

УДК 614.34-008.87:616.98-056.8-002.5-052
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-83-90>

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ОТДУШКИНА Л.Ю., ЗАХАРОВА Ю.В.* , ХОЛОДОВ А.А., ЛЕВАНОВА Л.А., ПЬЯНЗОВА Т.В., МАРКОВСКАЯ А.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Определение состава и свойств кишечной микробиоты по показателю постоянства у пациентов с туберкулезом легких в зависимости от ВИЧ-статуса.

Материалы и методы. Изучали кишечный культуром у 92 пациентов с туберкулезом легких и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: I группа (n=46) – пациенты с туберкулезом легких, II группа (n=46) – пациенты с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. Исследование кишечного микробиома проводили количественным бактериологическим методом, идентифицировали микроорганизмы по фенотипическим свойствам (морфологическим, культуральным и биохимическим). Постоянство микробных таксонов С (%) определяли по показателю Дажо-Одум. Микроорганизмы относили к постоянным при $C > 50\%$, к добавочным при $25\% < C < 50\%$ и к случайным – при $C < 25\%$. Для обработки результатов использовали непараметрические методы статистики.

Результаты. Постоянными обитателями кишечного биотопа у ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом легких были микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, грибы рода *Candida*, *Staphylococcus*. У ВИЧ-позитивных фтизиатрических пациентов состав постоянных ми-

кросимбионтов был сходный ($\chi^2 = 0,06$, $df=4$, $p=0,98$). Установлено также сходство видовой структуры и распространенности факторов вирулентности у стафилококков и грибов, полученных от пациентов с туберкулезом вне зависимости от наличия ВИЧ-инфекции. Добавочными микроорганизмами были только бактерии рода *Clostridium*. Случайная микробиота была разнообразной, представлена 6 родами (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*) типа (филюма) *Proteobacteria* ($\chi^2 = 3,506$, $df=5$, $p=0,061$).

Заключение. Сходство микробиоты по показателю постоянства у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом легких свидетельствует о единых механизмах формирования микрoэкологических нарушений, что обуславливает у них единые подходы к коррекции нарушений кишечного микробиома.

Ключевые слова: микробиота, показатель постоянства, стафилококки, *Candida*, вирулентность.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Отдушкина Л. Ю., Захарова Ю. В., Холодов А.А., Леванова Л. А., Пьянзова Т. В., Марковская А. А. Кишечный микробиом ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом легких. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 83-90. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-83-90>

*Корреспонденцию адресовать:

Захарова Юлия Викторовна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: yvz@bk.ru
© Отдушкина Л.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

GUT MICROBIOTA OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

LARISA YU. OTDUSHKINA, YULIA V. ZAKHAROVA *, ARTEM A. KHOLODOV, LYUDMILA A. LEVANOVA, TATIANA V. PYANZOVA, ALINA A. MARKOVSKAYA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ▶

Abstract

Aim. To determine the composition and properties of the gut microbiota in HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and Methods. We studied 92 faecal samples from patients with pulmonary tuberculosis (n = 46) and patients with combined pulmonary tuberculosis and HIV infection (n = 46), with the following examination of the appearance, cultural properties, and biochemical profile of the bacteria. The constancy of microbial taxa was determined using Dazho-Odum indicator. Microorganisms were classified as constant at C > 50%, as complementary at 25% < C < 50% and as occasional at C < 25%.

Results. Gut microbiota of patients with multidrug-resistant tuberculosis was consistently represented by *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Staphylococcus spp.*, and *Candida* regardless of their

HIV status. Species composition and prevalence of virulence factors in *Staphylococcus spp.* and fungi isolated from patients with multidrug-resistant tuberculosis also did not depend on HIV status. Complementary microorganisms were represented exclusively by *Clostridium spp.*, while random microbiota was represented by 6 genera (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, and *Pseudomonas spp.*) belonging to the *Proteobacteria* phylum.

Conclusion. Similar composition of gut microbiota in HIV-positive and HIV-negative patients with multidrug-resistant tuberculosis indicates common mechanisms of intestinal dysbiosis and a uniform approach for its correction.

Keywords: microbiota, persistence index, staphylococci, *Candida*, virulence.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. There was no funding for this project.

