus* – в 61,8% и *E. coli* типичных – в 50,0% случаев. Снижение уровня *Enterococcus* выявляли в 21,1% случаев. Повышенное содержание *Klebsiella* sp. наблюдалось у 6,6%, *Enterobacter* sp. – у 1,3%, грибов рода *Candida* – у 15,8% пациентов. Вместе с тем только у больных данной категории выявлялись такие представители патологической микрофлоры кишечника, как *E. coli* лактозонегативные (в 9,2% случаях), *E. coli* гемолитические (в 1,3% случаев) и *S. aureus* (в 2,6% случаев).

Далее мы проанализировали изменения средних значений маркеров кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным ТБ легких (табл. 2).

Количество *Bifidobacterium* как у больных впервые выявленным, так и ранее леченным ТБ легких было значимо ниже по сравнению со здоровыми. Вместе с тем наиболее выраженное снижение уровня *Bifidobacterium* наблюдали у пациентов с ранее леченным ТБ легких. Близкие данные были получены при анализе *Lactobacillus*. Их концентрация была снижена в обеих группах больных (у впервые выявленных и ранее леченных), но более существенно у пациентов с

ранее леченным ТБ. Содержание *E. coli* типичных было снижено как у впервые выявленных, так и у ранее леченных больных. При этом достоверные различия по уровню *E. coli* типичных между сравниваемыми группами отсутствовали. Количество *Enterococcus* имело тенденцию к снижению в обеих группах пациентов по сравнению со здоровыми, но

Таблица 2. Изменения средних значений маркеров кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких, $M \pm t$

Показатели и единицы изменения	Здоровые $n = 27$	Впервые выявленные $n = 71$		Ранее леченные $n = 76$
		1	2	
<i>Bifidobacterium</i> , lg КОЕ/1г	9,50 ± 0,09	7,95 ± 0,09*	7,22 ± 0,14*	$p_{1,2} < 0,01$
Min–max	9–10	6–9	6–9	
<i>Lactobacillus</i> , lg КОЕ/1г	7,5 ± 0,1	6,33 ± 0,12*	5,89 ± 0,14*	$p_{1,2} < 0,02$
Min–max	7–8	5–8	5–8	
<i>Clostridium</i> , lg КОЕ/1г	2,5 ± 0,2	2,94 ± 0,02*	3,0 ± 0,1*	
Min–max	0–5	2–3	2–3	
<i>E. coli</i> типичные, lg КОЕ/1г	7,5 ± 0,1	6,52 ± 0,10*	6,48 ± 0,13*	
Min–max	7–8	5–8	5–8	
<i>E. coli</i> лактозонегативные, lg КОЕ/1г	2,5 ± 0,2	0,18 ± 0,12*	0,63 ± 0,23*	
Min–max	0–5	0–7	0–7	
<i>E. coli</i> гемолитические, lg КОЕ/1г	0 ± 0	0 ± 0	0,09 ± 0,09	
Min–max				
<i>Klebsiella</i> sp., lg КОЕ/1г	2,0 ± 0,2	0,08 ± 0,08*	0,72 ± 0,24*	$p_{1,2} < 0,01$
Min–max	0–4	0–6	0–6	
<i>Enterobacter</i> sp., lg КОЕ/1г	2,0 ± 0,2	0,08 ± 0,08*	0 ± 0	
Min–max	0–4	0–6		
<i>S. aureus</i> , lg КОЕ/1г	0 ± 0	0 ± 0	0,22 ± 0,13*	
Min–max			0–7	
<i>Enterococcus</i> , lg КОЕ/1г	6,5 ± 0,2	6,21 ± 0,17	6,06 ± 0,14	
Min–max	5–8	3–8	4–8	
Грибы рода <i>Candida</i> , lg КОЕ/1г	2,0 ± 0,2	1,40 ± 0,25	1,94 ± 0,22	
Min–max	0–4	0–6	0–6	

*различия с нормой достоверны.

