

# МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБИОТИКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ



Л.Ю. Отдушкина, Ю.В. Захарова, А.А. Холодов, Т.В. Пьянзова

ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия

**Резюме.** У пациентов с туберкулезом легких и множественной устойчивостью возбудителя (МЛУ) на фоне длительной многокомпонентной химиотерапии развиваются стойкие нарушения кишечного микробиома, которые требуют коррекции. Однако имеются ограниченные данные по применению бактериальных препаратов у пациентов с туберкулезом с последующей оценкой их эффективности. Цель исследования — оценить изменения кишечного микробиома после курса пробиотиков на фоне противотуберкулезной химиотерапии у пациентов с МЛУ туберкулезом. **Материалы и методы.** Дизайн исследования — проспективное, на связанной выборке малого объема ( $n = 30$ ). Пациенты с туберкулезом легких получали противотуберкулезные препараты по IV или V режиму, медиана принятых доз составила 34,5 (30; 57,5); у всех включенных в исследование зарегистрировали гастроинтестинальный синдром. Пробиотикотерапия проводилась препаратом, содержащим *Bifidobacterium bifidum* и *B. animalis* и *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. acidophilus*. Курс приема составил 21 день, по 1 капсуле 2 раза в день. До начала и спустя 7 дней после окончания приема пробиотиков проводили исследования состава кишечной микробиоты, изучали частоту факторов вирулентности *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Candida* spp.; исследовали жирнокислотный состав и активность продукции органических кислот энтерококками. **Результаты.** После курса приема пробиотиков регистрировали статистически значимое повышение титров лактобацилл с 5,2 (4,0; 6,0) до 6,1 (6,0; 8,0) lg КОЕ/г ( $p = 0,05$ ). Снизилась частота колонизации слизистой грибами рода *Candida* в 2 раза ( $p = 0,001$ ) и лактозонегативными эшерихиями в 3 раза ( $p = 0,05$ ). Достоверно уменьшилась частота обнаружения штаммов, обладающих вирулентностью: в 9 раз — стафилококков, продуцирующих гемолизины ( $p = 0,009$ ), в 6 раз — энтерококков с желатиназной активностью ( $p = 0,05$ ) и в 2 раза — обладающих липазной активностью ( $p = 0,05$ ). В составе мембраны *E. faecalis* достоверно увеличилась масса олеиновой кислоты (C9–C18:1) ( $p = 0,03$ ). У *E. faecium* в 2 раза увеличилась масса цис-7-пальмитолеиновой (C 7–C16:1) и олеиновой (C9–C18:1) жирных кислот ( $p = 0,05$ ), в 4 раза увеличилось содержание линолевой (C18:2) кислоты ( $p = 0,04$ ), что сопровождалось ростом кислотообразования в 1,5 раза. **Заключение.** Однократный курс пробиотикотерапии у пациентов с туберкулезом легких приводит к качественным изменениям микробиома, которые характеризуются снижением уровней условно-патогенных микроорганизмов с вирулентными свойствами и изменением состава клеточной мембраны энтерококков, что сопровождается повышением их биохимической активности.

**Ключевые слова:** пробиотики, туберкулез легких, микробиом, терапия, свойства микроорганизмов.

## Адрес для переписки:

Отдушкина Лариса Юрьевна  
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, ФГБОУ ВО  
Кемеровский государственный медицинский университет  
Минздрава России.  
Тел.: 8 (3842) 73-28-71 (служебн.); 8 950 578-87-16 (моб.).  
E-mail: lara276@mail.ru

## Contacts:

Larisa Yu. Otdushkina  
650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22a,  
Kemerovo State Medical University.  
Phone: +7 (3842) 73-28-71 (office); 8 950 578-87-16 (mobile).  
E-mail: lara276@mail.ru

## Для цитирования:

Отдушкина Л.Ю., Захарова Ю.В., Холодов А.А., Пьянзова Т.В.  
Микробиологическая оценка результатов пробиотикотерапии  
у пациентов с туберкулезом легких // Инфекция и иммунитет. 2023.  
Т. 13, № 3. С. 517–525. doi: 10.15789/2220-7619-MEO-7223

## Citation:

Otdushkina L.Yu., Zakharova Yu.V., Kholodov A.A., Pyanzova T.V.  
Microbiological evaluation of probiotic therapy in patients with pulmonary  
tuberculosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya  
i immunitet, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 517–525. doi: 10.15789/2220-7619-  
MEO-7223

## MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF PROBIOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Otdushkina L.Yu., Zakharova Yu.V., Kholodov A.A., Pyanzova T.V.

Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation

**Abstract.** Patients with pulmonary tuberculosis and multiple pathogen resistance (MDR) develop persistent disorders of the intestinal microbiome during prolonged multicomponent chemotherapy requiring correction. However, there is limited data on the use of bacterial drugs in patients with tuberculosis followed by assessing their effectiveness. The aim of the study was to evaluate changes in the intestinal microbiome after a course of probiotics along with anti-tuberculosis chemotherapy in patients with MDR tuberculosis. *Materials and methods.* The design — a prospective small-cohort study (n = 30). Patients with pulmonary tuberculosis received anti-tuberculosis drugs according to the IV or V regimen, the median of the doses taken was 34.5 (30; 57.5); gastrointestinal syndrome was recorded in all study subjects. Probiotic therapy was applied by using a preparation containing *Bifidobacterium bifidum* and *B. animalis* and *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. acidophilus*. The course of therapy comprised 21 days, 1 capsule twice a day. Before and 7 days after probiotics therapy, studies on composition of the intestinal microbiota were carried out, the frequency of virulence factors *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Candida* spp. was examined; fatty acid composition and activity of enterococcal organic acid production were studied. *Results.* After a course of probiotics, a significant increase in lactobacillus titers was recorded from 5.2 (4.0; 6.0) to 6.1 (6.0; 8.0) lg CFU/g (p = 0.05). The frequency of mucosal colonization by *Candida* fungi and lactose-negative *Escherichia* decreased by 2-fold (p = 0.001) and 3-fold (p = 0.05), respectively. The frequency of detected virulent strains significantly decreased: hemolysin-producing staphylococci — by 9 times (p = 0.009), enterococci with gelatinase activity — by 6 times. *E. faecalis* membrane oleic acid level significantly increased (C9-C18:1) (p = 0.03). In *E. faecium*, cis-7-palmitoleic acid (C7-C16:1) and oleic (C9-C18:1) fatty acid level increased by 2-fold (p = 0.05), and for linoleic acid (C18:2) — by 4 times (p = 0.04) accompanied by elevated acid formation by 1.5 times. *Conclusion.* A single course of probiotic therapy in patients with pulmonary tuberculosis leads to qualitative microbiome changes, which are characterized by decreased levels of conditionally pathogenic microorganisms with virulent properties and altered composition of the enterococcal cell membrane accompanied by their increased biochemical activity.

**Key words:** probiotics, pulmonary tuberculosis, microbiome, therapy, properties of microorganisms.

## Введение

Микробиом человека — это фундаментальная основа его здоровья. Микробиота оказывает влияние на все виды обмена веществ человека, иммунологическую реактивность, пищеварение, детоксикацию, реализацию генетической программы, а также ассоциирована с развитием некоторых заболеваний [2, 3]. В настоящее время применение биологических препаратов на основе живых микроорганизмов в схемах лечения пациентов с различной нозологией позволяет снизить тяжесть основного заболевания, предупредить развитие осложнений и побочных эффектов от антимикробных препаратов [3, 8, 17].

Сохранение и коррекция кишечного микробиома у пациентов с туберкулезом приобретает все большую значимость, в связи с необходимостью улучшения качества и продолжительности жизни больных при длительной многокомпонентной противотуберкулезной терапии, обуславливающей стойкие нарушения микробиоты [16]. Дисбаланс в микробиоме сопровождается появлением гастроинтестинального синдрома, формированием резистентности возбудителей на фоне мальабсорбции и снижением комплаентности пациентов к лечению [14,

27]. Поэтому пациенты фтизиатрического профиля нуждаются в стабильной, функционально активной микробиоте.

В настоящее время имеются ограниченные данные по использованию бактериальных иммунобиологических препаратов на фоне этиотропной терапии у пациентов с туберкулезом, вызванным штаммами микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [16]. Поэтому сложно говорить о длительности и количестве курсов пробиотикотерапии для туберкулезных пациентов, о характере влияния комбинированной терапии на тяжесть заболевания и эффективность противотуберкулезных препаратов в отношении резистентных возбудителей. Для оптимизации пробиотикотерапии в когорте пациентов фтизиатрического профиля необходимо понимать характер воздействия пробиотических штаммов на состав и функциональное состояние микробиоты после их применения по стандартным схемам, зависимость клинической эффективности от степени восстановления количества и видового состава микробиоты.

Цель исследования — оценить изменения кишечного микробиома после курса пробиотиков на фоне противотуберкулезной химиотерапии у пациентов с МЛУ туберкулезом.

## Материалы и методы

Дизайн исследования — проспективное на связанной выборке малого объема ( $n = 30$ ). Группа была сформирована на принципах добровольности и информированности на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра имени И.Ф. Копыловой (протокол этического комитета ФГБОУ ВО КемГМУ № 290/к от 14.09.2021). Средний возраст пациентов составил  $45 \pm 6$  лет. Распределение по полу было таковым: 21 мужчина (70%) и 9 женщин (30%). Противотуберкулезная терапия включала фторированные хинолоны (Fq), бедаквилин (Bq), аминогликозиды, циклосерин (Cs), пипразинамид (Z), пара-аминосалициловую кислоту (PAS), линезолид (Lzd), этамбутол (E). Комбинация препаратов была регламентирована клиническими рекомендациями и подбиралась в соответствии с клиническим течением заболевания [19]. Критерии включения в группу: туберкулез органов дыхания, МЛУ возбудителя, прием не менее 30 доз противотуберкулезных препаратов по IV или V режиму химиотерапии, наличие гастроинтестинального синдрома как следствие этиотропной терапии. Критерии исключения из исследования: воспалительные и инфекционные заболевания печени, кишечника; прием пробиотических препаратов менее чем за 2 месяца до начала исследования.

Гастроинтестинальный синдром у пациентов проявлялся тошнотой (66,6%), метеоризмом (56,6%), болевым абдоминальным синдромом (46,6%), диареей (36,6%), запорами (33,3%). На момент развития гастроинтестинального синдрома медиана принятых доз противотуберкулезных препаратов составила 34,5 (30; 57,5). Курс приема биопрепарата составил 21 день. В состав препарата входила композиция из 2 видов бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum* и *B. animalis*) и 4 видов лактобацилл (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. acidophilus*). Форма препарата — кишечнорастворимая капсула. Содержание бифидобактерий в дозе препарата составило  $2,2 \times 10^9$  КОЕ, лактобацилл —  $2,6 \times 10^9$  КОЕ [7]. Пациенты принимали пробиотический препарат по 1 капсуле 2 р/сут под контролем медицинских работников среднего звена.