For citation:

Larisa Yu. Otdushkina, Yulia V. Zakharova, Artem A. Kholodov, Lyudmila A. Levanova, Tatiana V. Pyanzova, Alina A. Markovskaya. Gut microbiota of HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 83-90. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-74-83-90>

*Corresponding author:

Dr. Yulia V. Zakharova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: yvz@bk.ru
© Larisa Yu. Otdushkina, et al.

Введение

В настоящее время понятие «микробиота кишечника» утратило свою актуальность: человек содержит не просто набор микроорганизмов и их генов, а настоящий биом – крупную экологическую систему со сложными взаимосвязями микросимбионтов друг с другом, со средой обитания и макроорганизмом, включающую более 50 родов и около 1200 видов микробов [1,2].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в рамках Международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), продолжается выявление различных

групп микроорганизмов, отражающих диапазон «нормы» у здоровых людей и «индикаторных групп» микробов при патологических состояниях [3,4,5]. Кишечная микробиота очень индивидуальна, как «отпечатки пальцев», поэтому не всегда сравнение качественного и количественного состава отдельных лиц позволяет выявить особенности микробиома всей когорты пациентов. Целесообразно использовать популяционный подход, который используется для описания биоразнообразия микробных систем. Ведь чем более разнообразно микробное сообщество, тем больше вариантов его изменений [6,7]. Биологическое разнообразие кишеч-

ных микросимбионтов, количественное доминирование определенных таксонов и их функциональная активность будут определять не только состояние микробиома, но и состояние макроорганизма, а также характер течения заболеваний и эффективность лечения [8,9].

Изучение кишечного микробиома у пациентов с туберкулезом приобретает все большую значимость в связи с необходимостью предупреждения развития у них гастроинтестинального синдрома при приеме противотуберкулезных препаратов [10]. Данное осложнение имеет несколько отрицательных последствий: ведет к отмене приема противотуберкулезных препаратов, к формированию резистентности возбудителей, снижению комплаентности пациентов [11]. Кроме того, у пациентов с туберкулезом довольно часто регистрируют коморбидность, связанную с наличием ВИЧ-инфекции, что также может сказываться на составе и функциональной активности кишечной микробиоты. Отсутствие данных о составе и биоартиантах постоянной, добавочной, случайной микробиоты у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией снижает эффективность мер по профилактике нарушений кишечного микробиома в когорте в целом [12].

Цель исследования

Определение состава и свойств кишечной микробиоты по показателю постоянства у пациентов с туберкулезом легких в зависимости от ВИЧ-статуса.

Материалы и методы

Изучали кишечный культуром у 92 пациентов с туберкулезом легких и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, проходивших лечение на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра имени И. Ф. Копыловой в 2021 году. Пациенты были разделены на две группы: I группа (n=46) – пациенты с туберкулезом легких, II группа (n=46) – пациенты с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. Группы были сходны по возрастно-половым характеристикам. Средний возраст пациентов в первой группе составил $43 \pm 1,73$ года, во второй – $40,6 \pm 1,43$ ($p=0,24$) лет. Мужчин в первой группе было 39 человек (85%), женщин – 7 человек (15%). Вторая группа включала 36 мужчин (78%) и 10 женщин (22%) ($p=0,99$). Пациенты получали противотуберкулезную терапию по

IV и V режиму, согласно клиническим рекомендациям¹. Лица с ВИЧ-статусом дополнительно получали антиретровирусные препараты². Длительность лечения в стационаре составила 115 (30; 130) дней. На проведение исследования получено согласие этического комитета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (протокол №290/к от 14.09.2021). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие, где разъяснялись цели, задачи и методы исследования, методика сбора материала для исследования.

Материал (фекалии) пациенты собирали утром в день исследования в стерильные полимерные контейнеры для биопроб (ООО «Полимерные изделия», Россия) в количестве не менее 1–3 граммов. Доставку в лабораторию кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ осуществляли в течение 2 часов при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в термосумках. Исследование кишечного микробиома проводили количественным бактериологическим методом на селективных и дифференциально-диагностических средах. Для идентификации микроорганизмов по биохимическим свойствам использовали коммерческие тест-системы: АНАЭРО-TEST 23 (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), STAPHYtest 16 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), En-Coccus Test (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), ENTEROtest 24 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), AUXOCOLOR (BioRad, Франция).