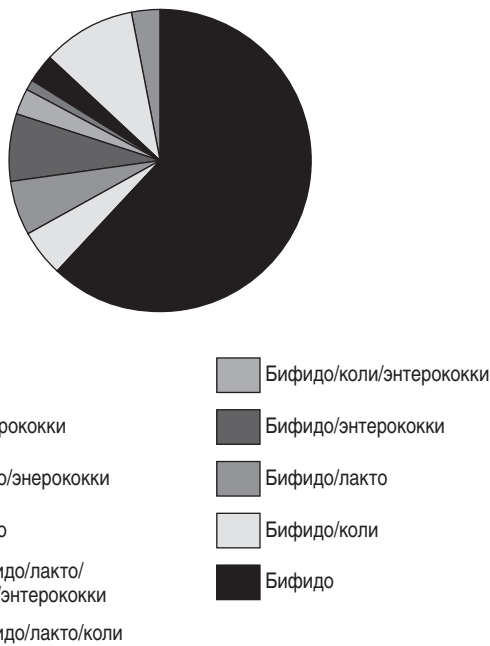


Рис. 1. Энтеротипы кишечной микробиоты по преобладающему представителю микробного сообщества у больных впервые выявленным туберкулезом легких.

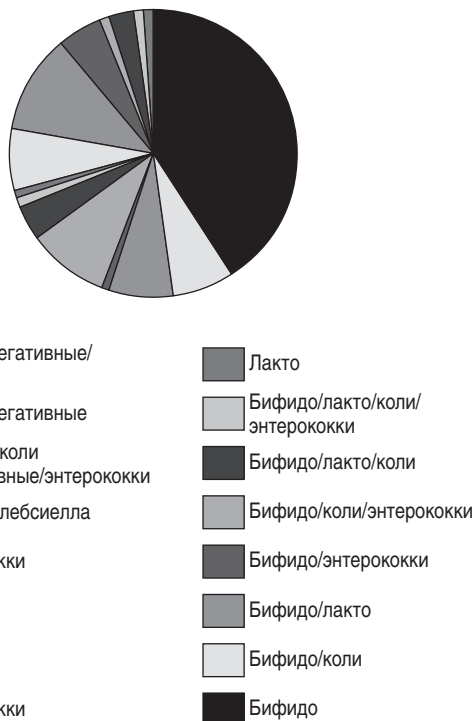


Рис. 2. Энтеротипы кишечной микробиоты по преобладающему представителю микробного сообщества у больных ранее леченным туберкулезом легких.

более значительно у больных ранее леченным ТБ легких. Амплитуда индивидуальных колебаний показателей нормальной микрофлоры кишечника у больных впервые выявленным и ранее леченным ТБ не отличалась.

Среди представителей патологической микрофлоры отмечалось некоторое повышение уровня *Clostridium* в обеих группах больных. При этом различия между группами были не значимыми. *Klebsiella* spp. обнаруживалась как у больных

Таблица 3. Степень дисбактериоза в зависимости от характера процесса

Степень	Впервые выявленные		Ранее леченные	
	абс.	%	абс.	%
Здоровые	4	5,6	-	-
1	51	71,8	34	44,7
2	10	14,1	33	43,4
3	6	8,5	9	11,9

впервые выявленным, так и ранее леченым ТБ. При этом уровень не превышал нормальные значения, но тем не менее у больных ранее леченным ТБ их количество было значительно выше по сравнению с впервые выявленными больными. *E. coli* гемолитические и *S. aureus* выявлялись только в группе больных ранее леченным ТБ легких. Грибы рода *Candida* обнаруживались в обеих группах пациентов. Их уровень не превышал нормальные значения, но у больных ранее леченным ТБ их количество в 1,4 раза было больше по сравнению с больными впервые выявленным ТБ.

При анализе результатов исследования степени нарушения кишечной микробиоты было установлено, что до начала лечения у большинства (71,8%) больных впервые выявленным ТБ легких наблюдалась I степень нарушения состояния кишечной микробиоты. В группе с ранее леченным ТБ количество таких больных составило 44,7% ($p = 0,0001$) (табл. 3).