Исследование микробиома кишечника проводили до начала пробиотикотерапии и спустя 7 дней после окончания приема препарата. В качестве материала использовали фекалии, которые в количестве не менее 1–3 г собирали утром в стерильные емкости (ООО «Полимерные изделия», Россия). Транспортировку в лабораторию проводили в течение 2 ч. Готовили десятикратные разведения материала и проводили

посев на селективные и дифференциально-диагностические среды. Идентифицировали выделенные чистые культуры микробов с помощью коммерческих тест-систем производства Lachema diagnostica s.r.o, Чехия. Было выделено 116 штаммов энтерококков, 38 штаммов стафилококков, 53 культуры грибов рода *Candida*.

Проведено исследование частоты экспрессии факторов вирулентности у условно-патогенных микроорганизмов. Определение синтеза гемолизинов проводили на 5% кровяном мясо-пептонном агаре, липаз — на агаре с трибутирином (HIMEDIA, Индия). Протеолитические свойства изучали с помощью набора «МикроЖелатиназа» (НИЦФ, Санкт-Петербург).

Кислотообразование у микроорганизмов изучали титрометрическим методом с помощью 0,1 н раствора гидроксида натрия. Титровали бульонную культуру бактерий ( $V = 10$  мл) в присутствии фенолфталеина до появления стойкого слабо-розового окрашивания, которое не исчезало в течение 3 мин. Титруемая кислотность выражается в условных градусах Тернера ( $^{\circ}T$ ).

Состав жирных кислот энтерококков исследовали с помощью газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ГХ-МС). Липидную фракцию клеточных стенок энтерококков выделяли из отмытой культуры, выращенной на мясо-пептонном бульоне. Пробоподготовка заключалась в том, что к образцу добавляли 1 мл 5% раствора  $H_2SO_4$  в MeOH и 300 мкл толуола. К полученному раствору добавляли внутренний стандарт (1 мкг метилундеcanoата). Затем образец нагревали при  $90^{\circ}C$  в течение часа. Далее проводили экстракцию с помощью 700 мкл гексана. Объем отобранной гексановой фракции концентрировали отдувкой растворителя до объема 200 мкл. Полученные пробы, содержащие жирные кислоты в виде метиловых эфиров, использовали для анализа. Анализ проводили на хроматомасс-спектрометре Agilent 7000B. Объем пробы 2 мкл, ввод без деления потока. Колонка: ZB-WAX,  $30\text{ м} \times 0,25\text{ мм} \times 0,25\text{ мкм}$ . Условия хроматографирования: Oven Program  $100^{\circ}C$  до 0 мин затем  $8^{\circ}C/мин$  до  $250^{\circ}C$  — 5 мин, Flow — 1 мл/мин.

Накопление, систематизация исходной информации и визуализация полученных данных были реализованы в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистическую обработку результатов, полученных на парных выборках осуществляли с помощью сервиса IBM SPSS Statistics/PS IMAGO. Проверку нулевых гипотез о распределении данных осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Применяли непараметрические методы статистики (критерий W-критерий Уилкоксона, критерий  $\chi^2$ ), так как полученные результаты

отличались от нормального распределения. Цифровой материал представлен в виде относительных показателей (%) и в виде медианы с 1 и 3 квартилями [Me (LQ; UQ)]. Критический уровень ошибки при проверке статистических гипотез принимался равным или менее 0,05.

## Результаты

Результаты бактериологического исследования кишечного микробиома показали, что у пациентов с туберкулезом органов дыхания, получавших химиотерапевтические средства, отмечены сниженные относительно региональных значений [25] титры микроорганизмов *Bifidobacterium* до 7,5 (7,0; 8,0) lg КОЕ/г, *Lactobacillus* до 5,2 (4,0; 6,0) lg КОЕ/г, *Escherichia coli* lac<sup>+</sup> до 6,5 (4,0; 6,0) lg КОЕ/г, *Enterococcus faecalis* до 5,5 (5,0; 6,0) lg КОЕ/г, *E. faecium* до 5,6 (5,0; 6,0) lg КОЕ/г.

У 60% пациентов из кишечного микробиома выделяли *Staphylococcus* spp. с количественным уровнем 2,1 (1,0; 4,0) lg КОЕ/г, а грибы рода *Candida* — у 93% больных в титрах 3,7 (3,0; 4,0) lg КОЕ/г. Установлена высокая частота колонизации слизистой кишечника пациентов с туберкулезом анаэробными грамположительными клостридиями — *Clostridium perfringens* (36%), количественные уровни которых в среднем составили 1,5 (1,0; 2,0) lg КОЕ/г. У 33% пациентов в кишечном микробиоме обнаруживали лактозонегативные кишечные палочки в титрах 4 (1,0; 5,0) lg КОЕ/г.