По формуле Р. Дажо (1975) в модификации Ю. Одум (1986) определяли постоянство микробных таксонов С (%):

$$C = (p : P) \times 100\%$$

р – количество лиц, у которых обнаружен изучаемый таксон микроорганизмов

Р – общее число обследованных лиц

Микроорганизмы считали постоянными при $C > 50\%$, добавочными – при $25\% < C < 50\%$ и случайными – при $C < 25\%$ [13].

Факторы вирулентности микроорганизмов исследовали фенотипически. Плазмокоагуляционную активность стафилококков изучали путем внесения чистых культур бактерий в цитратную плазму кролика (НПО «Микроген», Россия). Результат оценивали по образованию

¹ Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. 2022. Ссылка активна на 26.11.2022. https://gonktb.mznsso.ru/media/cms_page_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022_1.pdf

² ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. 2020. Ссылка активна на 26.11.2022. <https://aids43.ru/doc/КР79%20ВИЧ%20взрослые%202020.pdf>

сгустка через 18 часов культивирования при температуре +37° С. Гемолитическую активность исследовали на 5% кровяном агаре по образованию зон гемолиза. Липазную активность оценивали на Tributyrin Agar Base (HIMEDIA, Индия) по наличию прозрачной зоны вокруг бляшек микроорганизмов.

Для обработки результатов использовали непараметрические методы статистики, так как данные не подчинялись нормальному распределению. Проверку гипотез осуществляли по критерию Колмогорова-Смирнова. Относительные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень ошибки при проверке статистических гипотез принимался равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Постоянная кишечная микробиота у пациентов I и II группы была представлена микроорганизмами, относящихся к 3 типам (филумам) – *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*, а также представителями царства *Fungi*. У пациентов I группы постоянными обитателями кишечного биотопа были микроорганизмы рода *Bifidobacterium* (C=98%), *Lactobacillus* (C=98%), *Enterococcus* (C=94%), *Escherichia* (C=89%), грибы рода *Candida* (C=78%), *Staphylococcus* (C=59%). У пациентов II группы к постоянным симбионтам кишечного микробиома были отнесены *Bifidobacterium* (C=100%), *Lactobacillus* (C=95%), *Enterococcus* (C=93%), *Candida* (C=91%), *Escherichia* (C=87%), *Staphylococcus* (C=63%). Таким образом, состав постоянной микробиоты в сравниваемых группах был сходный ($\chi^2=0,06$, $df=4$, $p=0,98$).

Добавочная микробиота в сравниваемых группах была скудной и представлена 1 таксоном типа *Firmicutes*. У ВИЧ-отрицательных больных с туберкулезом (I группа) коэффициент постоянства микроорганизмов рода *Clostridium* составил C=37%, у ВИЧ-положительных (II группа) – C=45,6% ($p=0,08$).

Случайная микробиота была представлена микроорганизмами типа (филума) *Proteobacteria*. У пациентов I группы к случайным симбионтам были отнесены микроорганизмы рода *Enterobacter* (C=11%), *Salmonella* (C=11%), *Citrobacter* (C=7%), *Pseudomonas* (C=4,4%), *Proteus* (C=2,2%), *Klebsiella* (C=2,2%). У фтизиатрических больных с ВИЧ-статусом (II группа) случайные микросимбионты также являлись представителями типа *Proteobacteria*, родов

Citrobacter (C=18%), *Enterobacter* (C=7%), *Salmonella* (C=6%), *Pseudomonas* (C=4,4%), *Proteus* (C=4,4%), *Klebsiella* (C=2%) ($\chi^2=3$, $df=5$, $p=0,061$).

В связи с тем, что грибы рода *Candida* и микроорганизмы рода *Staphylococcus* у пациентов фтизиатрического профиля независимо от наличия у них ВИЧ-статуса были отнесены к постоянной микробиоте, были изучены особенности видового состава этих микросимбионтов и их факторы вирулентности. Стафилококки у пациентов двух групп характеризовались разнообразием и сходством видовой структуры ($\chi^2=3,85$, $df=6$, $p=0,69$) (рисунок 1). Биологические свойства стафилококков, выделенных от пациентов фтизиатрического профиля, независимо от наличия ВИЧ-инфекции были также сходными. Плазмокоагулазу продуцировали 24,1% штаммов стафилококков от пациентов I группы, 23% штаммов – от пациентов II группы ($p=0,92$).