Нарушение кишечной микробиоты II степени у впервые выявленных больных наблюдалось в 14,1% случаев, а у больных ранее леченным ТБ легких – в 43,4% ($p = 0,000008$). Частота встречаемости нарушений кишечной микробиоты III степени в сравниваемых группах значимо не различалась.

Заключение

Таким образом, анализ результатов исследования состояния кишечной микробиоты показал, что для здоровых добровольцев было характерно наличие чистого бифидо-энтеротипа. У больных впервые выявленным ТБ легких частота встречаемости чистого бифидо-энтеротипа была значимо ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом у них в отличие от здоровых обнаруживались дисбалансные энтеротипы. Эти данные свидетельствовали о том, что сама туберкулезная интоксикация нарушает состояние кишечной микробиоты, поскольку эти пациенты ранее не получали противотуберкулезные препараты. У больных ранее леченным ТБ легких нарушение кишечной микробиоты усугублялось, частота встречаемости чистого бифидо-энтеротипа была ниже как по сравнению со здоровыми, так и с больными впервые выявленным ТБ легких. При этом спектр различных энтеротипов у этой группы больных был шире, а частота их встречаемости больше. Вероятно, в нарушении состояния кишечной микробиоты у ранее леченных больных ТБ легких, кроме туберкулезной интоксикации, важную роль играет прием противотуберкулезных препаратов на предыдущем этапе лечения.

Анализ абсолютных значений отдельных маркеров кишечной микробиоты показал, что наиболее выраженное снижение уровня представителей кишечной нормофлоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*) выявлялось у

больных ранее леченным ТБ. Кроме того, такие патологические представители кишечной микробиоты, как *E. coli* гемолитические и *S. aureus*, наблюдались только у больных ранее леченным ТБ легких.

Анализ результатов исследования степени нарушений кишечной микробиоты показал, что нарушение кишечной микробиоты I степени чаще наблюдалось у больных впервые выявленным ТБ, у ранее леченных больных наблюдалось нарушение состояния кишечной микробиоты II степени.

Информация о финансировании

Работа проведена при финансовой поддержке ФГБНУ «ЦНИИТ» и подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме №FURE-2022-0016 «Лабораторные аспекты проявления системного воспалительного ответа у больных туберкулезом и различными заболеваниями бронхолегочной системы, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2».

Financial support

The work was carried out with the financial support of the Federal State Budget Scientific Institution «Central TB Research Institute» and was prepared in the course of the research work on the topic No FURE-2022-0016 «Laboratory aspects of the manifestation of a systemic inflammatory response in patients with tuberculosis and various diseases of the bronchopulmonary system who had an infection caused by SARS-CoV-2».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Нечаева ОБ, Сон ИМ, Гордина АВ, и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2021, 112 с.
3. Dumas A, Corral D, Colom A, Levillain F, Peixoto A, Hudrisier D, et al. The Host Microbiota Contributes to Early Protection Against Lung Colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol*. 2018 Nov 14;9:2656. DOI: 10.3389/fimmu.2018.0265
4. Eribo OA, du Plessis N, Ozturk M, Guler R, Walzl G, Chegou NN. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr;77(8):1497-1509. DOI: 10.1007/s00018-019-03370-4
5. Кожевников АА, Раскина КВ, Мартынова ЕЮ, Тяхт АВ, Перфильев АВ, Драпкина ОМ, и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *PMЖ*. 2017;25(17):1244-7.
6. Никонов ЕЛ, Гуревич Г, Терентьев АЮ. Микробиота различных локусов организма. Под редакцией Никонова ЕЛ, Поповой ЕН. М.: Издательство Медиа Сфера; 2019, с. 58-89.
7. Кравчук ЕН, Неймарк АЕ, Гринева ЕН, Галагудза ММ. Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой. *Сахарный диабет*. 2016;19(4):280-285. DOI: 10.14341/DM7704