После курса пробиотикотерапии статистически значимых различий по изменению колонизационных уровней большинства резидентов кишечного микробиома не выявлено. Титры бифидобактерий не достигли региональных значений нормы, так как увеличились до 7,8 (7,0; 8,0) lg КОЕ/г ( $p = 0,35$ ). Количественный уровень лактозопозитивных эшерихий остался низким и не превышал 6,7 (5,0; 6,0) lg КОЕ/г ( $p = 0,55$ ). Не изменился и уровень энтерококков: *E. faecalis* — 5,3 (4,0; 7,0) lg КОЕ/г ( $p = 0,81$ ), *E. faecium* — 5,7 (5,0; 7,0) lg КОЕ/г ( $p = 0,95$ ). Среди представителей резидентной микробиоты отмечали только статистически значимое повышение титров лактобацилл до 6,1 (6,0; 8,0) lg КОЕ/г по сравнению с исходным значением ( $p = 0,05$ ). После приема бактериальных препаратов снизилась до 46,6% частота обнаружения стафилококков ( $p = 0,98$ ). Они имели низкий количественный уровень равный 1,5 (1,0; 3,0) lg КОЕ/г, но он статистически не отличался от исходных титров ( $p = 0,33$ ). Значимо изменилось содержание и частота обнаружения грибов рода *Candida*. После пробиотикотерапии грибы были выделены только у 46,7% пациентов ( $p = 0,001$ ), их средний количественный уровень достигал

региональных значений нормы и составил 2,1 (1,0; 5,0) lg КОЕ/г ( $p = 0,03$ ). Также снизилась до 10% частота колонизации слизистой эшерихиями со слабыми ферментативными свойствами ( $p = 0,05$ ), а их титры в среднем составили 1,6 (1,0; 6,0) lg КОЕ/г ( $p = 0,026$ ).

Далее была проведена оценка влияния приема пробиотиков на вирулентность условно-патогенной микробиоты. Установлено, что результатом приема биопрепаратов стало снижение продукции гемолизина. Так, частота выделения гемолизинпродуцирующих стафилококков до курса пробиотиков была 38%, после — 2% ( $p = 0,009$ ), среди энтерококков 7% штаммов выделяли цитоллизины (гемолизины), после приема курса пробиотиков энтерококков с гемолитической активностью выделено не было. Кроме продукции цитотоксинов у энтерококков после коррекции микробиома пробиотиками достоверно уменьшилось число штаммов с липазной активностью — с 18,6 до 8,8% ( $p = 0,05$ ), а также продуцирующих протеолитические ферменты — с 12 до 2% ( $p = 0,05$ ). Однако, среди микромицетов рода *Candida* сохранилась высокая частота обнаружения культур, продуцирующих липазу, которая составила до коррекции 38%, после — 31,5% ( $p = 0,7$ ).

В связи с тем, что в состав пробиотического препарата входили анаэробные представители «филометаболического звена микробиома», осуществляющего регуляцию состава и свойств всего сообщества микроорганизмов (лактобациллы и бифидобактерии), одной из задач исследования была оценка их влияния на биологические свойства других микросимбионтов, в частности энтерококков. Предметом исследования стал жирнокислотный состав бактериальной мембраны бактерий рода *Enterococcus* до и после курса пробиотикотерапии с последующей косвенной оценкой биохимической активности энтерококков на основе активности кислотообразования в процессе ферментирования углеводов.

В целом у энтерококков в составе клеточных мембран были детектированы 9 насыщенных и 9 ненасыщенных жирных кислот (табл.), общая масса которых у разных видов энтерококков до и после применения пробиотических штаммов не отличалась ( $p > 0,05$ ). У *E. faecalis* изменилось содержание отдельных жирных кислот с насыщенной и ненасыщенной ацильной цепью. После приема пробиотиков повысилось в 10 раз содержание маргариновой (C17:0) ( $p = 0,04$ ) и олеиновой (C9-C18:1) жирных кислот ( $p = 0,03$ ).

У *E. faecium* в 11 раз возросла масса насыщенной лауриновой кислоты (C12:0) ( $p = 0,001$ ) и в 10 раз увеличилось содержание длинноцепочечной насыщенной лигноцеринового кисло-



**Таблица. Состав и содержание жирных кислот в клеточных мембранах микроорганизмов рода *Enterococcus* от фтизиатрических пациентов (в мкг на 0,01 г сухого остатка)**Table. Composition and level of cell membrane fatty acids in genus *Enterococcus* from phthisiological patients (in micrograms per 0.01 g of dry pellet)