Гемолитическая активность установлена у 43,1% штаммов стафилококков, полученных от фтизиатрических пациентов без ВИЧ-инфекции и у 34,9% стафилококков от пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией ($p=0,52$). Липазу продуцировали 51,7% и 57,7% стафилококков соответственно ($p=0,66$).

Грибы были представлены семью видами, доминировали представители рода *Candida* ($\chi^2=0,32$, $df=6$, $p=0,84$) (рисунок 2).

Грибы рода *Candida* продуцировали фосфолипазу, т.е. фермент инвазии, позволяющий им распространяться за пределы кишечного биотопа [14]. Распространенность этого признака в сравниваемых группах была сходной и составила 25% для культур, выделенных от фтизиатрических пациентов без ВИЧ-инфекции и 26,2% для штаммов от ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом ($p=0,78$).

Микробиом пациентов фтизиатрического профиля активно изучается в связи с целесообразностью нивелирования побочных явлений противотуберкулезной химиотерапии и улучшения результатов лечения [10,11,12]. Исследования демонстрируют у пациентов с туберкулезом легких, вызванным возбудителем с МЛУ, снижение количественных уровней бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, типичных эшерихий, но частота обнаружения этих микросимбионтов в когorte остается высокой – более 75% [15], что соотносится с функцией этих бактерий как «филометаболического ядра» кишеч-

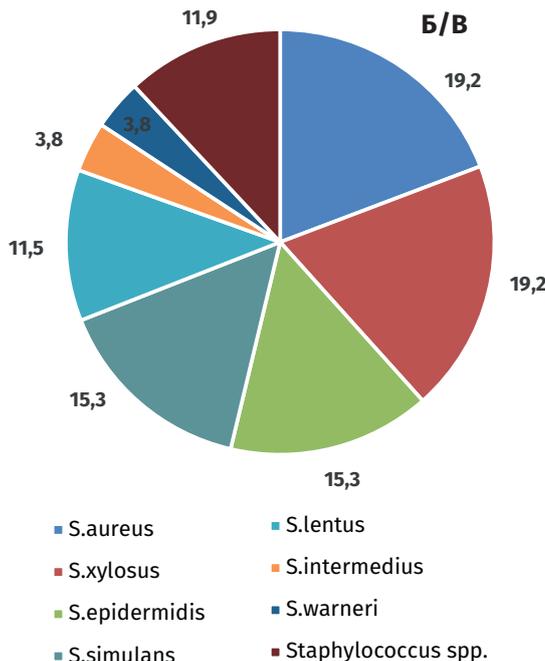
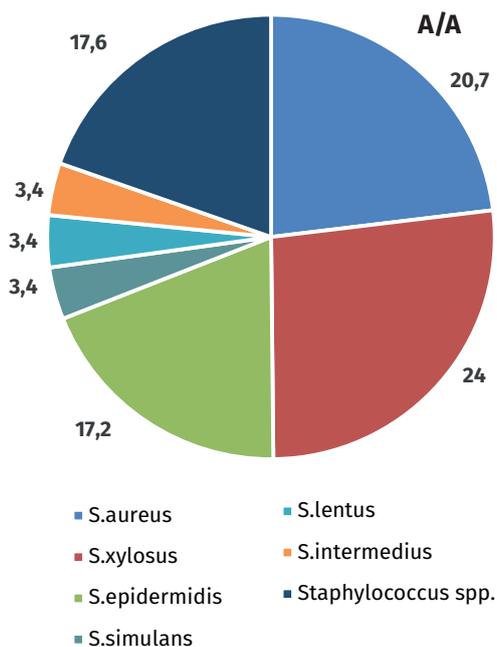


Рисунок 1. Видовая структура стафилококков, выделенных из кишечного микробиома пациентов с туберкулезом легких (А) и пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией (Б), %.

Figure 1. Proportion of different *Staphylococcus* spp. isolated from the faecal samples of patients with HIV-negative (A) and HIV-positive patients with multidrug-resistant tuberculosis (B).