8. Ардатская МД. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета. *PMЖ*. 2020;12:24-29.
9. Голошубина ВВ, Трухан ДИ, Багишева НВ. Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики. *PMЖ*. 2020;12:17-22.
10. Schirmer M, Smeeckens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*. 2016 Nov 3;167(4):1125-1136.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020
11. Schirmer M, Smeeckens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*. 2016 Nov 3;167(4):1125-1136.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020. Erratum in: *Cell*. 2016 Dec 15;167(7):1897. Erratum in: *Cell*. 2016 Dec 15;167(7):1897.
12. Vogt SL, Finlay BB. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J Travel Med*. 2017 Apr 1;24(suppl_1):S39-S43. DOI: 10.1093/jtm/taw086
13. Цыгина ТЮ, Чеботарева ТВ. Проявления дисбактериоза кишечника у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;86(12):62-71.
14. Hu Y, Yang Q, Liu B, Dong J, Sun L, Zhu Y, et al. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs. *J Infect*. 2019 Apr;78(4):317-322. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.08.006
15. Luo M, Liu Y, Wu P, Luo DX, Sun Q, Zheng H, et al Y. Alternation of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Front Physiol*. 2017 Nov 17;8:822. DOI: 10.3389/fphys.2017.00822
16. Лабинская АС, Блинкова Л, Ещина АС, и др. Частная медицинская бактериология с техникой микробиологических исследований. СПб.: Издательство «Лань»; 2020, 608 с.

References

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Nechaeva OB, Son IM, Gordina AV, et al. Resources and activities of TB organizations of the Russian Federation in 2019–2020 (statistical materials). Moscow, 2021, 112 p. (In Russian).
3. Dumas A, Corral D, Colom A, Levillain F, Peixoto A, Hudrisier D, et al. The Host Microbiota Contributes to Early Protection Against Lung Colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol*. 2018 Nov 14;9:2656. DOI: 10.3389/fimmu.2018.0265
4. Eribo OA, du Plessis N, Ozturk M, Guler R, Walzl G, Chegou NN. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr;77(8):1497-1509. DOI: 10.1007/s00018-019-03370-4
5. Kozhevnikov AA, Raskina KV, Martynova EYu, Tyacht AV, Perfiliev AV, Drapkina OM, et al. Intestinal microbiota is a community of different types of microorganisms inhabiting the human intestine. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2017;25(17):1244-7 (In Russian).
6. Nikonov, EL, Gurevich G, Terent'ev AYU. Microbiota of various loci of the body. Edited by Nikonov EL, Popova EN. Moscow: "Media Sfera" Publ.; 2019, pp. 58-89 (In Russian).
7. Kravchuk EN, Neimark AE, Grineva EN, Galagudza MM. The role of gut microbiota in metabolic regulation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(4):280-285. DOI: 10.14341/DM7704 (In Russian).
8. Ardatskaya MD. Role of dietary fiber in correcting microbiota disorders and maintaining immunity. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2020;12:24-29 (In Russian).
9. Goloshubina VV, Trukhan DI, Bagisheva NV. Intestinal microbiocenosis disorder: current aspects of terminology, clinical picture and prevention. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2020;12:17-22 (In Russian).
10. Schirmer M, Smeeckens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*. 2016 Nov 3;167(4):1125-1136.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020

11. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*. 2016 Nov 3;167(4):1125-1136.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020. Erratum in: *Cell*. 2016 Dec 15;167(7):1897. Erratum in: *Cell*. 2016 Dec 15;167(7):1897.
12. Vogt SL, Finlay BB. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J Travel Med*. 2017 Apr 1;24(suppl_1):S39-S43. DOI: 10.1093/jtm/taw086
13. Tsygina TYu, Chebotareva TV. Manifestations of colonic dysbacteriosis in patients with drug-resistant respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;86(12):62-71 (In Russian).
14. Hu Y, Yang Q, Liu B, Dong J, Sun L, Zhu Y, et al. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs. *J Infect*. 2019 Apr;78(4):317-322. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.08.006
15. Luo M, Liu Y, Wu P, Luo DX, Sun Q, Zheng H, et al Y. Alternation of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Front Physiol*. 2017 Nov 17;8:822. DOI: 10.3389/fphys.2017.00822
16. Labinskaya AS, Blinkova L, Eshchina AS, et al. Private medical microbiology with the technique of microbiological research. St. Petersburg: "Lan" Publ.; 2020, 608 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Комиссарова Оксана Геннадьевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Андреевская Софья Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, заведующий лабораторией биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Information about authors:

Oksana G. Komissarova, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Scientific and Medical Work of the Central Research Institute of Tuberculosis; Professor of the Department of Phthisiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University

Sofya N. Andreevskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Microbiology, Central Research Institute of Tuberculosis

Rizvan Yu.O. Abdullaev, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Head of the Laboratory of Biochemistry of the Central Research Institute of Tuberculosis

НОВОСТИ НАУКИ

Новый веб-инструмент борется с антибактериальной устойчивостью

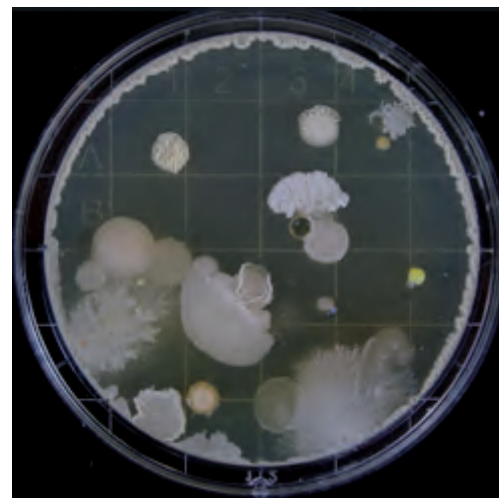
В 1943 г. Макс Дельбрюк и Сальвадор Лурия провели эксперимент, чтобы показать, что бактерии могут мутировать случайным образом, независимо от внешнего раздражителя, такого как антибиотик, угрожающий выживанию бактериальных клеток. Сегодня эксперимент Лурии–Дельбрюка широко используется в лабораториях с другой целью – ученые используют этот классический эксперимент для определения частоты микробных мутаций. При проведении эксперимента Лурии–Дельбрюка ученым нужны эффективные компьютерные алгоритмы для извлечения надежных оценок частоты мутаций из данных, а также хорошо разработанные программные инструменты для доступа к этим сложным алгоритмам.

На протяжении многих лет было разработано несколько веб-инструментов, которые позволяют исследователям более легко вводить и анализировать данные на компьютере, чтобы повысить эффективность и действенность эксперимента Лурии–Дельбрюка. Однако ни один из существующих веб-инструментов не позволяет ученым получить доступ ко многим недавно разработанным алгоритмам, которые могут извлекать из данных еще более точные оценки частоты микробных мутаций.

Ци Чжэн, профессор Школы общественного здравоохранения Техасского университета A&M, недавно разработал новый веб-инструмент под названием webSalvador, чтобы заполнить несколько пробелов, оставленных существующими веб-инструментами. В журнале «Microbiology Resource Announcements» (MRA) Чжэн объясняет, как webSalvador предлагает множество желаемых возможностей, которые жизненно важны для исследования мутаций бактерий, включая более точные методы построения доверительных интервалов и новые методы для сравнения уровней мутаций.

Новый веб-инструмент также избавляет ученых от необходимости изучать язык программирования и программного обеспечения, что Чжэн назвал «важным препятствием» для использования эксперимента Лурии–Дельбрюка для решения важных проблем в исследованиях мутаций, таких как глобальная головная боль общественного здравоохранения, связанная с бактериальными препаратами.

Повышение эффективности и действенности эксперимента Лурии–Дельбрюка важно, потому что он в конечном итоге может помочь продвинуть вперед исследования мутаций, что имеет жизненно важное значение для многих областей наук о жизни.



Zheng Q.

webSalvador: a Web Tool for the Luria-Delbrück Experiment.

Microbiol Resour Announc. 2021 May 20;10(20):e00314-21. DOI: 10.1128/MRA.00314-21