Химическая формула Chemical formula	Название жирной кислоты (тривиальное) The name of the fatty acid (trivial)	<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 5)		<i>Enterococcus faecium</i> (n = 5)	
		До пробиотиков Before probiotic therapy	После пробиотиков After probiotic therapy	До пробиотиков Before probiotic therapy	После пробиотиков After probiotic therapy
<b>Насыщенные жирные кислоты</b> Saturated fatty acids		0,0681	0,071	0,0761	0,081
<b>C12:0</b>	<b>Лауриновая</b> Lauric acid	0,001 (0,001; 0,002)	0,001 (0,0008; 0,0013)	0,001 (0,0007; 0,002)	0,011** (0,009; 0,013)
<b>C14:0</b>	<b>Миристиновая</b> Myristic acid	0,014 (0,009; 0,0016)	0,024 (0,020; 0,028)	0,020 (0,016; 0,028)	0,010 (0,006; 0,014)
<b>C15:0</b>	<b>Пентадециловая</b> Pentadecyl acid	0,001 (0,0007; 0,0015)	0,001 (0,0007; 0,001)	0,002 (0,001; 0,003)	0,002 (0,001; 0,003)
<b>C16:0</b>	<b>Пальмитиновая</b> Palmitic acid	0,042 (0,021; 0,046)	0,033 (0,027; 0,035)	0,039 (0,021; 0,042)	0,032 (0,028; 0,04)
<b>C17:0</b>	<b>Маргариновая</b> Margarine acid	0,0001 (0,000; 0,0001)	0,001* (0,0005; 0,0013)	0,001 (0,0008; 0,002)	0,002 (0,001; 0,004)
<b>C18:0</b>	<b>Стеариновая</b> Stearic acid	0,008 (0,006; 0,009)	0,007 (0,005; 0,008)	0,010 (0,005; 0,024)	0,014 (0,011; 0,016)
<b>C22:0</b>	<b>Бегеновая</b> Begenovaya acid	0,001 (0,0005; 0,002)	0,002 (0,001; 0,004)	0,001 (0,0009; 0,0025)	0,001 (0,0008; 0,0012)
<b>C23:0</b>	<b>Трикоциловая</b> Tricocyl acid	0,001 (0,00098; 0,002)	0,001 (0,0008; 0,002)	0,002 (0,001; 0,003)	–
<b>C24:0</b>	<b>Лигноцериновая</b> Lignocerine	–	0,001 (0,0006; 0,002)	0,0001 (0,0001; 0,0002)	0,001* (0,0007; 0,0015)
<b>Ненасыщенные жирные кислоты</b> Unsaturated fatty acids		0,053	0,077	0,072	0,077
<b>C14:1</b>	<b>Миристолеиновая</b> Myristolein acid	0,001 (0,0008; 0,0012)	0,002 (0,001; 0,004)	0,001 (0,0007; 0,002)	0,001 (0,0008; 0,002)
<b>7-C16:1</b>	<b>Цис-7-Пальмитолеиновая</b> Cis-7-Palmitoleic acid	0,001 (0,0009; 0,001)	0,001 (0,0008; 0,002)	0,003 (0,001; 0,004)	0,006* (0,005; 0,0068)
<b>9-C16:1</b>	<b>Цис-9-Пальмитолеиновая</b> Cis-9-palmitoleic acid	0,012 (0,010; 0,014)	0,010 (0,007; 0,02)	0,008 (0,006; 0,009)	0,001** (0,0007; 0,002)
<b>7-C18:1</b>	<b>Цис 7- вакценовая</b> Cis-7-vaccene acid	0,002 (0,0017; 0,0022)	0,003 (0,001; 0,004)	0,004 (0,003; 0,0045)	–
<b>9-C18:1</b>	<b>Олеиновая</b> Oleic acid	0,002 (0,001; 0,0023)	0,023* (0,01; 0,031)	0,027 (0,01; 0,032)	0,055* (0,042; 0,065)
<b>C18:1</b>	<b>Элаидиновая</b> Elaidine acid	0,010 (0,0095; 0,012)	0,007 (0,005; 0,008)	0,008 (0,006; 0,009)	0,004 (0,001; 0,0047)
<b>C18:2</b>	<b>Линолевая</b> Linoleic acid	–	0,001 (0,001; 0,002)	0,001 (0,0006; 0,002)	0,004* (0,003; 0,005)
<b>C19:1</b>	<b>Цис-нонадекаен-10,13-овая</b> Cis-nonadecaen-10,13-ovaya acid	0,023 (0,01; 0,028)	0,029 (0,01; 0,035)	0,019 (0,007; 0,023)	0,003** (0,001; 0,005)
<b>C19:2</b>	<b>Цис,цис-нонадекадиен-10,13-овая</b> Cis,cis-nonadecadiene-10,13-ovaya acid	0,002 (0,001; 0,0025)	0,001 (0,0007; 0,002)	0,001 (0,0005; 0,003)	0,002 (0,001; 0,003)
<b>Общая масса</b> Total weight		0,1211	0,148	0,1481	0,158

Примечание. \* – p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01.

Note. \* – p &lt; 0.05; \*\* p &lt; 0.01.

ты (С24:0) ( $p = 0,02$ ). При этом в 2 раза увеличилась масса цис-7-пальмитолеиновой (С 7-С16:1) и олеиновой (9-С18:1) жирных кислот ( $p = 0,05$ ), в 4 раза увеличилось содержание линолевой (С18:2) кислоты ( $p = 0,04$ ). При этом масса цис-нонадекаен-10,13-овой (С19:1) и цис-9-пальмитолеиновой (9-С16:1) кислот снизилась в 6 и 8 раз соответственно ( $p = 0,001$ ).

После курса приема пробиотиков регистрировали достоверно значимое увеличение продукции энтерококками органических кислот. Кислотообразование у *E. faecalis* было 28,9°Т (20,2; 36,4), а увеличилось до 44,3°Т (40,1; 45,5) ( $p = 0,007$ ). Среднее значение кислотообразования у *E. faecium* до курса пробиотиков составило 27,5°Т (17,7; 37,9), после 42,5°Т (40,4; 44,5) ( $p = 0,001$ ).

## Обсуждение

Основопологающим механизмом действия пробиотических штаммов является создание временного микробиоценоза на основе восполнения количественного уровня микросимбионтов пациента [11]. Кроме этого, пробиотические штаммы вступают в антагонистические взаимоотношения с патогенными и условно-патогенными штаммами, которые элиминируются из кишечного биотопа, нормализуют рН кишечника, активизируют мукозальный иммунитет, метаболизируют различные субстраты и нормализуют пищеварение [2, 12, 15]. Для получения клинического эффекта от пробиотиков специалистами Российской гастроэнтерологической ассоциации рекомендуется минимальная эффективная доза не менее  $10^8$ – $10^9$  КОЕ [7, 9], что и послужило основой назначаемой дозировки. Так как прием пробиотического препарата осуществлялся на фоне противотуберкулезных средств, которые обладают антибактериальной активностью, то кратность применения минимальной дозы составила 2 раза в день для того, чтобы восстановить количественный уровень бифидобактерий и лактобацилл у пациентов. Для пробиотикотерапии фтизиатрических пациентов были использованы кишечнорастворимые капсулы, которые обеспечивают доставку пробиотических штаммов до кишечника. Однако по результатам микробиологических исследований у пациентов после одного курса пробиотикотерапии длительностью 21 день не происходило восстановление количественного уровня микроорганизмов рода *Bifidobacterium*. Титры *Lactobacillus* spp. достоверно повышались по сравнению с исходным уровнем, но были ниже, чем региональные значения нормы [25]. Можно предположить, что у пациентов с туберкулезом легких формируются стойкие микрoэкологические нарушения