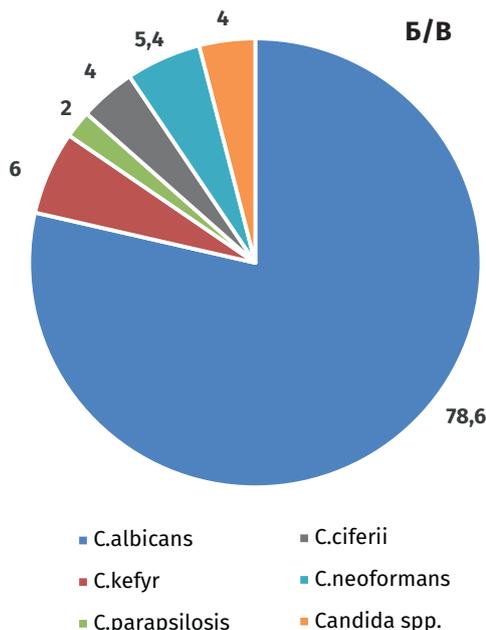
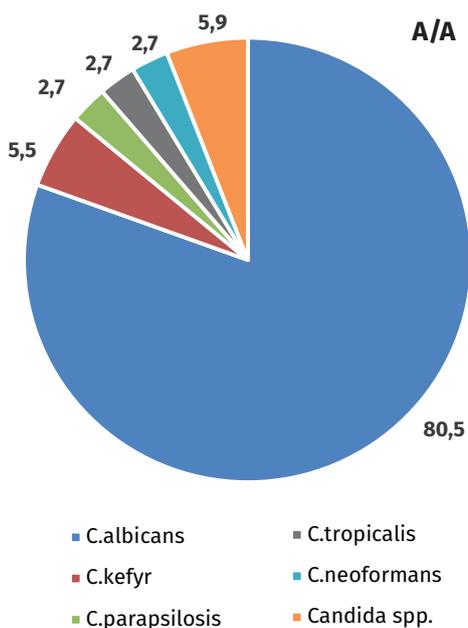


Рисунок 2. Видовая структура грибов, выделенных из кишечного микробиома пациентов с туберкулезом легких (А) и пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией (Б), %.

Figure 2. Proportion of fungal species isolated from the faecal samples of patients with HIV-negative (A) and HIV-positive patients with multidrug-resistant tuberculosis (B).

ного микробиома [1,8]. По коэффициенту Дажо-Одум состав постоянной кишечной микробиоты при туберкулезе с МЛУ возбудителем вне зависимости от наличия ВИЧ-инфекции соответствует литературным данным [11,15]. Однако постоянными в микробиоме, помимо бифидобактерий, лактобацилл и эшерихий, были грибы рода *Candida* и бактерии рода *Staphylococcus* (тип *Fermites*), что свидетельствует о высокой распространенности микробиологических нарушений грибковой и стафилококковой этиологии у фтизиатрических пациентов [8,15].

Случайная микробиота была представлена микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* типа *Proteobacteria*, что тоже отражает микробиологический дисбаланс микробиоты. Высокая частота обнаружения условно-патогенных бактерий и грибов, экспрессия факторов вирулентности обуславливает возможность их распространения за пределы кишечного биотопа и высокие риски развития у пациентов вторичных инфекций. Действительно, исследование Ueckertman V. et al у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом легких продемонстрирова-

ло постоянное присутствие в образцах мокроты при пневмониях представителей типа *Proteobacteria* и *Fermicutes*, основным биотопом, которых является кишечник [16].

Заключение

Состав постоянной микробиоты кишечного биотопа у больных с туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-статуса схожий ($p=0,98$) и включает представителей рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, а также *Staphylococcus* и *Candida*. Вне зависимости от наличия ВИЧ-инфекции установлено сходство видовой структуры и распространенности факторов вирулентности у стафилококков и грибов от пациентов с туберкулезом. Постоянное присутствие условно-патогенных, патогенных грибов и стафилококков в кишечном микробиоме делает их индикаторными для когорты ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом и отражает возможность развития у них оппортунистических ин-

фекций бактериальной и грибковой этиологии.

В группу добавочных микросимбионтов входили только представители рода *Clostridium*. Однообразие добавочных микроорганизмов восполнялось случайной микробиотой, представленной 6 родами (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*) типа (филума) *Proteobacteria*. Это отражает выраженные микрoэкологические нарушения в кишечном микробиоме пациентов с туберкулезом, поэтому в микробиоценоз включается большое количество условно-патогенных и патогенных энтеробактерий.

Сходство состава различных групп микроорганизмов по коэффициенту постоянства у пациентов с туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и неинфицированных вирусом иммунодефицита человека фтизиатрических пациентов свидетельствует о единых механизмах развития микрoэкологических нарушений, что позволяет осуществлять единые подходы к коррекции нарушений кишечного микробиома в этих когортах.

Литература:

- Wang B, Yao M, Ly L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*. 2017;3:71-82. <http://doi.org/10.1016/j.ENG.2017.01.008>
- Turroni F, Milani Ch, Ventura M, Sinderen D. The human gut microbiota during the initial stages of life: insights from *Bifidobacterium*. *Curr Opin Biotechnol*. 2022;73:81-87. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.07.012>
- Ding RX, Goh WR, Wu RN, Yue XQ, Luo X, Khine WWT, Wu JR, Lee YK. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal*. 2019;27(3):623-631. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012>
- Ivleva EA, Grivennikov SI. Microbiota-driven mechanisms at different stages of cancer development. *Neoplasma*. 2022;32:100829. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100829>
- Захарова Ю.В., Быков А.С., Нургазина А.Ю., Марковская А.А., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В., Афанасьев М.С. Микробиоценоз кишечника детей на разных стадиях ВИЧ-инфекции. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2020;2:90-95. <https://doi.org/10.14427/jipai.2020.2.90>
- Комарова М.В., Кройдер А.С. Использование индексов биологического разнообразия для анализа микробиоты человека. *Universum: медицина и фармакология*. 2022;3(86). Ссылка активна на 25.11.2022. <https://7universum.com/ru/med/archive/item/13192>
- Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):42-55. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2015;40:12-34.
- Wozniak D, Cichy W, Przyslawski J, Drzymala-Czuz S. The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Advances in medical sciences*. 2021;66(2):284-292. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.05.003>
- Холодов А.А., Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю., Галайда Н.М., Пьянзова Т.В. Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с синдромом кишечной диспепсии, возникшим в условиях противотуберкулезной терапии. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2022;1:79-86. <https://doi.org/10.7868/S2587667822010083>
- Родина О.В., Борисов С.Е., Иванова Д.А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2020;2:44-54.
- Белова И.В., Барболина С.Ф., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Шпрыков А.С., Иванова Т.П., Жирнов А.В., Шерстнев И.Г., Васильева Н.В., Аникина О.А. Профилактика формирования выраженных нарушений микробиоценоза толстой кишки у больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью. *Медицинский альманах*. 2016;43(3):112-117.
- Клименко А.И., Мустафин З.С., Чеканцев А.Д., Зудин Р.К., Матушкин Ю.Г., Лапшин С.А. Современные подходы к математическому и компьютерному моделированию в микробиологии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015;19(6):745-752.
- Erum R, Samad F, Khan A, Kazmi SU. A comparative study on production of extracellular hydrolytic enzymes of *Candida* species isolated from patients with surgical site infection and from healthy individuals and their co-relation with antifungal drug resistance. *BMC Microbiology*. 2020;20(1):368. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02045-6>
- Соловьева И. В., Белова И. В., Точилина А. Г., Барболина С. Ф., Иванова Т. П., Жирнов В. А. Микробиота толстой кишки больных с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Медицинский академический журнал*. 2017; 17(4): 71-73.
- Ueckermann V, Lebre P, Geldenhuys J, Hoosien E, Cowan D, Rensburg L.J, Ehlers M. The lung microbiome in HIV-positive patients with active pulmonary tuberculosis. *Scientific Reports*. 2022;12:8975. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12970-3>

References:

1. Wang B, Yao M, Ly L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*. 2017;3:71-82. <http://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>
2. Turrone F, Milani Ch, Ventura M, Sinderen D. The human gut microbiota during the initial stages of life: insights from *Bifidobacteria*. *Curr Opin Biotechnol*. 2022;73:81-87. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.07.012>
3. Ding RX, Goh WR, Wu RN, Yue XQ, Luo X, Khine WWT, Wu JR, Lee YK. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal*. 2019;27(3):623-631. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012>
4. Ivleva EA, Grivennikov SI. Microbiota-driven mechanisms at different stages of cancer development. *Neoplasma*. 2022;32:100829. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100829>
5. Zakharova YuV, Bykov AS, Nurtazina AYU, Markovskaya AA, Afanasyev SS, Nesvizh YuV, Afanasyev MS. Intestinal microbiocenosis at different stages of hiv infection in pediatric patients. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2020;2:90-95. (In Russ). <https://doi.org/10.14427/jipai.2020.2.90>
6. Komarova MV, Kroider AS. The use of biological diversity indices for the analysis of human microbiota. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2022;3(86). (In Russ). Available at: <https://universum.com/ru/med/archive/item/13192>. Accessed: 26 November, 2021.
7. Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human microbiome: age-related changes and functions. *Evidence-based gastroenterology*. 2020;9(2):42-55. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>
8. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanah of Clinical Medicine*. 2015;40:12-34. (In Russ).
9. Wozniak D, Cichy W, Przyslawski J, Drzymala-Czuz S. The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Advances in medical sciences*. 2021;66(2):284-292. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.05.003>
10. Kholodov AA, Zakharova YuV, Otdushkina LYu, Galaida NM, Pyanzova TV. Intestinal microbiocenosis in patients with multidrug-resistant pulmonary tb and intestinal dyspepsia syndrome due to tb treatment. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2022;1:79-86. (In Russ). <https://doi.org/10.7868/S2587667822010083>
11. Rodina OV, Borisov SE, Ivanova DA. Adverse events of the new and traditional chemotherapy regimens in the patients with multi drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2020;2:44-54. (In Russ).
12. Belova IV, Barbolina SF, Tochilina AG, Soloveva IV, Shprykov AS, Ivanova TP, Zhirnov AV, Sherstnev IG, Vasilieva NV, Anikina OA. Prophylaxis of forming the expressed disorders of microbiocenosis of a large bowel in the case of patients having tuberculosis, including that with a multiple medicine resistance. *Meditinskiy al'manakh*. 2016;43(3):112-117. (In Russ).
13. Klimenko AI, Mustafin ZS, Chekantsev AD, Zudin RK, Matushkin YuG, Lashin SA. A review of simulation and modeling approaches in microbiology. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2015;19(6):745-752. (in Russ).
14. Erum R, Samad F, Khan A, Kazmi SU. A comparative study on production of extracellular hydrolytic enzymes of *Candida* species isolated from patients with surgical site infection and from healthy individuals and their co-relation with antifungal drug resistance. *BMC Microbiology*. 2020;20(1):368. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02045-6>
15. Solovyova I. V., Belova I. V., Tochilina A. G., Barbolina S. F., Ivanova T. P., Zhirnov V. A. Microbiota of the colon of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Medical Academic Journal*. 2017; 17(4): 71-73.
16. Ueckermann V, Lebre P, Geldenhuys J, Hoosien E, Cowan D, Rensburg L.J, Ehlers M. The lung microbiome in HIV-positive patients with active pulmonary tuberculosis. *Scientific Reports*. 2022;12:8975. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12970-3>

Сведения об авторах

Отдущкина Лариса Юрьевна, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: бактериологические исследования, изучение биологических свойств энтерококков, статистическая обработка материала.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

Захарова Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: бактериологические исследования, формулирование концепции и написание первичного варианта статьи.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Холодов Артем Андреевич, клинический ординатор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: сбор и доставка образцов для исследования, сбор и анализ клинической информации о пациентах, первичная обработка данных.

ORCID: 0000-0001-5249-8822

Леванова Людмила Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Authors

Dr. Larisa Yu. Otdushkina, MD, Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: carried out the experiments; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

Prof. Yulia V. Zakharova, MD, PhD, Professor, Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; carried out the experiments.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Dr. Artem A. Kholodov, MD, Clinical Resident, Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-5249-8822

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: carried out the experiments; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5977-9149

Prof. Tatiana V. Pyanzova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Phthisiology, Chief Scientific Officer, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; managed the project.

ORCID: 0000-00024854-5734

Вклад в статью: выполнение практической части исследования, утверждение окончательной версии и техническое оформление статьи.

ORCID: 0000-0002-5977-9149

Пьянзова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, проректор по научной, лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: общее руководство и организация формирования групп пациентов, административное регулирование взаимосвязей с фтизиатрической клиникой.

ORCID: 0000-0002-4854-5734

Марковская Алина Анатольевна, ассистент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: участие в переработке и анализе полученной информации.

ORCID: 0000-0002-5001-7068

Dr. Alina A. Markovskaya, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: carried out the experiments; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-5001-7068

Статья поступила: 15.11.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 15.11.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.