кишечника, сопровождающиеся значительным снижением количественных уровней доминантных кишечных микросимбионтов и нарушением регуляторных механизмов, поэтому одного курса пробиотикотерапии недостаточно для восстановления титров микробиоты [3]. Лактобациллы и бифидобактерии обладают множеством механизмов, с помощью которых они регулируют количественный уровень других микроорганизмов [5, 12, 22]. В связи с этим под влиянием пробиотических штаммов родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* могут восстанавливаться титры факультативно-анаэробных резидентов кишечного микробиома — типичной кишечной палочки и энтерококков [21]. У больных туберкулезом уровни *E. coli* lac+, *E. faecalis*, *E. faecium* остались низкими. Но после курса пробиотиков сократилось в 2 раза число пациентов, у которых в микробиоме регистрировали грибы рода *Candida* в диагностически значимых титрах, в 3 раза сократилось число лиц с лактозонегативными эшерихиями, то есть уменьшилась частота обнаружения условно-патогенных микроорганизмов.

Установлено, что даже один курс пробиотикотерапии оказывает положительное влияние на биологические свойства энтерококков. О роли этих микроорганизмов в кишечном микробиоме идут споры, так как их функции и свойства при зубиозе [4, 23, 18] и при микрoэкологических нарушениях отличаются [6, 24]. Они могут быть продуцентами бактериоцинов, органических кислот — молочной, уксусной — с выраженным антибактериальным действием [18, 23]. Но при определенных условиях энтерококки способны проявлять вирулентность — синтезировать гемолизины, липазу, желатиназу, гиалуронидазу [10]. Они обладают свойством инактивировать низкомолекулярные биологически активные вещества организма человека [13]. По результатам исследования установлено, что несмотря на сохранение низких колонизационных уровней энтерококков изменились их биологические свойства. Достоверно снизилось число энтерококков, продуцирующих цитолизины (гемолизины), в 6 раз — желатиназу, в 2 раза — энтерококков, обладающих липазной активностью, то есть в целом уменьшились риски инвазии энтерококков через слизистую кишечника.

Под влиянием пробиотиков произошли изменения жирнокислотного состава мембраны энтерококков, от которого зависит ее физическое состояние и, соответственно, функциональные свойства [26]. Так, у *E. faecalis* достоверно увеличилось содержание ненасыщенной олеиновой кислоты. У *E. faecium* увеличилось количество олеиновой, линолевой и цис-7-пальмитолеиновой жирных кислот.

Все эти жирные кислоты придают мембране микроорганизмов пластичность и текучесть [1, 20, 26]. По данным литературы ненасыщенные кислоты в составе мембраны микроорганизмов повышают гидрофобность клеточной поверхности и увеличивают адгезивные свойства, а также поддерживают активность белков метаболизма бактерий [1, 26]. Установлено, что у энтерококков после курса пробиотикотерапии в 2 раза увеличивалась активность продукции органических кислот при ферментации глюкозы, что подтверждает литературные данные и демонстрирует качественные молекулярные изменения, произошедшие под влиянием живых бактериальных препаратов.

## Заключение

Результаты исследования показали, что однократный курс пробиотикотерапии многокомпонентным пробиотиком на основе бифидобактерий и лактобацилл у пациентов с туберкулезом легких и МЛУ возбудителя не позволяет восстановить количественный уровень резидентных микросимбионтов — бифидобактерий, лактобацилл, типичных эшерихий, но в целом положительно влияет на микробиом. Происходят качественные изменения микробиоты, характеризующиеся снижением частоты колонизации

и титров условно-патогенных микроорганизмов с вирулентными свойствами. Установлены молекулярные изменения мембран энтерококков, связанные с ростом массы ненасыщенных жирных кислот, придающих оболочке пластичность и функциональную активность, что сопровождается увеличением кислотообразования. Продемонстрированы механизмы воздействия пробиотических штаммов на кишечный микробиом, основанные на регуляции количественных уровней и свойств условно-патогенной микробиоты, а также их влияние на состав и активность клеточной мембраны непатогенных энтерококков. Полученные данные перспективны для проведения рандомизированных клинических исследований по определению длительности и количества курсов пробиотикотерапии у пациентов с туберкулезом легких, с последующей оценкой влияния пробиотиков на течение основного заболевания и эффективность противотуберкулезной терапии.

## Благодарности

Коллектив исследователей выражает благодарность лаборантскому составу кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ за техническое обеспечение микробиологических исследований.

## Список литературы/References

1. Андриуков Б.Г., Ляпун И.Н., Матосова Е.В. Значение мембранных фосфолипидов в реализации защитных стратегий бактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т. 97, № 6. С. 594–603. [Andriukov B.G., Lyapun I.N., Matosova E.V. The significance of membrane phospholipids in the implementation of protective strategies of bacteria. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2020, vol. 97, no. 6. pp. 594–603. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-10
2. Белкина Т.В., Аверина О.В., Савенкова Е.В., Даниленко В.Н. Микробиом кишечника человека и иммунная система: роль пробиотиков в формировании иммунобиологического потенциала, препятствующего развитию инфекции COVID-19 // Успехи современной биологии. 2020. Т. 140, № 6. С. 523–539. [Belkina T.V., Averina O.V., Savenkova E.V., Danilenko V.N. Human gut microbiome and immune system: the role of probiotics in the formation of immunobiological potential that prevents the development of COVID-19 infection. *Uspekhi sovremennoi biologii = Successes of Modern Biology*, 2020, vol. 140, no. 6, pp. 523–539. (In Russ.)] doi: 10.31857/S0042132420060034
3. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Оценка микробиоты и пробиотических штаммов с позиций новых научных технологий // Фарматека. 2016. № 11. С. 21–33. [Bondarenko V.M., Rybalchenko O.V. Evaluation of microbiota and probiotic strains from the standpoint of new scientific technologies. *Farmateka = Pharmateca*, 2016, no. 11, pp. 21–33. (In Russ.)]
4. Ермоленко Е.И., Абдурасулова И.Н., Котылева М.П., Свиридо Д.А., Мацулевич А.В., Карасева А.Б., Тарасова Е.А., Сизов В.В., Суворов А.Н. Влияние индигенных энтерококков на микробиоту кишечника и поведение крыс при коррекции экспериментального дисбиоза // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103, № 1. С. 22–37. [Ermolenko E.I., Abdurasulova I.N., Kotyleva M.P., Svirido D.A., Matsulevich A.V., Karaseva A.B., Tarasova E.A., Sizov V.V., Suvorov A.N. Influence of indigenous enterococci on intestinal microbiota and behavior of rats during correction of experimental dysbiosis. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*, 2017, vol. 103, no. 1, pp. 22–37. (In Russ.)]
5. Загайнова А.В., Федец З.Е., Панькова М.Н., Новожилов К.А., Грицюк О.В., Курбатова И.В. Лактобациллы как составная часть микробиоты кишечника и их значение в физиологическом состоянии человека // Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. 2022. № 4. С. 12–25. [Zagainova A.V., Fedets Z.E., Pankova M.N., Novozhilov K.A., Gritsyuk O.V., Kurbatova I.V. Lactobacilles as a component of the intestinal microbiota and their significance in the physiological state of humans. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*, 2022, no. 4, pp. 12–25. (In Russ.)]
6. Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю., Марковская А.А., Несвижский Ю.В., Афанасьев С.С., Леванова Л.А. Исследование in vitro механизмов взаимодействия грибов *Candida albicans* с *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из кишечного микробиома ВИЧ-инфицированных пациентов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 4. С. 420–427. [Zakharova Yu.V., Otdushkina L.Yu., Markovskaya A.A., Nesvizh Yu.V.,

- Afanasyev S.S., Levanova L.A. In vitro study of mechanisms of interaction of *Candida albicans* fungi with *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis* isolated from the intestinal microbiome of HIV-infected patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2022, vol. 99, no. 4, pp. 420–427. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-271
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Усенко Д.В., Успенский Ю.П. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021. Т. 31, № 2. С. 65–91. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Zolnikova O.Yu., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Usenko D.V., Uspenskiy Yu.P. Practical recommendations of the Scientific Community to promote the clinical study of the human microbiome (NSOIM) and the Russian Gastroenterological Associations (RGA) on the use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods enriched with them for the treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2021, vol. 31, no. 2, pp. 65–91. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
  8. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин Е.И. Эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней // Русский медицинский журнал. 2019. № 12. С. 89–96. [Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin E.I. Evolution of probiotic therapy in the clinic of internal diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2019, no. 12, pp. 89–96. (In Russ.)]
  9. Кайбышева О.В., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины // Доказательная гастроэнтерология. 2019. Т. 8, № 3. С. 45–54. [Kaibysheva O.V., Nikonov E.L. Probiotics from the standpoint of evidence-based medicine. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Evidence-based Gastroenterology*, 2019, vol. 8, no. 3, pp. 45–54. (In Russ.) doi: 10.17116/dok-gastro2019803145
  10. Коменкова Т.С., Зайцева Е.А. Фенотипическое и генотипическое разнообразие *Enterococcus faecalis* при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевой системы у детей в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2020. Т. 81, № 2. С. 4–12. [Komenkova T.S., Zaitseva E.A. Phenotypic and genotypic diversity of *Enterococcus faecalis* in infectious and inflammatory diseases of the urinary system in children in Primorsky Krai. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical Ecology. The Science*, 2020, vol. 81, no. 2, pp. 4–12. (In Russ.) doi: 10.5281/zenodo.4000324
  11. Машарова А.А., Данилевская Н.Н. Современные критерии выбора эффективной пробиотикотерапии // Медицинский совет. 2018. № 12. С. 52–59. [Masharova A.A., Danilevskaya N.N. Modern criteria for choosing effective probiotic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2018, no. 12, pp. 52–59. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-52-59
  12. Михайлова Н.А., Воеводин Д.А., Лазарев С.А. Современные представления о про-/эукариотических взаимодействиях организма человека — основа создания нового поколения пробиотических препаратов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т. 97, № 4. С. 346–355. [Mikhailova N.A., Voevodin D.A., Lazarev S.A. Modern ideas about pro-/eukaryotic interactions of the human body — the basis for creating a new generation of probiotic drugs. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2020, vol. 97, no. 4, pp. 346–355. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-7
  13. Пашкова Т.М. Характеристика антицитокиновой активности *Enterococcus* spp., изолированных от животных // Вестник Оренбургского государственного университета. 2017. Т. 209, № 9. С. 82–84. [Pashkova T.M. Characteristics of the anti-cytokine activity of *Enterococcus* spp. isolated from animals. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Orenburg State University*, 2017, vol. 209, no. 9, pp. 82–84. (In Russ.)]
  14. 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. С. 44–54. [Rodina O.V., Borisov S.E., Ivanova D.A. Adverse events of the new and traditional chemotherapy regimens in the patients with multi drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya = Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2020, vol. 2, pp. 44–54. (In Russ.)]
  15. Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Королькова Е.Д., Фонтуренко А.Ю., Капустина В.В., Вишневская О.Н., Кошевая Е.Г. Гистологические исследования слизистой оболочки тонкой кишки крысы при воздействии эндотоксина и пробиотических бактерий // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018. № 2. С. 32–36. [Rybalchenko O.V., Orlova O.G., Korolkova E.D., Fonturenko A.Yu., Kapustina V.V., Vishnevskaya O.N., Koshevaya E.G. Histological studies of the rat small intestine mucosa under the influence of endotoxin and probiotic bacteria. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St. Petersburg*, 2018, no. 2, pp. 32–36. (In Russ.)]
  16. 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. Т. 17, № 4. С. 71–73. [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. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal*, 2017, vol. 17, no. 4, pp. 71–73. (In Russ.)]
  17. Суворов А.Н. Микробная персонализированная терапия как новый инструмент лечащего врача // Российский журнал персонализированной медицины. 2022. Т. 2, № 1. С. 51–62. [Suvorov A.N. Microbial personalized therapy as a new instrument of the attending physician. *Rossiiskii zhurnal personalizovannoi meditsiny = Russian Journal of Personalized Medicine*, 2022, vol. 2, no. 1, pp. 51–62. (In Russ.) doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-51-62
  18. Сычева М.В. Биологические свойства энтерококков, выделенных из организма животных и человека: фенотипическая характеристика и генетический контроль // Шаг в науку. 2021. № 2. С. 4–9. [Sycheva M.V. Biological properties of enterococci isolated from animals and humans: phenotypic characteristics and genetic control. *Shag v nauku = Step into Science*, 2021, no. 2, pp. 4–9. (In Russ.)]



19. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. М.: 2022. 151 с. [Tuberculosis in adults. Clinical recommendations. Moscow: 2022. 151 p. (In Russ.)]
20. Шипко Е.С., Дуванова О.В. Влияние температурного стресса на спектр жирных кислот штаммов *Vibrio cholerae* // Вестник Пермского университета. Серия «Биология». 2022. № 2. С. 143–154. [Shipko E.S., Duvanova O.V. Influence of temperature stress on the spectrum of fatty acids of *Vibrio cholerae* strains. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya "Biologiya" = Bulletin of Perm University. Biology Series*, 2022, no. 2, pp. 143–154. (In Russ.)] doi: 10.17072/1994-9952-2022-2-143-154
21. Abdelghani Z., Hourani N., Zaidan Z., Dbaibo G., Mrad M., Hage-Sleiman R. Therapeutic applications and biological activities of bacterial bioactive extracts. *Arch. Microbiol.*, 2021, vol. 203, pp. 4755–4776. doi: 10.1007/s00203-021-02505-1
22. Derrien M., Turrone F., Ventura M., Sinderen D.V. Insights into endogenous *Bifidobacterium* species in the human gut microbiota during adulthood. *Trends Microbiol.*, 2022, vol. 30, no. 10, pp. 940–947. doi: 10.1016/j.tim.2022.04.004
23. Du R., Ping W., Ge J. Purification, characterization and mechanism of action of enterocin HDX-2, a novel class II bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* HDX-2. *LWT — Food Science and Technology*, 2022, vol. 153: 112451 doi: 10.1016/j.lwt.2021.112451
24. Jung A., Metzner M., Ryll M. Comparison of pathogenic and non-pathogenic *Enterococcus cecorum* strains from different animal species. *BMC Microbiol.*, 2017, vol. 17, pp. 33–46. doi: 10.1186/s12866-017-0949-y
25. Levanova L.A., Aleshkin V.A., Vorob'ev A.A., Afanas'ev S.S., Zinin-Bernes N.N., Rubal'skiĭ O.V., Aleshkin A.V. Age-dependent characteristics of intestinal microbiocenosis in Kemerovo residents. *Journal of Microbiology, Epidemiology Immunobiology*, 2001. vol. 3, pp. 72–77.
26. Sukhikh A., Zakharova Yu., Yuzhalin A., Bykov A., Kotova T., Poznyakovskiy V. Criteria for standardization of probiotic components in functional food products. *Foods and Raw Materials*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 457–466. doi: 10.21603/2308-4057-2018-2-457-466
27. 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, no. 12: 8975. doi: 10.1038/s41598-022-12970-3

---

**Авторы:**

**Отдушкина Л.Ю.**, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

**Захарова Ю.В.**, д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

**Холодов А.А.**, клинический ординатор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

**Пьянзова Т.В.**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

**Authors:**

**Otdushkina L.Yu.**, Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation;

**Zakharova Yu.V.**, DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation;

**Kholodov A.A.**, Resident Physician, Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation;

**Pyanzova T.V.**, DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 27.02.2023  
Принята к печати 21.06.2023

Received 27.02.2023  
Accepted 21.06.2023